

## **ПРИЛОЖЕНИЕ I**

### **КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА**

## **1. НАЗВАНИЕ МЕДИЦИНСКОГО ПРОДУКТА**

ГальвусМЕТ® 50 мг/500 мг, 50 мг/850 мг, 50 мг/1000 мг Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

## **2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

*действующее вещество:* вилдаглиптин, метформин (в виде метформина гидрохлорида);

1 таблетка 50 мг/500 мг содержит 50 мг вилдаглиптина и 500 мг метформина гидрохлорида;

1 таблетка 50 мг/850 мг содержит 50 мг вилдаглиптина и 850 мг метформина гидрохлорида;

1 таблетка 50 мг/1000 мг содержит 50 мг вилдаглиптина и 1000 мг метформина гидрохлорида;

*вспомогательные вещества:*

Полный перечень вспомогательных веществ, см. раздел 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

*Таблетки 50 мг/500 мг:* таблетки, покрытые пленочной оболочкой, овальной формы со скошенными краями, светло-желтого цвета, с оттиском "NVR" с одной стороны и "LLO" – с другой;

*Таблетки 50 мг/850 мг:* таблетки, покрытые пленочной оболочкой, овальной формы со скошенными краями, желтого цвета, с оттиском "NVR" с одной стороны и "SEN" – с другой;

*Таблетки 50 мг/1000 мг:* таблетки, покрытые пленочной оболочкой, овальной формы со скошенными краями, темно-желтого цвета, с оттиском "NVR" с одной стороны и "FLO" – с другой.

## **4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**

### **4.1 Показания к применению.**

Гальвусмет® показан в качестве дополнения к диете и упражнениям с целью улучшения контроля уровня глюкозы при лечении взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа:

- при лечении пациентов, у которых надлежащий контроль уровня глюкозы не может быть обеспечен пероральным приемом метформина как монопрепарата;
- при лечении пациентов, которые уже получали терапию комбинацией вилдаглиптина и метформина в виде отдельных препаратов;
- в комбинации с другими препаратами для лечения сахарного диабета, включая инсулин, если они не обеспечивают достаточный контроль уровня глюкозы.

### **4.2 Дозировка и способ применения.**

## **Способ применения и дозы.**

### *Взрослые*

При использовании препарата при сахарном диабете 2 типа в качестве антигипергликемического средства, его дозу подбирают индивидуально, с учетом эффективности и переносимости. При назначении препарата Гальвусмет® не следует превышать максимальную суточную дозу вилдаглиптина (100 мг).

Рекомендуемая начальная доза препарата Гальвусмет® должна быть основана на состоянии пациента и/или соответствующей дозе вилдаглиптина и/или метформина гидрохлорида, которую пациент в настоящее время принимает.

Во избежание побочных эффектов метформина гидрохлорида со стороны желудочно-кишечного тракта, препарат Гальвусмет® следует принимать во время еды. В случае если доза препарата Гальвусмет® была пропущена, то ее необходимо принять, как только пациент вспомнит об этом. Двойная доза не должна приниматься в один и тот же день.

*- Начальная доза для пациентов, чье состояние не контролируется надлежащим образом при монотерапии вилдаглиптином.*

Основываясь на обычных начальных дозах метформина гидрохлорида (500 мг два раза в день либо 850 мг один раз в день), лечение препаратом Гальвусмет® можно начать с приема таблеток 50 мг/500 мг два раза в день, постепенно титруя дозы после оценки адекватности терапевтического ответа.

*- Начальная доза для пациентов, чье состояние не контролируется надлежащим образом при монотерапии метформина гидрохлоридом.*

Основываясь на текущую дозу метформина гидрохлорида, принимаемую пациентом, применение препарата Гальвусмет® можно начать с таблеток любой дозы: 50 мг/500 мг, 50 мг/850 мг или 50 мг/1000 мг два раза в день.

*- Начальная доза для пациентов, которые переходят с комбинированного лечения вилдаглиптином и метформином в виде отдельных препаратов.*

Применение препарата Гальвусмет® можно начать с таблеток любой дозы: 50 мг/500 мг, 50 мг/850 мг или 50 мг/1000 мг, основываясь на дозе вилдаглиптина или метформина, которые уже принимаются пациентом.

*- Начальная доза для пациентов, которые ранее не получали терапию противодиабетическими препаратами.*

Лечение препаратом Гальвусмет® можно начать с приема таблеток 50 мг/500 мг один раз в день, постепенно титруя дозы до максимальной 50 мг/1000 мг два раза в день, после оценки адекватности терапевтического ответа.

*- Начальная доза для пациентов, которые переходят с комбинированного лечения метформином с сульфонилмочевинной.*

Доза препарата Гальвусмет® должна обеспечить 50 мг вилдаглиптина два раза в день (суточная доза 100 мг) и дозу метформина, принимаемую пациентом ранее. Если препарат Гальвусмет® принимается в комбинации с сульфонилмочевинной, следует рассмотреть возможность назначения более низких доз сульфонилмочевинной для снижения риска развития гипогликемии.

*- Начальная доза для пациентов, которые переходят с комбинированного лечения инсулином и максимально переносимой дозой метформина.*

Доза препарата Гальвусмет® должна обеспечивать 50 мг вилдаглиптина два раза в день (суточная доза 100 мг) и дозу метформина, принимаемую пациентом ранее.

Безопасность и эффективность вилдаглиптина и метформина в составе трехкомпонентной комбинированной терапии с тиазолидиндионом не установлена.

### *Особые группы пациентов*

#### **Почечная недостаточность**

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) следует определять до начала лечения метформин-содержащими препаратами (например, Гальвусмет®) и, по крайней мере, раз

в год после этого. У пациентов с повышенным риском дальнейшего прогрессирования почечной недостаточности и у пожилых людей, почечную функцию следует оценивать чаще, например, раз в 3-6 месяцев.

Максимальную суточную дозу метформина предпочтительно разделить на 2-3 ежедневные дозы. Факторы, которые могут увеличить риск развития лактоацидоза должны быть приняты во внимание до начала приема метформин-содержащих препаратов (например, Гальвусмет®) пациентами с СКФ <60 мл/ мин. Гальвусмет® противопоказан пациентам с СКФ <30 мл/ мин, так как он содержит метформин.

Следующие рекомендации по дозировке относятся к метформину и вилдаглиптину, принимаемым отдельно или вместе пациентами с нарушением функции почек. Если препарат Гальвусмет® в достаточной дозировке не доступен, то вместо комбинированного препарата с фиксированной дозировкой должны использоваться отдельные компоненты.

#### **Корректировки дозы для пациентов с почечной недостаточностью**

<b>СКФ мл/ мин</b>	<b>Метформин</b>	<b>Вилдаглиптин</b>
60-89	Максимальная суточная доза составляет 3000 мг*. В случае снижения функции почек можно рассмотреть возможность уменьшения дозы.	Максимальная суточная доза составляет 100 мг.
45-59	Начальная доза должна быть не более 1000 мг при максимальной суточной дозе 2000 мг*.	Максимальная суточная доза составляет 50 мг.
30-44	Начальная доза должна быть не более 500 мг при максимальной суточной дозе 1000 мг	
<30	Метморфин противопоказан.	

\* Если дозы метформин выше, чем дозы, достижимые при приеме только Гальвусмет®, считаются необходимыми.

#### **Пациенты пожилого возраста (≥ 65 лет).**

Поскольку метформин экскретируется почками, а в пожилом возрасте имеется тенденция к снижению их функции, необходимо регулярно контролировать функциональное состояние почек во время лечения препаратом Гальвусмет® у пациентов этой возрастной категории. Дозировка препарата Гальвусмет® для пожилых пациентов ≥ 65 лет должна быть скорректирована, основываясь на функции почек.

#### **Пациенты с нарушением функции печени.**

Не рекомендуется назначать препарат Гальвусмет® пациентам с клиническими или лабораторными проявлениями печеночной недостаточности, в том числе в случаях, когда перед началом лечения активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспартатаминотрансферазы (АСТ) более чем в 2,5 раза превышает верхнюю границу нормы.

#### **Педиатрические пациенты.**

Безопасность и эффективность применения препарата Гальвусмет® у детей не установлены. Поэтому не рекомендуется назначать препарат Гальвусмет® пациентам младше 18-летнего возраста.

### **4.3 Противопоказания.**

- повышенная чувствительность к вилдаглиптину или метформина гидрохлориду или к любым другим компонентам препарата;
- диабетическая прекома;
- острый или хронический метаболический ацидоз, включая лактоацидоз или диабетический кетоацидоз с и без комы. Диабетический кетоацидоз должен лечиться инсулином.
- тяжелое нарушение функции почек (СКФ < 30 мл/мин);
- острые состояния, протекающие с риском развития нарушения функции почек, такие как: дегидратация, тяжелая инфекция, шок, внутривенное введение йодированных контрастных средств;
- острые или хронические заболевания, способные вызвать гипоксию тканей, такие как: сердечная или дыхательная недостаточность, недавно перенесенный инфаркт миокарда, шок;
- острая алкогольная интоксикация, алкоголизм;
- нарушения функции печени;
- период грудного вскармливания.

#### **4.4 Специальные предупреждения и меры предосторожности при использовании.**

ГальвусМЕТ® не заменяет инсулин у инсулинзависимых пациентов. Препарат не должен применяться у пациентов с диабетом 1 типа или для лечения диабетического кетоацидоза.

##### *Лактоацидоз.*

Лактоацидоз является очень редким, но серьезным метаболическим осложнением, которое чаще всего сопровождается резким ухудшением функции почек или кардиореспираторных заболеваний, или сепсиса. Аккумуляция метформина происходит с резким ухудшением функции почек, и повышает риск развития молочнокислого ацидоза.

В случае обезвоживания (например, из-за тяжелой диареи или рвоты, лихорадки или снижения потребления жидкости), пациент должен прекратить прием препаратов, содержащих метформин (например, Гальвусмет®), и немедленно обратиться к врачу.

Пациенты, принимающие препараты, содержащие метформин (такие как Гальвусмет®), должны начинать прием лекарственных препаратов, которые могут резко ухудшить функцию почек (такие как противогипертензивные, мочегонные и нестероидные противовоспалительные средства), с осторожностью. Другие факторы риска лактоацидоза включают чрезмерное потребление алкоголя, нарушение функции печени, неконтролируемый диабет, кетоз, длительное голодание и любые условия, связанные с гипоксией, а также сопутствующий прием лекарственных средств, которые могут привести к лактоацидозу.

##### *Диагностика лактоацидоза*

Пациенты и/или лица, осуществляющие уход за ними, должны быть осведомлены о риске лактоацидоза. Лактоацидоз характеризуется ацидотической одышкой, болями в животе, мышечными судорогами, астенией и гипотермией с последующей комой. В случае появления предполагаемых симптомов, пациент должен прекратить прием препаратов, содержащих метформин (таких как Гальвусмет®), и немедленно обратиться к врачу. Диагностические лабораторные данные включают сниженный pH крови (<7,35), повышенные уровни солей молочной кислоты в плазме (>5 ммоль/л) и увеличенный анионный интервал и соотношение лактата/пирувата. При подозрении на метаболический ацидоз лечение препаратами, содержащими метформин (например, Гальвусмет®), следует прекратить и немедленно госпитализировать.

##### *Контроль функционального состояния почек.*

СКФ следует оценивать до начала лечения и регулярно во время терапии. Препараты, содержащие метформин (такие как Гальвусмет®), противопоказаны пациентам с СКФ <30 мл/ мин, и их прием должен быть временно прекращен при наличии условий, которые изменяют функции почек. Известно, что гидрохлорид метформина, в основном выводится почками, а риск аккумуляции гидрохлорида метформина и лактоацидоза возрастает по мере ухудшения функции почек. Поскольку преклонному возрасту сопутствует снижение функции почек, препараты, содержащие метформин (например, Гальвусмет®), должны тщательно титроваться у пожилых людей, чтобы установить минимальную дозу для достижения адекватного гликемического эффекта, кроме того функцию почек следует регулярно контролировать.

*Сопутствующее применение лекарственных средств, которые могут влиять на функцию почек или экспозицию метформина гидрохлорида*

Сопутствующее применение лекарственных средств, которые могут влиять на функцию почек, может привести к значительным изменениям гемодинамики или ингибированию почечного транспорта и, увеличению системной экспозиции метформина. Данные лекарственные средства следует применять с осторожностью.

*Нарушения функции печени.*

Не рекомендуется назначать вилдаглиптин пациентам с нарушением функции печени, в том числе в случаях, когда до начала лечения уровни АЛТ или АСТ более чем в 2,5 раза превышают верхнюю границу нормы.

*Контроль активности ферментов печени.*

Сообщалось о редких случаях нарушения функции печени (в том числе гепатит) во время лечения вилдаглиптином. Это осложнение, как правило, протекало бессимптомно и без остаточных явлений, функциональные пробы печени после отмены препарата возвращались к норме. До начала лечения препаратом Гальвусмет® следует оценить функциональное состояние печени пациента.

На протяжении первого года лечения препаратом Гальвусмет® следует контролировать функциональные пробы печени каждые 3 месяца и далее периодически. При выявлении повышенной активности трансаминаз пациенту должно быть выполнено повторное исследование для подтверждения полученного результата, впоследствии необходим частый контроль функциональных проб печени до их нормализации. В случае если возобновляется повышение активности АЛТ или АСТ, превышающее ВГН в 3 раза или более, лечение препаратом Гальвусмет® рекомендуется прекратить. При возникновении желтухи или других признаков нарушения функции печени пациент должен прекратить прием препарата Гальвусмет® и немедленно обратиться к врачу. В случае, если препарат Гальвусмет® был отменен по причине развития побочных эффектов со стороны печени, не следует возобновлять лечение этим препаратом после нормализации функциональных проб печени.

*Сердечная недостаточность.*

Клиническое исследование применения вилдаглиптина у пациентов с ХСН класса I-III по NYHA показало, что лечение вилдаглиптином не влияет на функцию левого желудочка или на прогрессирование уже имеющейся ХСН по сравнению с плацебо. Клинический опыт у пациентов с ХСН класса III по NYHA, принимавших вилдаглиптин, по-прежнему ограничен и имеет неопределенные результаты.

Опыт применения вилдаглиптина в клинических испытаниях у пациентов с ХСН класса IV по NYHA отсутствует, поэтому его применение у таких пациентов не рекомендуется.

*Состояния, сопровождающиеся гипоксией.*

Сердечно-сосудистый коллапс (шок), острая застойная сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда и другие состояния, сопровождающиеся гипоксемией, могут приводить к развитию лактоацидоза, а также вызывать преренальную азотемию. При возникновении подобных состояний во время лечения препаратом Гальвусмет®, препарат должен быть немедленно отменен.

*Нарушения со стороны кожи.*

Опыт применения у пациентов с диабетическими осложнениями кожи ограничен. Поскольку в постмаркетинговом опыте сообщалось о случаях буллезных и эксфолиативных поражений кожи, рекомендуется регулярный мониторинг состояния кожи пациентов на наличие нарушений, таких как волдыри или изъязвления.

#### *Панкреатит.*

Поскольку в постмаркетинговом опыте сообщалось о случаях острого панкреатита, следует проинформировать пациента о характерном симптоме острого панкреатита - постоянной сильной боли в животе. Наблюдалось исчезновение симптомов панкреатита после прекращения приема вилдаглиптина. При наличии в анамнезе острого панкреатита, вилдаглиптин следует отменить.

#### *Употребление алкоголя.*

Установлено, что алкоголь усиливает эффект метформина гидрохлорида на метаболизм лактата. Пациентов следует предупреждать о недопустимости злоупотребления алкоголем на фоне лечения метформин-содержащих препаратов (такими как Гальвусмет®).

Алкогольное опьянение связано с повышенным риском развития лактоацидоза, особенно в случаях голодания, недоедания или нарушения функции печени.

#### *Гипогликемия.*

У пациентов, получающих только препарат Гальвусмет®, гипогликемия обычно не возникает, однако это возможно при недостаточно калорийном питании, в случае, если при интенсивных физических нагрузках энергетические потери не восполняются пищей, или при приеме алкоголя. Предрасположены к развитию гипогликемии лица пожилого возраста, ослабленные или плохо питающиеся пациенты, пациенты с недостаточностью коры надпочечников, гипопитуитаризмом или алкогольной интоксикацией. У лиц пожилого возраста и пациентов, получающих бета-адреноблокаторы, распознавание гипогликемии может быть затруднено.

Препараты сульфонилмочевины (ПСМ) вызывают гипогликемию. Пациенты, принимающие вилдаглиптин в комбинации с ПСМ, могут быть подвержены риску развития гипогликемии. Для снижения риска развития гипогликемии следует рассмотреть возможность назначения более низких доз ПСМ.

#### *Влияние на уровень витамина В<sub>12</sub>.*

Во время лечения метформином, являющимся одним из компонентов препарата Гальвусмет®, приблизительно у 7% пациентов наблюдалось бессимптомное снижение уровня витамина В<sub>12</sub> в сыворотке крови.

Это отклонение крайне редко сопровождалось анемией и быстро исчезало после отмены метформина гидрохлорида и/или после назначения витамина В<sub>12</sub>. Рекомендуется контролировать лабораторные показатели крови у пациентов, получающих препарат Гальвусмет®, не реже 1 раза в год, в случае обнаружения любых выраженных отклонений от нормы должно быть назначено соответствующее обследование и лечение. Пациенты определенной категории (например, при недостаточном содержании в рационе витамина В<sub>12</sub> или кальция, а также нарушении всасывания этих веществ) предрасположены к снижению уровня витамина В<sub>12</sub>. У таких пациентов оправдан регулярный (как минимум 1 раз в 2-3 года) контроль уровня витамина В<sub>12</sub> в сыворотке.

#### *Хирургические вмешательства.*

Прием метформин-содержащих препаратов (таких как Гальвусмет®) должен быть прекращен на время операции под общей, спинальной или эпидуральной анестезией (за исключением незначительных процедур, не связанных с ограничением приема пищи и жидкости), и может быть возобновлен не ранее, чем через 48 часов после операции или пока пероральное питание пациента не возобновилось и только если обследование функции почек подтверждает ее стабильность.

#### *Изменение состояния пациентов с ранее контролируемым сахарным диабетом 2 типа.*

Пациентов с сахарным диабетом 2 типа, ранее хорошо контролируемым при помощи препарата Гальвусмет®, при развитии отклонений от нормы в лабораторных показателях

(особенно, если симптомы слабо выражены или не установлен диагноз), необходимо как можно быстрее обследовать на предмет кетоацидоза и/или лактоацидоза. В случае обнаружения любой из этих форм ацидоза препарат Гальвусмет® должен быть немедленно отменен, а пациенту назначено соответствующее лечение.

*Потеря контроля глюкозы в крови.*

У пациентов со стабильным медикаментозным контролем гликемии, стрессовые воздействия, такие как лихорадка, травмы, инфекции, хирургические вмешательства, могут вызывать временную потерю гликемического контроля. В подобных случаях может возникнуть необходимость во временной отмене препарата Гальвусмет® и назначении инсулина. После купирования симптомов лечение препаратом Гальвусмет® может быть возобновлено.

*Внутрисосудистое введение йодсодержащих контрастных веществ.*

Внутрисосудистое введение йодсодержащих контрастных веществ может вызвать контраст-индуцированную нефропатию, которая приводит к аккумулярованию метформина и повышенному риску развития лактоацидоза. Прием препаратов, содержащих метформин (таких как Гальвусмет®), должен быть прекращен до или во время визуального обследования, и не должен возобновляться в течение 48 часов после обследования, а последующий его прием может быть назначен только если обследование функции почек подтверждает ее стабильность.

#### **4.5 Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия.**

Во время одновременного применения вилдаглиптина (100 мг 1 раз в день) и метформина гидрохлорида (1000 мг 1 раз в день) клинически значимых фармакокинетических взаимодействий не наблюдалось. Взаимодействие каждого из компонентов препарата Гальвусмет® с другими лекарственными средствами было тщательно изучено.

Ниже приведены сведения, отображающие доступную информацию относительно индивидуальных действующих веществ (вилдаглиптина и метформина).

##### *Вилдаглиптин*

Вилдаглиптин имеет низкий потенциал развития лекарственного взаимодействия. Поскольку вилдаглиптин не является субстратом ферментов системы цитохрома P (CYP) 450, а также не ингибирует и не индуцирует ферменты CYP 450, взаимодействие вилдаглиптина с другими лекарственными средствами, являющимися субстратами, ингибиторами или индукторами этой ферментной системы, маловероятно.

Вилдаглиптин не влияет на метаболический клиренс препаратов, метаболизирующихся с участием CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 и CYP 3A4/5. Были выполнены исследования по взаимодействию вилдаглиптина с лекарственными средствами, часто назначаемыми при сахарном диабете 2 типа, а также с препаратами, имеющими узкий терапевтический диапазон. В результате этих исследований, клинически значимых взаимодействий вилдаглиптина с другими пероральными сахароснижающими препаратами (глибенкламидом, пиоглитазоном, метформина гидрохлоридом), амлодипином, дигоксином, рамиприлом, симвастатином, валсартаном и варфарином обнаружено не было.

Как в случае и с другими противодиабетическими лекарственными средствами, гипогликемическое действие вилдаглиптина может быть ослаблено такими веществами как тиазиды, кортикостероиды, тиреоидные средства и симпатомиметики.

##### *Метформина гидрохлорид*

Относительно фармакокинетических взаимодействий метформина известно следующее:

*Фуросемид.* Фуросемид увеличивает  $C_{max}$  и AUC метформина, почечный клиренс метформина при этом остается неизменным. Метформин снижает  $C_{max}$  и значение AUC фуросемида, не оказывая влияния на почечный клиренс последнего.



*Нифедипин.* Нифедипин ускоряет всасывание, увеличивает  $C_{\max}$  и AUC метформина, а также усиливает его экскрецию с мочой. Метформин не оказывает существенного влияния на фармакокинетику нифедипина.

*Глибурид.* Глибурид не влияет на фармакокинетические и фармакодинамические параметры метформина. При одновременном применении метформина и глибурида, наблюдали снижение  $C_{\max}$  и AUC глибурида, однако выраженность этого эффекта варьировала в широких пределах. Клиническое значение полученных данных неясно.

*Йодсодержащие контрастные средства.* Прием препаратов, содержащих метформин (таких как Гальвусмет<sup>®</sup>), должен быть прекращен до или во время визуального обследования, и не должен возобновляться в течение 48 часов после обследования, а последующий его прием может быть назначен, только если обследование функции почек подтверждает ее стабильность

*Лекарственные средства, снижающие выведение метформина.*

Сопутствующее применение лекарственных средств, которые препятствуют функционированию общей транспортной системы почечных канальцев, задействованной при выведении метформина почками (напр., транспортер органических катионов 2 (ОСТ 2)/ингибиторы белков экстружии лекарственных препаратов и токсинов (МАТЕ), такие как ранолазин, вандетаниб, долутегравир и циметидин), могут увеличивать системную экспозицию метформина.

*Прочие препараты.* Некоторые препараты могут отрицательно влиять на функцию почек, что может увеличить риск лактоацидоза, например, нестероидные противовоспалительные средства, включая селективные ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ) II, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II и диуретики, в особенности петлевые диуретики. При начале приема или использовании таких средств в сочетании с метформин-содержащими препаратами (например, Гальвусмет<sup>®</sup>), необходим тщательный контроль функции почек. Некоторые лекарственные средства могут вызывать гипергликемию и, вследствие этого, декомпенсацию сахарного диабета. Подобным эффектом обладают тиазиды и прочие диуретики, кортикостероиды, фенотиазины, препараты тиреоидных гормонов, эстрогены, пероральные контрацептивы, фенитоин, никотиновая кислота, симпатомиметики, блокаторы кальциевых каналов и изониазид. При назначении или отмене этих препаратов пациентам, получающим метформин, необходимо часто контролировать уровень глюкозы крови и своевременно корректировать дозу метформина.

Пациенты, получающие метформин (одну из активных субстанций, входящую в состав препарата Гальвусмет<sup>®</sup>), имеют повышенный риск развития лактоацидоза во время острой алкогольной интоксикации (особенно на фоне длительного периода голодания, истощения или печеночной недостаточности). Следует избегать приема алкоголя и алкогольсодержащих препаратов во время лечения препаратом Гальвусмет<sup>®</sup>.

#### **4.6 Фертильность, беременность и кормление грудью.**

##### *Период беременности*

Исследования внутриутробного развития плода (тератология), проведенные у крыс и кроликов при комбинированном применении вилдаглиптина с метформина гидрохлоридом в соотношении 1:10, показали отсутствие свидетельств тератогенности у обоих видов. Имеется недостаточный опыт по применению препарата у беременных женщин, поэтому препарат Гальвусмет<sup>®</sup> не должен применяться во время беременности.

##### *Период кормления грудью*

Исследований по применению комбинации активных субстанций, входящих в состав препарата Гальвусмет<sup>®</sup>, во время кормления грудью не проводилось. Метформин выводится с грудным молоком человека. Поскольку неизвестно, выводится ли вилдаглиптин с грудным молоком человека, препарат Гальвусмет<sup>®</sup> не должен применяться у женщин, кормящих грудью.

##### *Дети.*

Безопасность и эффективность применения препарата Гальвусмет® у детей не установлены. Поэтому не рекомендуется назначать препарат Гальвусмет® пациентам младше 18-летнего возраста.

#### **4.7 Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или другими потенциально опасными механизмами.**

Исследований о влиянии на способность управлять автотранспортом или механизмами не проводилось. Пациентам, у которых может возникнуть головокружение, как неблагоприятная реакция, следует избегать управления автотранспортом или другими потенциально опасными механизмами.

#### **4.8 Побочные реакции.**

Представленные далее данные относятся к применению вилдаглиптина и метформина в виде свободных и фиксированных комбинаций.

##### **Краткая информация о профиле безопасности.**

Существуют сообщения о редких случаях ангионевротического отека, наблюдавшегося во время лечения вилдаглиптином с такой же частотой, как и в группе контроля. Частота этого побочного явления была выше среди пациентов, получавших вилдаглиптин одновременно с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ингибитором АПФ). В большинстве случаев это побочное явление было легким и исчезало при продолжающемся приеме вилдаглиптина.

Существуют сообщения о редких случаях нарушения функции печени (в том числе развития гепатита) во время лечения вилдаглиптином. Эти осложнения, как правило, были легкими по тяжести и без остаточных явлений, функциональные пробы печени после отмены препарата возвращались к норме. В контролируемых исследованиях при монотерапии и дополнительной терапии длительностью до 24 недель, случаи превышения уровней АЛТ или АСТ в 3 раза больше верхней границы нормы (ВГН) (установленных не менее, чем в 2-х последовательных измерениях или на итоговом визите лечения) составляли 0,2%, 0,3% и 0,2% для вилдаглиптина в дозе 50 мг/день, вилдаглиптина в дозе 50 мг дважды в день и всех препаратов сравнения, соответственно. Как правило, повышение активности трансаминаз было бессимптомным, не прогрессировало и не сопровождалось холестазом или желтухой.

Гипогликемия в клинических исследованиях наблюдалась нечасто: у 0,9% пациентов, получавших вилдаглиптин в дозе 50 мг 1 раз в день в сочетании с метформином, у 0,5% пациентов, получавших вилдаглиптин в дозе 50 мг 2 раза в день в сочетании с метформином, и у 0,4% пациентов, получавших плацебо и метформин. Тяжелых гипогликемических реакций, связанных с вилдаглиптином, зарегистрировано не было. Вилдаглиптин нейтрален по отношению к массе тела при применении в комбинации с метформином.

Известно, что в начальном периоде лечения метформином очень часто возникают побочные реакции со стороны пищеварительной системы, в том числе диарея и тошнота. Побочные реакции ЖКТ, в том числе диарея и тошнота, как известно, встречаются очень часто во время начала приема метформина гидрохлорида. При клинической программе монотерапии вилдаглиптином (n= 2264), где вилдаглиптин получали 50 мг один раз в день, 50 мг два раза в день, или 100 мг один раз в день, частота диареи составила 1,2%, 3,5% и 0,8%, соответственно, и частота тошноты составила 1,7%, 3,7% и 1,7%, соответственно, 2,9% для обеих групп по сравнению с группой плацебо (n = 347) и 26,2% и 10,3%, соответственно, в группе метформина гидрохлорид (n = 252).

Все побочные реакции были получены у 13,2% пациентов (50 мг один раз в день или два раза в день), которые получали комбинацию вилдаглиптина и метформина гидрохлорид в сравнении с группой 18,1% пациентов, получавших метформин в монотерапии.

Побочные реакции, полученные от пациентов, которые принимали вилдаглиптин в двойных слепых исследованиях в качестве монотерапии и дополнения к метформину, перечислены ниже для каждого показания, по классам систем органов MedDRA и абсолютной частоте.

В каждом классе системы органов, побочные реакции распределены по частоте, начиная с более частых реакций. В каждой группе по частоте, побочные реакции представлены в порядке убывания тяжести. Категория частоты для каждого побочного явления основана на следующих критериях (CIOMS III): очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ ;  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ ;  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$ ;  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ).

***При применении метформина гидрохлорида в комбинации с вилдаглиптином***

*Со стороны нервной системы:* часто – тремор, головокружение, головная боль.

***При применении метформина гидрохлорида в комбинации с вилдаглиптином и сульфонилмочевинной***

*Со стороны нервной системы:* часто – головокружение, тремор.

*Метаболические нарушения:* часто – гипогликемия.

*Со стороны кожи и подкожных тканей:* часто – гипергидроз.

*Общие нарушения и реакции в месте введения:* часто – астения.

***При применении метформина гидрохлорида в комбинации с вилдаглиптином и инсулином***

*Исследования:* часто – гипогликемия.

*Со стороны нервной системы:* часто – головная боль

*Со стороны пищеварительной системы:* часто – тошнота, гастроэзофагальная рефлюксная болезнь; нечасто – диарея, метеоризм.

*Общие нарушения и реакции в месте введения:* часто – озноб.

***При монотерапии вилдаглиптином***

*Со стороны нервной системы:* часто – головокружение; нечасто – головная боль.

*Со стороны пищеварительной системы:* нечасто – запор.

*Метаболические нарушения:* нечасто – гипогликемия.

*Общие нарушения и реакции в месте введения:* нечасто – периферический отек.

Вилдаглиптин нейтрален по отношению к массе тела при применении в качестве монотерапии.

***При применении метформина***

*Со стороны нервной системы:* часто – дисгевзия.

*Со стороны пищеварительной системы:* очень часто – метеоризм, тошнота, рвота, диарея, абдоминальная боль.

*Со стороны гепатобилиарной системы:* очень редко – гепатит\*\*.

*Метаболические нарушения:* очень часто – снижение аппетита; очень редко – лактоацидоз.

*Со стороны кожи и подкожной ткани:* очень редко – кожные реакции типа эритемы, зуда, крапивницы.

*Исследования:* очень редко – снижение всасывания витамина В<sub>12</sub>\*, отклонение от нормы показателей функциональных проб печени.

\*Во время длительного лечения метформином очень редко наблюдается нарушение всасывания витамина В<sub>12</sub> и снижение его уровня в сыворотке, как правило, это отклонение не имеет клинического значения. При возникновении у пациента симптомов мегалобластной анемии следует рассмотреть возможность того, что она была вызвана метформином.

**\*\*Существуют отдельные сообщения об отклонении от нормы функциональных проб печени или гепатите, которые разрешились после отмены метформина.**

Побочные действия со стороны ЖКТ отмечаются наиболее часто в период начала терапии и проходят спонтанно в большинстве случаев. С целью их предупреждения рекомендуется применять ежедневную дозу Гальвусмет® в 2 приема, во время или после приема пищи.

В процессе постмаркетингового наблюдения сообщалось о следующих побочных эффектах:

*частота неизвестна:*

- артралгия (иногда серьезная), гепатит (обратимый после прекращения терапии), отклонение от нормы показателей функциональных проб печени (обратимые после прекращения терапии), крапивница, буллезные и эксфолиативные поражения кожи (включая буллезный пемфигоид), панкреатит.

## **4.9 Передозировка.**

### *Вилдаглиптин*

Информация о симптомах возможной передозировки вилдаглиптином была получена из исследования на здоровых добровольцах, которые принимали вилдаглиптин в суточных дозах 25 мг, 50 мг, 100 мг, 200 мг и 400 мг до 10 календарных дней. Дозы до 200 мг хорошо переносились. При применении препарата в дозе 400 мг, наблюдались случаи мышечной боли и единичные случаи легкой и преходящей парестезии, лихорадки, отеков и транзиторного повышения активности липазы (до уровня, в 2 раза, превышающего ВГН). При применении препарата в дозе 600 мг, наблюдались отеки кистей и стоп, повышение активности креатинфосфокиназы (КФК) выше ВГН, а также повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), и уровней С-реактивного белка, и миоглобина, парестезия. После отмены препарата все симптомы исчезли, и лабораторные показатели вернулись к норме.

Вилдаглиптин не выводится при диализе, однако его основной метаболит, образующийся в результате гидролиза (LAY151), может быть удален из организма путем гемодиализа.

### *Метформина гидрохлорид*

Существуют сообщения о случаях передозировки метформина гидрохлорида, в том числе при приеме препарата в дозах свыше 50 г. При этом в 10% случаев наблюдалась гипогликемия, однако ее причинная взаимосвязь с метформина гидрохлоридом установлена не была. Приблизительно в 32% случаев передозировка метформина гидрохлорида сопровождалась лактоацидозом. В условиях стабильной гемодинамики метформина гидрохлорид выводится путем диализа, при этом его клиренс достигает 170 мл/мин. Поэтому при подозрении на передозировку метформина гидрохлорида для очищения кровотока от препарата может быть использован гемодиализ.

В случае передозировки в соответствии с имеющимися симптомами должно быть назначено поддерживающее лечение.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамические свойства.**

Фармакотерапевтическая группа: Средства для лечения сахарного диабета. Сахароснижающие препараты для перорального приема. Комбинация бигуанидов и ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4). Код АТС A10BD08.

Препарат ГальвусМЕТ® представляет собой комбинацию двух сахароснижающих средств с различными механизмами действия для улучшения гликемического контроля

у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: вилдаглиптина из класса ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) и метформина гидрохлорида из класса бигуанидов.

Вилдаглиптин является представителем класса стимуляторов островкового аппарата поджелудочной железы и сильным селективным ингибитором ДПП-4, предназначенным для улучшения гликемического контроля. В результате угнетения ДПП-4 возрастают уровни эндогенных инкретиновых гормонов глюкагон-подобного пептида-1 (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулиотропного полипептида (ГИП) натощак и после приема пищи.

Метформина гидрохлорид снижает продукцию глюкозы в печени, подавляет всасывание глюкозы в кишечнике и улучшает чувствительность к инсулину путем повышения периферического захвата и утилизации глюкозы. Метформина гидрохлорид стимулирует внутриклеточный синтез гликогена путем воздействия на гликогенсинтазу и увеличения транспортной способности некоторых мембранных переносчиков глюкозы (GLUT-1 и GLUT-4).

#### *Вилдаглиптин*

Путем увеличения эндогенных уровней инкретиновых гормонов, вилдаглиптин повышает чувствительность бета-клеток поджелудочной железы к глюкозе, что приводит к усилению глюкозозависимой секреции инсулина. Вилдаглиптин в дозе 50 мг или 100 мг в сутки значительно улучшает показатели функции бета-клеток у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Выраженность этого эффекта зависит от исходной степени нарушения функции бета-клеток, у лиц, не страдающих сахарным диабетом (с нормальным уровнем глюкозы) вилдаглиптин не усиливает секрецию инсулина и не снижает уровень глюкозы.

Увеличивая уровень эндогенного ГПП-1, вилдаглиптин повышает чувствительность альфа-клеток к глюкозе, что приводит к улучшению контроля секреции глюкагона посредством глюкозозависимого механизма. Увеличение соотношения инсулин/глюкагон во время гипергликемии приводит к повышению уровня инкретинов и снижению выработки натощак и постпрандиальной продукции глюкозы в печени, благодаря чему достигается снижение гликемии.

Задержка опорожнения желудка, являющаяся одним из известных эффектов повышения уровня ГПП-1, во время лечения вилдаглиптином не наблюдалась.

#### *Метформин*

Метформин улучшает толерантность к глюкозе у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, снижая как базальный, так и постпрандиальный уровни глюкозы в плазме. В отличие от препаратов сульфонилмочевины, метформина гидрохлорид не вызывает гипогликемию ни у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, ни у здоровых лиц (за исключением особых обстоятельств) и не приводит к повышению уровня инсулина. Во время лечения метформина гидрохлоридом секреция инсулина остается неизменной, а базальный и стимулированный уровни инсулина в плазме могут даже снижаться.

Метформина гидрохлорид у людей оказывает благоприятное действие на обмен липидов, не зависящее от его сахароснижающего эффекта. Метформина гидрохлорид в терапевтических дозах в среднесрочных и длительных клинических исследованиях продемонстрировал снижение уровня общего холестерина, холестерина ЛПНП и триглицеридов.

## **5.2 Фармакокинетические свойства.**

## *Всасывание*

### Гальвусмет®

В исследовании биоэквивалентности, трех разных доз препарата Гальвусмет® (50 мг/500 мг, 50 мг/850 мг и 50 мг/1000 мг) сравнивали со свободными (нефиксированными) комбинациями вилдаглиптина и метформина гидрохлорида в соответствующих дозах. Была продемонстрирована биоэквивалентность обоих компонентов препарата Гальвусмет® по показателям AUC и  $C_{\max}$  компонентам свободных комбинаций.

Прием пищи не влияет на скорость и степень всасывания вилдаглиптина при приеме препарата Гальвусмет®.  $C_{\max}$  и AUC метформина гидрохлорида, входящего в состав препарата Гальвусмет®, при приеме этого препарата вместе с пищей снижаются на 26% и 7% соответственно. Увеличение показателя  $T_{\max}$  метформина гидрохлорида (от 2,0 до 4,0 ч) при приеме препарата вместе с пищей свидетельствует о том, что скорость всасывания метформина при этом также снижается. При приеме одновременно с пищей метформина гидрохлорида в виде отдельного препарата наблюдаются подобные, но более выраженные изменения  $C_{\max}$  и AUC. Влияние приема пищи на фармакокинетику вилдаглиптина и метформина гидрохлорида в составе препарата Гальвусмет® было таким же, как и на фармакокинетику вилдаглиптина и метформина гидрохлорида в виде отдельных препаратов.

### Вилдаглиптин

После приема внутрь натощак вилдаглиптин быстро всасывается, его концентрация в плазме достигает пикового уровня через 1,75 ч. При приеме препарата одновременно с пищей скорость его всасывания слегка снижается, о чем свидетельствует снижение его пиковой концентрации в плазме на 19%, и увеличение времени достижения пиковой концентрации до 2,5 ч. Вместе с тем прием пищи не влияет на степень всасывания препарата и его общую экспозицию (AUC).

### Метформина гидрохлорид

При приеме внутрь натощак 500 мг метформина гидрохлорида его абсолютная биодоступность составляет около 50-60%. В исследованиях, основанных на однократном пероральном приеме таблетированного препарата метформина гидрохлорида в дозе от 500 мг до 1500 мг и от 850 мг до 2550 мг, было установлено, что фармакокинетические параметры метформина гидрохлорида не пропорциональны введенной дозе, что обусловлено скорее ухудшением всасывания препарата с увеличением дозы, чем изменением скорости его выведения. Прием пищи снижает степень всасывания и, в меньшей степени, скорость всасывания метформина гидрохлорида, о чем свидетельствует снижение  $C_{\max}$  приблизительно на 40%, снижение AUC на 25% и увеличение времени достижения пиковой концентрации в плазме ( $T_{\max}$ ) на 35 мин при однократном приеме 850 мг таблетированного метформина гидрохлорида одновременно с пищей по сравнению с приемом той же дозы препарата натощак. Клиническое значение этих наблюдений неизвестно.

## *Распределение*

### Вилдаглиптин

Степень связывания вилдаглиптина с белками плазмы низкая (9,3%), препарат равномерно распределяется между плазмой и красными клетками крови. После внутривенного введения средний объем распределения вилдаглиптина в равновесном

состоянии ( $V_{ss}$ ) составляет 71 л, что свидетельствует о распределении во внесосудистом пространстве.

#### Метформина гидрохлорид

После однократного приема внутрь 850 мг метформина гидрохлорида, кажущийся объем распределения ( $V/F$ ) в среднем составляет  $654 \pm 358$  л. Метформина гидрохлорид почти не связывается с белками плазмы, в отличие от препаратов сульфонилмочевины, степень связывания с белками плазмы которых превышает 90%. Метформина гидрохлорид накапливается в эритроцитах, со временем его концентрация в эритроцитах возрастает. При применении обычного режима дозирования, равновесная концентрация метформина гидрохлорида в плазме достигается за 24-48 ч и составляет обычно менее 1 мкг/мл. В ходе контролируемых клинических испытаний, даже при лечении максимальными дозами метформина гидрохлорида его максимальная концентрация в плазме не превышала 5 мкг/мл.

#### *Биотрансформация/метаболизм*

##### Вилдаглиптин

Метаболизм в печени является основным путем элиминации вилдаглиптина у человека, таким образом, выводится 69% введенной дозы. Основным метаболитом, в виде которого выводится 57% введенной дозы, является LAY151 — фармакологически неактивное соединение, образующееся в результате гидролиза цианогруппы, 4% введенной дозы вилдаглиптина выводится в виде метаболита, образующегося в результате гидролиза амидогруппы. Вилдаглиптин не метаболизируется с участием ферментов системы цитохрома P450 в количествах, поддающихся количественной оценке. В опытах *in vitro* было продемонстрировано, что вилдаглиптин не ингибирует и не индуцирует ферменты системы цитохрома P450.

##### Метформина гидрохлорид

Метформин выводится с мочой в неизмененном виде. Метаболиты не были идентифицированы у людей.

#### *Выведение*

##### Вилдаглиптин

После приема внутрь вилдаглиптина, меченого по [ $^{14}C$ ], около 85% дозы экскретируется с мочой, 15% - с калом. 23% принятой внутрь дозы выводится почками в неизмененном виде. При внутривенном введении здоровым лицам общий и почечный клиренс вилдаглиптина составляет 41 л/ч и 13 л/ч соответственно. Средний период полувыведения препарата после внутривенного введения составляет около 2 ч. Период полувыведения после приема внутрь составляет около 3 ч и не зависит от дозы.

##### Метформина гидрохлорид

В исследованиях, основанных на однократном внутривенном введении метформина гидрохлорида здоровым лицам, было продемонстрировано, что препарат экскретируется с мочой в неизмененном виде, не подвергается метаболическим превращениям в печени (метаболиты метформина у человека не обнаружены) и не выводится с желчью. Почечный клиренс метформина гидрохлорида приблизительно в 3,5 раза превышает клиренс креатинина, что свидетельствует о том, что препарат выводится преимущественно путем секреции в почечных канальцах. После приема внутрь около 90% всосавшегося препарата выводится почками в течение первых 24 ч, период полувыведения препарата в плазме составляет приблизительно 6,2 ч. Период полувыведения метформина гидрохлорида в крови составляет около 17,6 ч, что указывает на то, что препарат может накапливаться в эритроцитах.

#### *Линейность*

##### Вилдаглиптин

Вилдаглиптин быстро всасывается и его абсолютная биодоступность при пероральном приеме составляет 85%. В терапевтическом интервале доз пиковая концентрация вилдаглиптина в плазме и AUC приблизительно пропорциональны введенной дозе.

### ***Фармакокинетика у отдельных категорий пациентов***

#### ***Влияние пола***

##### **Вилдаглиптин**

Различий в фармакокинетических показателях вилдаглиптина между пациентами мужского и женского пола различного возраста и с различным индексом массы тела (ИМТ) выявлено не было. Способность вилдаглиптина подавлять активность ДПП-4 также не зависела от пола.

##### **Метформина гидрохлорид**

Значимые различия фармакокинетических параметров метформина гидрохлорида между испытуемыми различного пола, среди которых были здоровые лица и пациенты с сахарным диабетом 2 типа, отсутствовали (в исследовании принимали участие 19 мужчин и 16 женщин). Кроме того, в контролируемых клинических исследованиях по применению метформина гидрохлорида при сахарном диабете 2 типа выраженность сахароснижающего эффекта препарата у пациентов различного пола была сравнимой.

#### ***Фармакокинетика у пациентов пожилого возраста***

##### **Вилдаглиптин**

У практически здоровых пожилых пациентов (старше 70 лет) наблюдалось увеличение общей экспозиции вилдаглиптина (при приеме 100 мг препарата 1 раз в день) на 32% и пиковой концентрации в плазме — на 18% по сравнению со здоровыми лицами более молодого возраста (от 18 до 40 лет). Полагают, что эти изменения не имеют клинического значения. В исследованиях с участием пациентов данных возрастных групп способность вилдаглиптина подавлять активность ДПП-4 не зависела от возраста пациента.

##### **Метформина гидрохлорид**

Согласно ограниченным данным, полученным в контролируемых фармакокинетических исследованиях, у здоровых лиц пожилого возраста общий клиренс метформина гидрохлорида снижен, период полувыведения пролонгирован и  $C_{max}$  увеличена по сравнению с показателями у молодых здоровых лиц. Из этого следует, что наблюдаемое с увеличением возраста изменение фармакокинетических параметров метформина гидрохлорида в первую очередь связано с ухудшением функции почек.

Перед назначением препарата Гальвусмет® пациентам старше 80 лет необходимо убедиться в сохранности функции почек путем определения клиренса креатинина.

#### ***Ожирение***

##### **Вилдаглиптин**

Зависимости фармакокинетических параметров вилдаглиптина от ИМТ обнаружено не было. Способность вилдаглиптина подавлять активность ДПП-4 также не зависела от ИМТ пациента.

#### ***Печеночная недостаточность***

##### **Вилдаглиптин**

Влияние нарушения функции печени на фармакокинетику вилдаглиптина изучалась у пациентов с нарушением печеночной функции легкой, средней и тяжелой степеней согласно классификации Чайлд-Пью (от 6 баллов по шкале Чайлд-Пью при легкой степени тяжести до 12 баллов при тяжелой степени) и у лиц с нормальной функцией печени. У пациентов с нарушением печеночной функции легкой и средней степени после однократного приема вилдаглиптина (100 мг) наблюдалось снижение системной экспозиции препарата (на 20% и 8% соответственно), в то время как у пациентов с



тяжелой степенью нарушения печеночной функции этот показатель возрос на 22%. Максимальное изменение (увеличение либо снижение) системной экспозиции вилдаглиптина составляет около 30% от исходного уровня, что не рассматривается как клинически значимое. Не выявлено зависимости между тяжестью нарушения печеночной функции и величиной изменения системной экспозиции вилдаглиптина.

Не рекомендуется назначать вилдаглиптин пациентам с нарушением печеночной функции, в том числе в случаях, когда до начала лечения активность АЛТ или АСТ более чем в 2,5 раза превышает ВГН.

#### Метформина гидрохлорид

Исследования фармакокинетики метформина гидрохлорида у пациентов с печеночной недостаточностью не проводились.

#### *Нарушение функции почек*

##### Вилдаглиптин

У пациентов с нарушением функции почек легкой, умеренной и тяжелой степени, значение AUC вилдаглиптина возросло в среднем в 1,4, 1,7 и 2 раза, соответственно, по сравнению со здоровыми лицами. Значение AUC метаболита LAY151 возросло в 1,6, 3,2 и 7,3 раза; для метаболита BQS867 значение возросло в среднем примерно в 1,4, 2,7 и 7,3 раза у пациентов с легкой, умеренной и тяжелой степенью нарушения функции почек, соответственно, при сравнении со здоровыми добровольцами. Ограниченные данные о пациентах с терминальной стадией почечной недостаточности указывают на то, что экспозиция вилдаглиптина схожа с таковой у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью. Концентрация LAY151 у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности была примерно в 2-3 раза выше, чем у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью.

Выведение вилдаглиптина посредством гемодиализа носит ограниченный характер (3% в течение 3-4 часов гемодиализа, проведенного спустя 4 часа с момента принятия дозы).

##### Метформина гидрохлорид

У пациентов со сниженной функцией почек (согласно показателю клиренса креатинина), наблюдается удлинение периода полувыведения метформина гидрохлорида в плазме и в крови, а также снижение почечного клиренса препарата, пропорциональное степени снижения клиренса креатинина.

#### *Этнические группы*

##### Вилдаглиптин

Данные об отличиях в фармакокинетики вилдаглиптина среди представителей различных этнических групп отсутствуют.

##### Метформина гидрохлорид

Исследований фармакокинетики метформина гидрохлорида у представителей различных рас не проводилось. В контролируемых клинических исследованиях по применению метформина гидрохлорида при сахарном диабете 2 типа, выраженность сахароснижающего эффекта у представителей белой расы (n=249), черной расы (n=51) и латиноамериканцев (n=24) была сопоставимой.

#### *Дети*

Нет данных о фармакокинетики препарата у детей.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**

### **6.1 Перечень вспомогательных веществ.**

гидроксипропилцеллюлоза,

магния стеарат,

гипромеллоза,

титана диоксид (Е 171),

полиэтиленгликоль,

тальк,

оксид железа желтый (Е 172),

только для дозировки 50 мг/500 мг - оксид железа красный (Е 172).

## **6.2 Несовместимость.**

Нет.

## **6.3 Срок годности.**

24 месяцев.

## **6.4 Специальные меры предосторожности при хранении.**

Хранить при температуре не выше 30°C, в оригинальной упаковке, предохранять от воздействия влаги.

Хранить в недоступном для детей месте!

## **6.5 Происхождение и содержание упаковки.**

По 10 таблеток в блистере, по 3 или 6 блистеров в коробке из картона упаковочного.

## **6.6 Особые меры предосторожности для утилизации.**

Нет

## **7. ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО СЕРТИФИКАТА**

Новартис Фарма АГ / Novartis Pharma AG

Лихтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцария / Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland

## **8. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

*При возникновении нежелательных явлений и/или наличии претензий по качеству, пожалуйста, сообщите на e-mail: [drugsafety.cis@novartis.com](mailto:drugsafety.cis@novartis.com)*