

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 скосенными 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 скосенными краями, желтого цвета, с оттиском "NVR" с одной стороны и "SEH" – с другой;

Таблетки 50 мг/1000 мг: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, овальной формы со скосенными 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 сульфонилмочевиной.*

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 сульфонилмочевиной, следует рассмотреть возможность назначения более низких доз сульфонилмочевины 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

СКФ мл/ мин	Метформин	Вилдаглиптин
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	Метформин 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 ($\text{СКФ} < 30 \text{ мл/мин}$);
- 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;
- острыя 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. Аккумулирование 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 обратитесь к врачу.

Пациенты, принимающие препараты, содержащие метформин (такие как Гальвусмет®), должны начинать прием лекарственных препаратов, которые могут резко ухудшить функцию почек (такие как противогипертонические, 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 лактацидоза

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 обратитесь к врачу. Диагностические лабораторные данные включают сниженный pH крови ($<7,35$), повышенные уровни солей молочной кислоты в плазме ($>5 \text{ ммоль/л}$) 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 аккумулирования 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 ингибиованию 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 гипоксией, 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 голодаания, 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 В₁₂.

Во время лечения метформином, являющимся одним из компонентов препарата Гальвусмет®, приблизительно у 7% пациентов наблюдалось бессимптомное снижение уровня витамина В₁₂ в сыворотке крови.

Это отклонение крайне редко сопровождалось анемией и быстро исчезало после отмены метформина гидрохлорида и/или после назначения витамина В₁₂. 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 В₁₂ или кальция, а также нарушении всасывания этих веществ) предрасположены к снижению уровня витамина В₁₂. У таких пациентов оправдан регулярный (как минимум 1 раз в 2-3 года) контроль уровня витамина В₁₂ 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 возобновился 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 аккумулированию 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 Р (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[®]), 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 (OCT 2)/ингибиторы белков экструзии лекарственных препаратов и токсинов (MATE), 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[®]), необходим тщательный контроль функции почек. Некоторые лекарственные средства могут вызывать гипергликемию и, вследствие этого, декомпенсацию сахарного диабета. Подобным эффектом обладают тиазиды и прочие диуретики, кортикоステроиды, 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[®]), имеют повышенный риск развития лактоацидоза во время острой алкогольной интоксикации (особенно на фоне длительного периода голодаия, истощения или печеночной недостаточности). Следует избегать приема алкоголя и алкогольсодержащих препаратов во время лечения препаратом Гальвусмет[®].

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[®] не должен применяться во время беременности.

Период кормления грудью

Исследований по применению комбинации активных субстанций, входящих в состав препарата Гальвусмет[®], во время кормления грудью не проводилось. Метформин выводится с грудным молоком человека. Поскольку неизвестно, выводится ли вилдаглиптин с грудным молоком человека, препарат Гальвусмет[®] 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 аngiotenzinпревращающего 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 обоих 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 – трепетание, головокружение, головная боль.

При применении метформина гидрохлорида в комбинации с вилдаглиптином и сульфонилмочевиной

Со стороны нервной системы: часто – головокружение, трепетание.

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 В₁₂*, отклонение от нормы показателей функциональных проб печени.

*Во время длительного лечения метформином очень редко наблюдается нарушение всасывания витамина В₁₂ 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:

- артрит (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 креатинфосфоркиназы (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 инсулинопротропного 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 гликогенсинтетазу 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 усилиению 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 уровень 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 уровень 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 ± 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 метabolитом, 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 $[^{14}\text{C}]$, 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 АUC 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 фармакокинетике вилдаглиптина среди представителей различных этнических групп отсутствуют.

Метформина гидрохлорид

Исследование 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 фармакокинетике препарата у детей.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

6.1 Перечень вспомогательных веществ.

гидроксипропилцеллюлоза,
магния стеарат,
гипромеллоза,
титана диоксид (Е 171),
полиэтиленгликоль,
талк,
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