

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

### **1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Гальвус (Galvus) 50 мг, таблетки.

### **2. КАЧЕСТВЕННЫЕ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

*действующее вещество:* **вилдаглиптин;**

1 таблетка содержит вилдаглиптина 50 мг;

*вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая, лактоза безводная, натрия крахмалгликолят (тип А), магния стеарат.

Полный перечень вспомогательных веществ см. Раздел 6.1.

### **3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА**

Таблетки.

Круглые плоские таблетки со скошенными краями, от белого до светло-желтоватого цвета, с оттиском «NVR» на одной стороне и «FB» на другой стороне.

### **4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**

#### **4.1. Показания к применению**

Гальвус показан для лечения сахарного диабета 2 типа у взрослых:

В качестве монотерапии:

- для пациентов, у которых диета и физическая нагрузка не привели к адекватному контролю глюкозы в крови, а метформин не подходит из-за противопоказаний или непереносимости.

В качестве двойной терапии в комбинации:

- с метформином, для пациентов, у которых максимальная переносимая доза при монотерапии метформином не привела к адекватному гликемическому контролю;

- с препаратами сульфонилмочевины (ПСМ) для пациентов, у которых максимальная переносимая доза при монотерапии ПСМ не привела к адекватному гликемическому контролю и для которых метформин не подходит из-за противопоказаний или непереносимости;

- с тиазолидиндионом, для пациентов с недостаточным гликемическим контролем, и для которых приемлемо применение тиазолидиндиона.

В качестве тройной терапии в комбинации:

- с ПСМ и метформином, если диета, физическая нагрузка плюс двойная терапия этими препаратами не показали адекватного гликемического контроля.

Гальвус также показан для применения в комбинации с инсулином (с метформином или без него), если диета, физическая нагрузка и стабильная доза инсулина не привели к адекватному гликемическому контролю.

#### **4.2. Режим дозирования и способ применения**

### Режим дозирования

#### *Взрослые пациенты*

При применении в качестве монотерапии, в комбинации с метформином, в комбинации с тиазолидиндионом, в комбинации с метформином и ПСМ или в комбинации с инсулином (с метформином или без него) рекомендованная суточная доза вилдаглиптина составляет 100 мг, которую делят на два приема по 50 мг утром и вечером.

При применении в двойной комбинации с ПСМ рекомендованная доза вилдаглиптина составляет 50 мг утром. Для пациентов этой популяции 100 мг/день вилдаглиптина не более эффективны, чем 50 мг вилдаглиптина раз в день.

При применении в двойной комбинации с ПСМ можно рассмотреть возможность применения более низкой дозы ПСМ, чтобы снизить риск гипогликемии.

Дозы выше 100 мг применять не рекомендуется.

Если доза Гальвуса пропущена, ее следует принять, как можно быстрее. В тот же день не следует принимать двойную дозу.

Безопасность и эффективность вилдаглиптина в тройной терапии в комбинации с метформином и тиазолидиндионом не установлена.

#### *Дозирование у особых групп пациентов*

Пациенты с нарушением функции почек

Для пациентов с легкими нарушениями функции почек нет необходимости в регулировании дозы (клиренс креатинина  $\geq 50$  мл/мин). Для пациентов с умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек или терминальной стадией почечной недостаточности (ESRD) рекомендованная доза Гальвуса составляет 50 мг раз в день.

Пациенты с нарушением функции печени

Гальвус не рекомендуется для пациентов с нарушениями функции печени, включая пациентов, у которых до лечения уровень АЛТ или АСТ более чем в 3 раза превышал верхнюю границу нормы.

Дозировка у детей

Гальвус не рекомендуется применять детям и подросткам (до 18 лет). Безопасность и эффективность применения препарата у детей и подростков (до 18 лет) не установлены.

Данные отсутствуют.

Пожилые пациенты ( $\geq 65$  лет)

Для пациентов пожилого возраста нет необходимости в корректировке дозы.

#### *Способ применения*

Для приема внутрь.

Независимо от приема пищи. Доза 50 мг принимается утром. Доза 100 мг делится на два приема – по 50 мг утром и вечером.

### **4.3. Противопоказания**

Гиперчувствительность к вилдаглиптину или к любому вспомогательному веществу;

Детский возраст.

#### **4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении**

##### ***Особенности применения***

Гальвус не является заменителем инсулина для инсулинозависимых пациентов. Препарат не следует применять для лечения диабетического кетоацидоза у пациентов с диабетом 1 типа.

##### *Нарушения функции почек*

Опыт применения у пациентов с умеренным или тяжелым нарушением функции почек, находящихся на гемодиализе, ограничен. Поэтому у таких пациентов Гальвус следует использовать с осторожностью.

##### *Нарушения функции печени*

Гальвус не рекомендован для применения у пациентов с нарушениями функции печени, в том числе у пациентов, у которых до лечения уровень АЛТ или АСТ более чем в 3 раза превышал верхнюю границу нормы.

##### *Контроль уровней ферментов печени*

Отмечены редкие случаи нарушения функции печени (включая гепатит). В этих случаях, в целом, состояние пациента бессимптомное без клинических последствий, а показатели функции печени (ТФП) нормализуются после прекращения лечения. Перед началом лечения Гальвусом следует провести тесты ТФП, чтобы установить исходные показатели. Мониторинг ТФП необходимо проводить каждые три месяца в первый год лечения Гальвусом, а после этого – периодически. Пациентам, у которых повысилась активность трансаминаз, необходимо провести повторное исследование функции печени для подтверждения результатов, а затем часто выполнять исследование ТФП до нормализации показателей. Если продолжается повышение уровней АЛТ или АСТ более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы, рекомендуется отменять терапию Гальвусом.

Пациенты, у которых появилась желтуха или другие признаки нарушения функции печени, должны прекратить прием Гальвуса. После нормализации ТФП лечение вилдаглиптином не следует возобновлять.

##### *Сердечная недостаточность*

Клиническое исследование вилдаглиптина у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) функционального класса (ФК) I - III по классификации NYHA показало, что терапия вилдаглиптином не ассоциировалась с изменением функции левого желудочка или с утяжелением ХСН по сравнению с плацебо. Клинический опыт у пациентов с ФК III по NYHA, принимавших вилдаглиптин, пока ограничен, и его результаты не позволяют сделать однозначный вывод.

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

##### *Заболевания кожи*

В неклинических токсикологических исследованиях (раздел 5.3) у обезьян отмечены поражения кожи на конечностях, включая образование волдырей и язв. Хотя в клинических испытаниях не наблюдалось повышение частоты поражений кожи, опыт применения у пациентов с диабетическими кожными осложнениями ограничен. Более того, в постмаркетинговых сообщениях отмечали поражения кожи с волдырями и шелушением. Поэтому при обычных наблюдениях за диабетическими пациентами рекомендуется мониторинг кожных поражений, таких как образование волдырей и язв.

#### *Панкреатит*

При постмаркетинговом наблюдении были спонтанные сообщения о панкреатите как побочной реакции. Пациентов следует информировать о характерных симптомах острого панкреатита.

После прекращения приема вилдаглиптина панкреатит проходит. При появлении симптомов панкреатита прием вилдаглиптина и других препаратов с этим ожидаемым побочным эффектом следует прекратить.

При подозрении на панкреатит терапию вилдаглиптином следует прекратить; Если подтвержден острый панкреатит, возобновлять терапию вилдаглиптином не рекомендуется. Необходимо соблюдать осторожность при применении у пациентов с острым панкреатитом в анамнезе.

#### *Гипогликемия*

Известно, что препараты сульфонилмочевины (ПСМ) вызывают гипогликемию. Риск гипогликемии существует и для пациентов, которые принимают вилдаглиптин в комбинации с ПСМ. Для снижения риска гипогликемии можно предусмотреть использование низкой дозы ПСМ.

#### *Другие особенности*

В состав препарата Гальвус входит лактоза. Пациентам с редкими наследственными заболеваниями - непереносимостью лактозы, дефицитом лактазы или мальабсорбцией глюкозы и галактозы не следует применять Гальвус.

### **4.5. Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия**

Вилдаглиптин обладает низким потенциалом лекарственного взаимодействия. Поскольку вилдаглиптин не является субстратом фермента цитохрома P (CYP) 450, не ингибирует и не индуцирует ферменты CYP 450, маловероятно его взаимодействие с активными субстанциями, являющимися субстратами, ингибиторами или индукторами этих ферментов.

Комбинация с пиоглитазоном, метформином и глибуридом

Результаты исследований этих оральных антидиабетических препаратов не показали клинически значимых фармакокинетических взаимодействий.

Дигоксин (субстрат Pgp), варфарин (субстрат CYP2C9)

В клинических исследованиях у здоровых добровольцев не выявлено клинически значимых фармакокинетических взаимодействий. Однако для целевой популяции такие данные отсутствуют.

Комбинация с амлодипином, рамиприлом, симвастатином или валсартаном

Для амлодипина, рамиприла, симвастатина и валсартана проведены исследования лекарственных взаимодействий у здоровых добровольцев. В этих исследованиях не выявлено клинически значимых фармакокинетических взаимодействий при совместном введении с вилдаглиптином.

Как и для других оральных антидиабетических продуктов, определенные активные субстанции (включая тиазиды, кортикостероиды, тиреоидные агенты и симпатомиметики) могут снижать гипогликемический эффект вилдаглиптина.

Сочетание с ингибиторами АПФ

У пациентов, получающих сопутствующую терапию ингибиторами АПФ, может наблюдаться повышенный риск развития ангионевротического отека.

#### **4.6. Фертильность, беременность и лактация**

##### *Беременность*

На сегодня нет достаточных данных о применении вилдаглиптина у беременных женщин. Исследования на животных показали репродуктивную токсичность в высоких дозах. Потенциальный риск для человека неизвестен. В связи с отсутствием данных о влиянии препарата на людей, Гальвус не следует применять во время беременности.

##### *Период грудного вскармливания*

Неизвестно, проникает ли вилдаглиптин в грудное молоко у человека, поэтому Гальвус не следует назначать женщинам в период грудного вскармливания.

##### *Фертильность*

Исследования на крысах в дозах, эквивалентных превышающим в 200 раз дозы у человека, не выявили нарушения фертильности и раннего эмбрионального развития. Исследования влияния Гальвуса на фертильность у человека не проводились.

#### **4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами**

Рекомендуется проявлять осторожность во время управления автотранспортом или при использовании других механизмов.

#### **4.8. Нежелательные реакции**

##### Резюме профиля безопасности

Безопасность и переносимость вилдаглиптина (50 мг 1 раз в день, 50 мг 2 раза в день, 100 мг 1 раз в день) оценивалась по совокупным данным у 11000 пациентов из 36 исследований фазы II и III (включая два открытых исследования) продолжительностью от 12 до более 104 недель. Исследования, использованные в совокупном анализе, оценивали вилдаглиптин в

качестве монотерапии, дополнительной терапии к другим пероральным противодиабетическим препаратам (метформин, тиазолидиндион, ПСМ и инсулин) и в качестве начальной комбинированной терапии с метформином или пиоглитазоном. Пациенты, не получавшие вилдаглиптин (во всех группах сравнения) принимали только плацебо или метформин, тиазолидиндион, ПСМ, акарбозу или инсулин. Для расчета частоты побочных реакций в отдельных показаниях использовали данные по безопасности из подгруппы базовых контролируемых исследований продолжительностью не менее 12 недель.

Данные по безопасности были получены от в общей сложности 3784 пациентов, получавших вилдаглиптин в суточной дозе 50 мг (один раз в сутки) или 100 мг (50 мг два раза в сутки или 100 мг один раз в сутки) в рамках контролируемых испытаний продолжительностью не менее 12 недель. Из них 2264 пациента получали вилдаглиптин в виде монотерапии, а 1520 пациентов получали вилдаглиптин в сочетании с другим лекарственным средством. 2682 пациента получали вилдаглиптин в дозе 100 мг в сутки (50 мг два раза в сутки или 100 мг один раз в сутки), а 1102 пациента получали вилдаглиптин в дозе 50 мг один раз в сутки.

Большинство побочных реакций, возникавших при приеме препарата Гальвус, были легкими по характеру и временными, а также такими, которые не требуют прекращения лечения. Никакой связи между нежелательными реакциями и возрастом, этнической принадлежностью, продолжительностью воздействия или суточной дозой обнаружено не было.

Редкие случаи ангионевротического отека, о которых сообщалось в связи с применением вилдаглиптина, наблюдались с такой же частотой, как и в контрольной группе. Более высокий процент случаев наблюдался в той группе, где вилдаглиптин применялся в комбинации с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ингибитором АПФ). Большинство нежелательных явлений были легкими и разрешились при продолжении терапии вилдаглиптином.

Сообщалось также об отдельных случаях развития печеночной недостаточности (в том числе гепатита). Эти случаи были обычно бессимптомными, без клинических последствий, а результаты тестов функции печени (ТФП) после прекращения лечения возвращались к нормальным.

В контролируемых исследованиях при монотерапии и дополнительной терапии длительностью до 24 недель случаи превышения АЛТ или АСТ более чем в 3 раза верхней границы нормы (классифицируется не менее, чем при 2-х последовательных измерениях, или при итоговом визите) составляли 0,2 %, 0,3 % и 0,2 % для 50 мг/день вилдаглиптина, 50 мг дважды в день вилдаглиптина и всех препаратов сравнения, соответственно. Такое повышение трансаминаз, в целом, было бессимптомным, не прогрессирующим и не сопровождалось холестаазом или желтухой.

Побочные реакции, наблюдавшиеся в течение исследований у пациентов, принимавших препарат Гальвус в качестве монотерапии и в составе комбинированной терапии, указаны

ниже в порядке снижения частоты серьезности. Частота определяется следующим образом: 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 ( $< 1/10000$ ).

***Комбинация препарата с метформином:***

Со стороны нервной системы: часто - тремор, головокружение, головная боль; нечасто - утомляемость.

Со стороны ЖКТ: часто - тошнота.

Со стороны обмена веществ: часто - гипогликемия.

***Описание отдельных нежелательных реакций***

В рамках контролируемых клинических испытаний комбинации вилдаглиптина в дозе 100 мг в сутки и метформина о случаях прекращения участия в исследовании вследствие нежелательных реакций в группах вилдаглиптина в дозе 100 мг в сутки и метформина или плацебо и метформина не сообщалось.

В рамках клинических испытаний гипогликемия часто возникала у пациентов, получавших вилдаглиптин в дозе 100 мг в сутки в комбинации с метформином (1 %), и нечасто у пациентов, получавших плацебо и метформин (0,4 %). В группах вилдаглиптина о случаях тяжелой гипогликемии не сообщалось.

В рамках клинических испытаний масса тела не изменялась по сравнению с показателями на момент начала исследования при добавлении вилдаглиптина в дозе 100 мг к метформину (+0,2 кг и -1,0 кг для вилдаглиптина и плацебо, соответственно).

Результаты клинических испытаний продолжительностью до более 2 лет включительно не выявили никаких дополнительных сообщений по безопасности или непредвиденных рисков при добавлении вилдаглиптина к метформину.

***Комбинация препарата с ПСМ:***

Со стороны органов дыхания: очень редко - ринофарингит.

Со стороны нервной системы: часто - тремор, головокружение, головная боль, астения.

Со стороны ЖКТ: нечасто - запор.

Со стороны обмена веществ: часто - гипогликемия.

***Описание отдельных нежелательных реакций***

В рамках контролируемых клинических испытаний комбинации вилдаглиптина в дозе 50 мг и сульфонилмочевины общая частота прекращения участия в исследовании вследствие нежелательных реакций составила 0,6 % в группе вилдаглиптина в дозе 50 мг и сульфонилмочевины по сравнению с 0 % в группе плацебо и сульфонилмочевины.

В клинических испытаниях частота гипогликемии при добавлении вилдаглиптина в дозе 50 мг один раз в сутки к глимепириду составила 1,2 % по сравнению с 0,6 % в группе плацебо и глимепирида. В группах вилдаглиптина о случаях тяжелой гипогликемии не сообщалось.

В рамках клинических испытаний масса тела не изменялась по сравнению с показателями на момент начала исследования при добавлении вилдаглиптина в дозе 50 мг к глимепириду (-0,1 кг и -0,4 кг для вилдаглиптина и плацебо, соответственно).

***Комбинация препарата с тиазолидиндионом:***

Со стороны нервной системы: редко - головная боль, астения.

Со стороны обмена веществ: часто - увеличение массы тела; нечасто - гипогликемия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто - периферические отеки.

*Описание отдельных нежелательных реакций*

В рамках контролируемых клинических испытаний комбинации вилдаглиптина в дозе 100 мг в сутки и тиазолидиндиона о случаях прекращения участия в исследовании вследствие нежелательных реакций в группах вилдаглиптина в дозе 100 мг в сутки и тиазолидиндиона или плацебо и тиазолидиндиона не сообщалось.

В рамках клинических испытаний гипогликемия нечасто возникала у пациентов, получавших вилдаглиптин и пиоглитазон (0,6 %), но часто наблюдалась у пациентов, получавших плацебо и пиоглитазон (1,9 %). В группах вилдаглиптина о случаях тяжелой гипогликемии не сообщалось.

В исследовании вспомогательной терапии в дополнение к пиоглитазону абсолютное повышение массы тела при приеме плацебо или лекарственного препарата «Гальвус» в дозе 100 мг в сутки составило 1,4 и 2,7 кг, соответственно.

Частота возникновения периферических отеков при добавлении вилдаглиптина в дозе 100 мг в сутки к фоновой терапии пиоглитазоном в максимальной дозе (45 мг один раз в сутки) составила 7,0 % по сравнению с 2,5 % для фоновой монотерапии пиоглитазоном.

***Монотерапия препаратом Гальвус:***

Со стороны нервной системы: часто - головокружение; редко - головная боль.

Со стороны ЖКТ: нечасто - запор.

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: нечасто - артралгия.

Со стороны обмена веществ: нечасто - гипогликемия.

Со стороны органов дыхания: очень редко - острые респираторные вирусные инфекции, ринофарингит.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто - периферические отеки.

*Описание отдельных нежелательных реакций*

Кроме того, в рамках контролируемых испытаний монотерапии вилдаглиптином общая частота прекращения участия в исследовании вследствие нежелательных реакций у пациентов, получавших вилдаглиптин в дозе 100 мг в сутки (0,3 %), было не выше, чем у пациентов, получавших плацебо (0,6 %) или препараты сравнения (0,5 %).

В рамках сравнительных контролируемых испытаний монотерапии гипогликемия наблюдалась редко, о ней сообщалось у 0,4 % (7 из 1855) пациентов, получавших вилдаглиптин в дозе 100 мг в сутки, по сравнению с 0,2 % (2 из 1082) пациентов в группах, получавших активный препарат сравнения или плацебо; о серьезных или тяжелых нежелательных явлениях не сообщалось.

В рамках клинических испытаний масса тела по сравнению с показателями на момент начала исследования при приеме вилдаглиптина в дозе 100 мг в качестве монотерапии не изменялась (-0,3 кг и -1,3 кг для вилдаглиптина и плацебо, соответственно).



Результаты клинических испытаний продолжительностью до 2 лет не выявили никаких дополнительных сообщений по безопасности или непредвиденных рисков при монотерапии вилдаглиптином.

***Комбинация препарата с метформином и ПСМ:***

Со стороны нервной системы: часто - тремор, головокружение.

Общие нарушения и состояние в месте введения: часто - астения.

Со стороны обмена веществ: часто - гипогликемия.

Со стороны кожи и подкожных тканей: часто - гипергидроз.

***Описание отдельных нежелательных реакций***

Случаев прекращения участия в исследовании вследствие нежелательных реакций в группе вилдаглиптина, метформина и глимепирида не наблюдалось, по сравнению с 0,6 % в группе плацебо, метформина и глимепирида.

Гипогликемии часто наблюдалась в обеих группах лечения (5,1 % для группы вилдаглиптина, метформина и глимепирида по сравнению с 1,9 % для группы плацебо, метформина и глимепирида). В группе вилдаглиптина сообщалось об одном случае тяжелой гипогликемии.

В конце исследования влияние на среднюю массу тела было нейтральным (+0,6 кг в группе вилдаглиптина и -0,1 кг в группе плацебо).

***Комбинация препарата с инсулином:***

Со стороны нервной системы: часто - головная боль, озноб.

Со стороны ЖКТ: часто - тошнота, гастроэзофагальный рефлюкс; нечасто - диарея, метеоризм.

Общие расстройства: часто - озноб.

Лабораторные показатели: часто - снижение уровня глюкозы в крови.

***Описание отдельных нежелательных реакций***

В рамках контролируемых клинических испытаний с использованием вилдаглиптина в дозе 50 мг два раза в сутки в комбинации с инсулином на фоне сопутствующего применения метформина или без такового, общая частота случаев прекращения участия в исследовании вследствие нежелательных реакций составила 0,3 % в группе вилдаглиптина, тогда как в группе плацебо случаев прекращения участия в исследовании не наблюдалось.

Частота возникновения гипогликемии в обеих группах лечения была одинаковой (14,0 % в группе вилдаглиптина по сравнению с 16,4 % в группе плацебо). О тяжелой гипогликемии сообщили два пациента в группе вилдаглиптина и 6 пациентов в группе плацебо.

В конце исследования влияние на среднюю массу тела было нейтральным (изменение на +0,6 кг по сравнению с показателем на момент начала исследования в группе вилдаглиптина и без изменения массы тела в группе плацебо).

***Данные постмаркетингового наблюдения***

В постмаркетинговом периоде были сообщения о следующих нежелательных реакциях, частота которых не установлена:

- гепатит (обратимый после прекращения применения препарата), аномальные тесты функции печени (обратимые после прекращения применения препарата);
- крапивница, буллезные и эксфолиативные поражения кожи, включая буллезный пемфигоид;
- панкреатит;
- артралгия, иногда тяжелая;
- миалгия.

#### Направление сообщений о подозреваемых нежелательных реакциях.

Если у Вас возникают какие-либо нежелательные реакции, проконсультируйтесь с врачом. Данная рекомендация распространяется на любые нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в листке-вкладыше. В Республике Беларусь Вы можете сообщить о нежелательных реакциях напрямую через интернет-сайт [www.rceth.by](http://www.rceth.by) (РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»).

Также, при возникновении нежелательных явлений и/или наличии претензий к качеству, пожалуйста, сообщите об этом по тел. +375 (17) 3600365 (для Республики Беларусь) или по электронной почте на адрес: [drugsafety.cis@novartis.com](mailto:drugsafety.cis@novartis.com).

Сообщая о нежелательных реакциях, Вы помогаете получить больше сведений о безопасности препарата.

## **4.9. Передозировка**

Информация касательно передозировки вилдаглиптином ограничена.

### Симптомы

Информация о возможных симптомах передозировки основана на результатах исследования толерантности при повышении дозы у здоровых испытуемых, которые получали Гальвус в течение 10 дней. При 400 мг было 3 случая мышечных болей и отдельные случаи слабой и транзиторной парестезии, повышения температуры, отеков и транзиторного повышения уровней липазы. При 600 мг у одного испытуемого был отек ног и рук и избыточное повышение уровня креатининфосфокиназы (КФК), аспартат аминотрансферазы (АСТ), С-реактивного белка и миоглобина. При этой дозе еще у трех испытуемых отек ног и рук в двух случаях сопровождался парестезией. Все симптомы и аномалии лабораторных показателей устранялись после прекращения приема препарата.

### Лечение

При передозировке рекомендуется поддерживающее лечение. Вилдаглиптин не выводится гемодиализом, однако основной гидролизный метаболит (LAY151) может быть удален с помощью диализа.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **5.1. Фармакодинамические свойства**

Препараты для лечения сахарного диабета. Пероральные гипогликемические препараты. Ингибиторы дипептидилпептидазы-4. Код АТС: A10B H02.

Вилдаглиптин относится к классу веществ, которые усиливают работу бета-клеток островкового аппарата поджелудочной железы, является мощным и селективным ингибитором дипептидил-пептидазы-4 (DPP-4), который улучшает гликемический контроль. Применение вилдаглиптина приводит к быстрому и полному прекращению активности DPP-4. У пациентов с диабетом 2 типа прием вилдаглиптина приостанавливает активность фермента DPP-4 за 24 часа. Ингибирование вилдаглиптином DPP-4 вызывает повышение эндогенного уровня гормонов инкретина ГПП-1 (глюкагонподобный пептид 1) и ГИП (глюкозозависимый инсулиотропный пептид) натощак и после приема пищи.

Путем повышения эндогенных уровней этих гормонов вилдаглиптин улучшает чувствительность бета-клеток к глюкозе, что приводит к усилению секреции глюкозозависимого инсулина. Лечение пациентов с диабетом 2 типа препаратом в дозах от 50 до 100 мг в сутки существенно улучшает маркеры функции бета-клеток включая модельную оценку гомеостаза-бета (НОМА-β), отношение проинсулина к инсулину и показатели восприимчивости бета-клеток на основе многократно производимого теста толерантности к пище. Степень улучшения функции бета-клеток зависит от исходной степени тяжести заболевания; у пациентов, не больных диабетом (с нормальным уровнем глюкозы в крови), вилдаглиптин не вызывает стимуляции секреции инсулина или снижение уровней глюкозы.

Путем повышения эндогенных уровней ГПП-1 вилдаглиптин усиливает чувствительность альфа-клеток к глюкозе, что приводит к улучшению глюкозозависимой регуляции глюкагона. Снижение избыточного уровня глюкагона во время приема пищи приводит к уменьшению резистентности к инсулину. Значительный рост соотношения инсулин-глюкагон на фоне гипогликемии, вызванной повышенными уровнями гормона инкретина, приводит к снижению продукции глюкозы печенью натощак и после приема пищи, что вызывает снижение гликемии.

Известное влияние повышенного уровня ГПП-1, заключающееся в продлении эвакуации содержимого желудка, не наблюдается при лечении вилдаглиптином.

### **Клиническая эффективность и безопасность**

Более 15000 пациентов с диабетом 2 типа приняли участие в двойных слепых плацебо-контролируемых клинических испытаниях продолжительностью до более 2 лет включительно. В рамках данных исследований более 9000 пациентов получали вилдаглиптин в дозах 50 мг один раз в сутки, 50 мг два раза в сутки или 100 мг один раз в сутки. Более 5000 пациентов мужского пола и более 4000 пациентов женского пола получали вилдаглиптин в дозах 50 мг один раз в сутки или 100 мг в сутки. Возраст более 1900 пациентов, получавших вилдаглиптин в дозах 50 мг один раз в сутки или 100 мг в сутки, составлял  $\geq 65$  лет. В рамках данных исследований вилдаглиптин назначался в виде монотерапии пациентам с диабетом 2 типа, ранее не получавшим лекарственной терапии, либо в комбинации пациентам, у которых достаточный гликемический контроль не достигался при использовании других противодиабетических лекарственных средств.

В целом вилдаглиптин улучшал гликемический контроль при назначении в качестве монотерапии или при использовании в комбинации с метформином, ПСМ и тиазолидиндионом, что подтверждалось клинически значимым снижением показателей гликозилированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) в конечной точке исследования по сравнению с показателями на момент начала исследования (см. таблицу 1).

В рамках клинических испытаний величина снижения показателей HbA<sub>1c</sub> при применении вилдаглиптина была более значимой у пациентов с более высокими показателями HbA<sub>1c</sub> на момент начала исследования.

В рамках 52-недельного двойного слепого контролируемого испытания вилдаглиптин (50 мг два раза в сутки) снижал показатель HbA<sub>1c</sub> на момент начала исследования на 1 % по сравнению с 1,6 % для метформина (изменение дозы до 2 г/сутки); статистическая не меньшая эффективность не наблюдалась. У пациентов, получавших вилдаглиптин, была зарегистрирована значимо более низкая частота возникновения нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта по сравнению с пациентами, получавшими метформин.

В рамках 24-недельного двойного слепого контролируемого испытания выполняли сравнение вилдаглиптина (в дозе 50 мг два раза в сутки) и розиглитазона (в дозе 8 мг один раз в сутки). Среднее снижение составило 1,20 % при приеме вилдаглиптина и 1,48 % при приеме розиглитазона у пациентов со средним показателем HbA<sub>1c</sub> на момент начала исследования, равного 8,7 %. У пациентов, получавших розиглитазон, наблюдалось среднее повышение массы тела (+1,6 кг), тогда как у пациентов, получавших вилдаглиптин, повышения массы тела не наблюдалось (-0,3 кг). Частота возникновения периферических отеков в группе вилдаглиптина была ниже, чем в группе розиглитазона (2,1 % по сравнению с 4,1 % соответственно).

В рамках двухгодичного клинического испытания выполняли сравнение вилдаглиптина (в дозе 50 мг два раза в сутки) и гликлазида (в дозе до 320 мг/сутки включительно). Через два года среднее снижение HbA<sub>1c</sub> составило 0,5 % для вилдаглиптина и 0,6 % для гликлазида по сравнению со средним показателем HbA<sub>1c</sub>, на момент начала исследования, составлявшим 8,6 %. Статистическая не меньшая эффективность достигнута не было. Вилдаглиптин был связан с возникновением меньшего числа случаев гипогликемии (0,7 %), чем гликлазид (1,7 %).

В рамках 24-недельного исследования выполняли сравнение вилдаглиптина (в дозе 50 мг два раза в сутки) и пиоглитазона (в дозе 30 мг один раз в сутки) среди пациентов, у которых достаточный гликемический контроль при использовании метформина не достигался (средняя суточная доза: 2020 мг). Среднее снижение показателей HbA<sub>1c</sub> по сравнению с показателем на момент начала исследования, равным 8,4 %, составило 0,9 % при добавлении вилдаглиптина к метформину и 1,0 % при добавлении пиоглитазона к метформину. У пациентов, получавших пиоглитазон в сочетании с метформином, наблюдалось среднее повышение массы тела, равное 1,9 кг, по сравнению с повышением, равным 0,3 кг, у пациентов, получавших вилдаглиптин в сочетании с метформином.

В рамках двухгодичного клинического испытания выполняли сравнение вилдаглиптина (в дозе 50 мг дважды в сутки) и глимепирида (в дозе до 6 мг/сутки включительно – средняя доза через 2 года составила 4,6 мг) у пациентов, получавших метформин (средняя суточная доза: 1894 мг). Через 1 год среднее снижение показателей HbA<sub>1c</sub> составило 0,4 % при добавлении вилдаглиптина к метформину и 0,5 % при добавлении глимепирида к метформину по сравнению со средним показателем HbA<sub>1c</sub> на момент начала исследования, равным 7,3 %. Изменение массы тела при приеме вилдаглиптина составило -0,2 кг по сравнению с +1,6 кг при приеме глимепирида. Частота возникновения гипогликемии в группе вилдаглиптина (1,7 %), была значимо более низкой, чем в группе глимепирида (16,2 %). В конечной точке исследования (2 года) показатели HbA<sub>1c</sub> в обеих группах были сходны с показателями на момент начала исследования, тогда как изменения массы тела и различия в части частоты возникновения гипогликемии сохранялись.

В рамках 52-недельного исследования выполняли сравнение вилдаглиптина (в дозе 50 мг два раза в сутки) и гликлазида (средняя суточная доза: 229,5 мг) среди пациентов, у которых достаточный гликемический контроль при использовании метформина не достигался (доза метформина на момент начала исследования: 1928 мг/сутки). Через 1 год среднее снижение показателя HbA<sub>1c</sub> составило 0,81 % при добавлении вилдаглиптина к метформину (средний показатель HbA<sub>1c</sub> на момент начала исследования 8,4 %) и 0,85 % при добавлении гликлазида к метформину (средний показатель HbA<sub>1c</sub> на момент начала исследования 8,5 %); была достигнута статистическая не меньшая эффективность (95%-ный ДИ 0,11-0,20). Изменение массы тела при приеме вилдаглиптина составило +0,1 кг по сравнению с повышением массы тела на 1,4 кг при приеме гликлазида.

В рамках 24-недельного испытания оценивалась эффективность фиксированной комбинации вилдаглиптина и метформина (с постепенным подбором дозы до 50 мг/500 мг два раза в сутки или 50 мг/1000 мг два раза в сутки), в качестве начальной терапии у пациентов, ранее не получавших лекарственной терапии. Терапия вилдаглиптином/метформином в дозе 50 мг/1000 мг два раза в сутки приводила к снижению показателей HbA<sub>1c</sub> на 1,82 %, терапия вилдаглиптином/метформином в дозе 50 мг/500 мг два раза в сутки – на 1,61 %, терапия метформином в дозе 1000 мг два раза в сутки – на 1,36 %, а терапия вилдаглиптином в дозе 50 мг два раза в сутки – на 1,09 % по сравнению со средним показателем HbA<sub>1c</sub> на момент начала исследования, составлявшим 8,6 %. Снижение показателей HbA<sub>1c</sub>, наблюдавшееся у пациентов с показателями на момент начала исследования  $\geq 10,0$  %, было более высоким.

Было проведено 24-недельное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование для оценки эффекта терапии вилдаглиптином в дозе 50 мг один раз в сутки по сравнению с плацебо у 515 пациентов с диабетом 2 типа и умеренной почечной недостаточностью (N = 294) или тяжелой почечной недостаточностью (N = 221). 68,8 % и 80,5 % пациентов с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью соответственно на момент начала исследования получали инсулин (средняя суточная доза 56 единиц и 51,6 единицы соответственно). У пациентов с умеренной почечной

недостаточностью терапия вилдаглиптином приводила к значимому снижению показателей HbA<sub>1c</sub> по сравнению с плацебо (различие -0,53 %) относительно среднего показателя на момент начала исследования, составлявшего 7,9 %. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью терапия вилдаглиптином приводила к значимому снижению показателей HbA<sub>1c</sub> по сравнению с плацебо (различие -0,56 %) относительно среднего показателя на момент начала исследования, составлявшего 7,7 %.

Было проведено 24-недельное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с участием 318 пациентов для оценки эффективности и безопасности вилдаглиптина (в дозе 50 мг два раза в сутки) в комбинации с метформином (в дозе  $\geq 1500$  мг в сутки) и глимепиридом (в дозе  $\geq 4$  мг в сутки). Терапия вилдаглиптином в комбинации с метформином и глимепиридом приводила к значимому снижению показателей HbA<sub>1c</sub> по сравнению с плацебо. Среднее снижение показателя HbA<sub>1c</sub>, скорректированное по плацебо, по сравнению со средним показателем HbA<sub>1c</sub> на момент начала исследования, равным 8,8 %, составило 0,76 %.

Было проведено 24-недельное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с участием 449 пациентов для оценки эффективности и безопасности вилдаглиптина (в дозе 50 мг два раза в сутки) в сочетании со стабильной дозой базального или комбинированного инсулина (средняя суточная доза 41 единица) на фоне сопутствующей терапии метформином (N = 276) или без таковой (N = 173). Терапия вилдаглиптином в комбинации с инсулином приводила к значимому снижению показателей HbA<sub>1c</sub> по сравнению с плацебо. В общей совокупности пациентов среднее снижение показателя HbA<sub>1c</sub>, скорректированное по плацебо, по сравнению со средним показателем HbA<sub>1c</sub> на момент начала исследования, равным 8,8 %, составило 0,72 %. В подгруппах, получавших инсулин на фоне сопутствующей терапии метформином или без таковой, среднее снижение показателя HbA<sub>1c</sub>, скорректированное по плацебо, составило 0,63 % и 0,84 % соответственно. Частота возникновения гипогликемии в общей совокупности пациентов составила 8,4 % и 7,2 % в группах вилдаглиптина и плацебо, соответственно. У пациентов, получавших вилдаглиптин, повышения массы тела не наблюдалось (+0,2 кг), тогда как у пациентов, получавших плацебо, наблюдалось снижение массы тела (-0,7 кг).

В рамках другого 24-недельного исследования с участием пациентов на более поздних стадиях диабета 2 типа, у которых достаточный гликемический контроль при использовании инсулина (короткого и длительного действия, средняя доза инсулина 80 МЕ/сутки) не достигался, среднее снижение показателя HbA<sub>1c</sub> при добавлении вилдаглиптина (в дозе 50 мг два раза в сутки) к инсулину было статистически значимо более высоким, чем в группе плацебо и инсулина (0,5 % по сравнению с 0,2 %). Частота возникновения гипогликемии в группе вилдаглиптина была ниже, чем в группе плацебо (22,9 % по сравнению с 29,6 %).

Было проведено 52-недельное многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование у пациентов с диабетом 2 типа и хронической сердечной недостаточностью (ФК I-III по классификации NYHA) для оценки воздействия вилдаглиптина в дозе 50 мг два

раза в сутки (N = 128) по сравнению с плацебо (N = 126) на фракцию выброса левого желудочка (ФВЛЖ). Терапия вилдаглиптином не была связана с изменением функции левого желудочка или обострением ранее существовавшей ХСН. Подтвержденные нежелательные явления со стороны сердечнососудистой системы в целом были распределены равномерно. У пациентов с ХСН ФК III по классификации NYHA, получавших вилдаглиптин, наблюдалось больше нежелательных явлений со стороны сердца по сравнению с плацебо. Однако имелся дисбаланс, т.к. риск развития сердечнососудистых заболеваний на момент начала исследования свидетельствовал о преимуществе плацебо, а количество нежелательных явлений было низким, что не позволяло сделать однозначные выводы. На 16 неделе терапия вилдаглиптином приводила к значимому снижению показателей HbA<sub>1c</sub> по сравнению с плацебо (различия 0,6 %) относительно среднего показателя на момент начала исследования, составлявшего 7,8 %. В подгруппе пациентов с ХСН ФК III по классификации NYHA снижение показателей HbA<sub>1c</sub> по сравнению с плацебо было меньшим (различия 0,3 %), но данное заключение ограничивается небольшим количеством пациентов (n = 44). Частота возникновения гипогликемии в общей совокупности пациентов составила 4,7 % и 5,6 % в группах вилдаглиптина и плацебо, соответственно.

#### Риск развития сердечнососудистых заболеваний

Был проведен метаанализ независимо и проспективно подтвержденных случаев нежелательных явлений со стороны сердечнососудистой системы, наблюдавшихся в рамках 37 клинических исследований монотерапии и комбинированной терапии фазы III и IV продолжительностью до более 2 лет включительно (средний период применения 50 недель для вилдаглиптина и 49 недель для препаратов сравнения), результаты которого демонстрируют, что терапия вилдаглиптином не была связана с повышением риска развития сердечнососудистых заболеваний по сравнению с препаратами сравнения. Составная конечная точка подтвержденных серьезных нежелательных явлений со стороны сердечнососудистой системы (MACE), включая острый инфаркт миокарда, инсульт или смерть по причине сердечнососудистой патологии, для вилдаглиптина была схожа с таковой для сочетания активных препаратов сравнения и плацебо (отношение рисов Мантеля-Хенселя (M-H RR) 0,82 (95%-ный ДИ 0,61-1,11)). MACE развились у 83 из 9599 (0,86 %) пациентов, получавших вилдаглиптин, и у 85 из 7102 (1,20 %) пациентов, получавших препарат сравнения. Результаты оценки каждого отдельного компонента MACE не выявили повышения риска (сходное значение M-H RR). Подтвержденные случаи сердечной недостаточности, определяемые как сердечная недостаточность, требующая госпитализации, или впервые выявленная сердечная недостаточность, были зарегистрированы у 41 (0,43 %) пациента, получавшего вилдаглиптин, и у 32 (0,45 %) пациентов, получавших препарат сравнения, при M-H RR, равном 1,08 (95%-ный ДИ 0,68-1,70).

**Таблица 1 Ключевые показатели эффективности вилдаглиптина в рамках плацебо-контролируемых испытаний монотерапии и исследований вспомогательной/комбинированной терапии (совокупность всех рандомизированных пациентов согласно назначенному лечению для оценки первичной конечной точки эффективности)**

<b>Плацебо-контролируемые исследования монотерапии</b>	<b>Средний показатель HbA<sub>1c</sub> на момент начала исследования (%)</b>	<b>Среднее изменение показателя HbA<sub>1c</sub> на 24 неделе по сравнению с моментом начала исследования (%)</b>	<b>Среднее изменение показателя HbA<sub>1c</sub> на 24 неделе, скорректированное по плацебо (95%-ный ДИ)</b>
Исследование 2301: вилдаглиптин в дозе 50 мг два раза в сутки (N = 90)	8,6	-0,8	-0,5* (-0,8, -0,1)
Исследование 2384: вилдаглиптин в дозе 50 мг два раза в сутки (N = 79)	8,4	-0,7	-0,7* (-1,1, -0,4)
* p < 0,05 для сравнения с плацебо			
<b>Исследования вспомогательной/комбинированной терапии</b>			
Вилдаглиптин в дозе 50 мг два раза в сутки и метформин (N = 143)	8,4	-0,9	-1,1* (-1,4, -0,8)
Вилдаглиптин в дозе 50 мг два раза в сутки и глимепирид (N = 132)	8,5	-0,6	-0,6* (-0,9, -0,4)
Вилдаглиптин в дозе 50 мг два раза в сутки и пиоглитазон (N = 136)	8,7	-1,0	-0,7* (-0,9, -0,4)
Вилдаглиптин в дозе 50 мг два раза в сутки, метформин и глимепирид (N = 152)	8,8	-1,0	-0,8* (-1,0, -0,5)
* p < 0,05 для сравнения с плацебо и препаратом сравнения			

Педиатрическая популяция

Европейское агентство по лекарственным средствам отказалось от права требовать исполнения обязательства по предоставлению результатов исследований вилдаглиптина во всех подгруппах педиатрической популяции с сахарным диабетом 2 типа.

*Фармакокинетика.*



### Всасывание

После орального введения натошак вилдаглиптин быстро всасывается и пиковые концентрации в плазме наблюдаются к 1,7 часа. Введение вместе с пищей слегка задерживает достижение пиковых концентраций в плазме (до 2,5 час), но не изменяет общую экспозицию (AUC). Введение вилдаглиптина с пищей снижает  $C_{max}$  на 19 %. Однако величина изменений не является клинически значимой, поэтому Гальвус можно принимать вместе с пищей или без нее. Абсолютная биодоступность составляет 85 %.

### Распределение

Связывание вилдаглиптина с белками плазмы низкое (9,3 %), и вилдаглиптин в равной степени распределяется между плазмой и красными кровяными клетками. После внутривенного введения средний объем распределения вилдаглиптина в равновесном состоянии составляет 71 л, что указывает на экстраваскулярное распределение.

### Метаболизм

Метаболизм является основным путем выведения вилдаглиптина у людей, составляя 69 % дозы. Основной метаболит LAY151 является фармакологически неактивным продуктом гидролиза цианового фрагмента, составляя 57 % дозы, за ним следуют глюкуронидный (BQS867) и амидный продукты гидролиза (4 % дозы). Данные *in vitro* в микросомах почек человека указывают, что почки могут быть одним из основных органов, участвующих в гидролизе вилдаглиптина до его основного неактивного метаболита, LAY151. DPP-4 частично участвует в гидролизе вилдаглиптина, что установлено в исследовании *in vivo* у крыс с дефицитом DPP-4. Вилдаглиптин в количественной степени не метаболизируется ферментами цитохрома P450. Соответственно, маловероятно влияние на метаболический клиренс вилдаглиптина препаратов, являющихся ингибиторами и/или индукторами ферментов цитохрома P450. Поэтому маловероятно и влияние вилдаглиптина на метаболический клиренс совместно принимаемых препаратов, которые метаболизируются с участием CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 или CYP 3A4/5.

### Выведение

После приема внутрь [ $^{14}C$ ]-вилдаглиптина около 85 % дозы выводилось с мочой, 15 % - с калом. Почечная экскреция неизмененного вилдаглиптина после приема внутрь составляет 23 % дозы. После внутривенного введения здоровым субъектам общие клиренс плазмы и почечный клиренс вилдаглиптина составляют 41 л/час и 13 л/час, соответственно. После внутривенного введения средний период полувыведения составляет около 2 часов. После приема внутрь период полувыведения составляет около 3 часов.

### Линейность/нелинейность

В диапазоне терапевтических доз  $C_{max}$  и AUC возрастают приблизительно пропорционально дозе.

### Характеристики для особых групп пациентов

*Пол*

Не наблюдалось клинически значимых отличий фармакокинетики вилдаглиптина между субъектами мужского и женского пола с различным диапазоном возраста и индекса массы тела. Пол не влияет на ингибирование DPP-4 вилдаглиптином.

#### *Пожилые пациенты*

У здоровых пожилых субъектов ( $\geq 70$  лет) общая экспозиция вилдаглиптина (100 мг/день) возрастала на 32 %, при 18 % повышении  $C_{\max}$  в плазме, по сравнению с более молодыми здоровыми субъектами (от 18 до 40 лет). Считается, что эти изменения не являются клинически значимыми. Возраст не влияет на ингибирование DPP-4 вилдаглиптином.

#### *Нарушения функции печени*

Влияние нарушения функции печени на фармакокинетику вилдаглиптина было изучено у пациентов со слабыми, умеренными и тяжелыми нарушениями функции печени на основе шкалы Чайлд-Пью (диапазон от 6 для слабого до 12 у тяжелого), по сравнению с субъектами с нормальной функцией печени. Экспозиция вилдаглиптина после единичного дозирования снижалась у субъектов со слабыми и умеренными нарушениями (20 % и 8 %, соответственно), тогда как экспозиция к вилдаглиптину у пациентов с серьезными нарушениями возрастала на 22 %. Максимальное изменение (повышение или снижение) экспозиции составляет около 30 %, что не рассматривается как клинически значимое. Отсутствует корреляция между уровнем нарушения функции печени и изменением экспозиции к вилдаглиптину.

#### *Нарушения функции почек*

Было проведено открытое исследование для оценки низкой терапевтической дозы вилдаглиптина при повторном введении (50 мг раз в день) у пациентов с нарушениями функции почек разной степени, определенными по клиренсу креатинина, в сравнении со здоровыми контрольными субъектами.

AUC вилдаглиптина возрастала, в среднем, в 1,4, 1,7 и 2 раза у пациентов со слабыми, умеренными и тяжелыми нарушениями функции почек, соответственно, по сравнению со здоровыми добровольцами. AUC метаболита LAY151 возрастала, в среднем, в 1,6, 3,2 и 7,3 раза, а AUC метаболита BQS867 возрастала, в среднем, в 1,4, 2,7 и 7,3 раза у пациентов со слабыми, умеренными и тяжелыми нарушениями функции почек, соответственно, по сравнению со здоровыми добровольцами. Ограниченные данные для пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью (ESRD) показывают, что у них экспозиция вилдаглиптина аналогична таковой у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек. Концентрации LAY151 у таких пациентов приблизительно в 2-3 раза выше, чем у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек.

Вилдаглиптин в ограниченной степени выводится при гемодиализе (3 % за 3 - 4 часа гемодиализа, который начали через 4 часа после дозирования).

#### *Этнические группы*

Ограниченные данные подтверждают, что этническая принадлежность не влияет на фармакокинетику вилдаглиптина.

## **5.2. Доклинические данные по безопасности**

Не применимо.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

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

целлюлоза микрокристаллическая,  
лактоза безводная,  
натрия крахмалгликолят (тип А),  
магния стеарат

### **6.2. Несовместимость**

Не применимо.

### **6.3. Срок годности**

3 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

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

Хранить при температуре не выше 30 °С в защищенном от влаги месте. Хранить в недоступном для детей месте.

### **6.5. Характер и содержание первичной упаковки**

По 14 таблеток в блистере, по 2 или 4 блистера в картонной коробке вместе с листком-вкладышем.

### **6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним.**

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует утилизировать в соответствии с требованиями, установленными национальным законодательством.

## **7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Novartis Pharma AG / Новартис Фарма АГ,  
Лихтштрассе, 35, 4056 Базель, Швейцария..

### **Производитель:**

Siegfried Barbera S.L. / Зигфрид Барбера, С.Л.  
Ронда де Санта Мария, 158, 08210 Барбера дель Валлес, Барселона, Испания

### **7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения**

Претензии потребителей направлять по адресу:

При наличии претензий по качеству, пожалуйста, сообщите на e-mail:  
[drugsafety.cis@novartis.com](mailto:drugsafety.cis@novartis.com)

**8. НОМЕРА РЕГИСТРАЦИОННЫХ УДОСТОВЕРЕНИЙ**

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

**10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**