

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

КАЗАНО®

(KAZANO®)

Склад:

діючі речовини: alogliptin benzoate; metformin hydrochloride;

1 таблетка містить 17 мг алогліптину бензоату (еквівалентно 12,5 мг алогліптину) та 500 мг метформіну гідрохлориду;

допоміжні речовини: маніт (Е 421); целюлоза мікрокристалічна; повідон; кросповідон; магнію стеарат;

плівкова оболонка: гіпромелоза 2910; тальк; титану діоксид (Е 171); заліза оксид жовтий (Е 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

світло-жовті продовгуваті таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з гравіруванням "12,5/500" з одного боку та "322М" з іншого боку.

Фармакотерапевтична група. Антидіабетичні препарати. Комбінації пероральних цукрознижувальних засобів. Код АТХ А10В D13.

Фармакологічні властивості.

Механізм дії.

Алогліптин та метформіну гідрохлорид. Препарат Казано® являє собою комбінацію двох гіпоглікемічних препаратів з різним, але взаємодоповнюючим механізмом дії, що призначена для поліпшення контролю глікемії у хворих на цукровий діабет 2 типу: алогліптину, інгібітору дипептидилпептидази-4 (DPP-4), та метформіну, представника класу бігуанідів.

Алогліптин.

Алогліптин підвищує концентрацію інкретинових гормонів: глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP-1) і глюкозозалежного інсулінотропного поліпептиду (GIP), що вивільняються в кров клітинами тонкого кишечника у відповідь на прийом їжі. Ці гормони спричиняють збільшення секреції інсуліну бета-клітинами підшлункової залози відповідно до рівня глюкози в крові та інактивуються ферментом DPP-4 протягом декількох хвилин. GLP-1 також пригнічує секрецію глюкагону альфа-клітинами підшлункової залози, знижуючи, таким чином, синтез глюкози в печінці. У пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу, концентрація GLP-1 знижується, але інсулінова реакція на GLP-1 зберігається.

Алогліптин - інгібітор DPP-4, який уповільнює інактивацію інкретинових гормонів, тим самим збільшує їх концентрацію в крові та знижує базальний та постпрандальний рівні глюкози в плазмі крові, в залежності від рівня глюкози крові, у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу. Оскільки алогліптин є високоселективним інгібітором ферменту DPP-4, у терапевтичних концентраціях *in vitro* не пригнічує активності ферментів DPP-8 або DPP-9.

Метформіну гідрохлорид.

Метформін - бігуанід, що покращує толерантність до глюкози у пацієнтів з діабетом 2 типу, знижує базальний та постпрандальний рівні глюкози в плазмі крові. Метформін знижує синтез глюкози в печінці, знижує всмоктування глюкози в кишечнику й підвищує чутливість до інсуліну шляхом посилення периферичного захоплення й утилізації глюкози.

Метформін не спричиняє гіпоглікемії ні у хворих на цукровий діабет 2 типу, ні у здорових добровольців і не викликає гіперінсулінемії. Під час лікування метформіном секреція інсуліну не змінюється, при цьому рівень інсуліну натщесерце та добове значення плазматичного рівня інсуліну можуть знизитися.

Фармакодинаміка.

Алогліптин. Застосування разової дози алогліптину здоровими добровольцями призводило до максимального інгібування DPP-4 протягом 2-3 годин після прийому. Максимальне інгібування DPP-4 перевищувало 93 % при застосуванні алогліптину у дозах 12,5-800 мг. Інгібуюча активність щодо DPP-4 залишається на рівні вище 80 % протягом 24 годин при застосуванні доз, більших або еквівалентних 25 мг. Максимальна та загальна експозиції активного GLP-1 протягом 24 годин були в 3 та 4 рази більшими при застосуванні алогліптину (25-200 мг) порівняно з плацебо.

У 16-тижневому подвійному сліпому плацебо-контрольованому клінічному дослідженні застосування алогліптину у дозі 25 мг продемонструвало зниження постпрандіального рівня глюкагону при підвищеному рівні активного GLP-1 порівняно з плацебо протягом 8-годинного періоду після прийому їжі. Дане дослідження із застосування 25 мг алогліптину продемонструвало зниження рівня глюкози в крові через 2 години після прийому їжі порівняно з плацебо (-30 мг/дл порівняно з 17 мг/дл).

Застосування багатократних доз алогліптину у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу також призводило до максимального інгібування DPP-4 протягом 1-2 годин та перевищувало 93 % для всіх дозувань (25, 100 та 400 мг) після прийому разової дози та після 14 днів застосування 1 раз на добу. При застосуванні вищезазначених доз алогліптину інгібування DPP-4 залишалось вище 81 % протягом 24 годин після 14 днів прийому препарату.

Фармакокінетика.

Абсорбція та біодоступність.

Алогліптин та метформіну гідрохлорид. У ході дослідження біоеквівалентності препарату Казано® площа під фармакокінетичною кривою (AUC) і максимальна концентрація (C_{max}) після застосування разової дози комбінації алогліптину і метформіну у формі таблеток були біоеквівалентні аналогічним показникам сумісно застосованих таблетованих форм алогліптину 12,5 мг та метформіну гідрохлориду 500 або 1000 мг у здорових добровольців натще. Застосування препарату Казано® з їжею не призводило до будь-яких змін у загальній експозиції (AUC) алогліптину та метформіну. Середні пікові концентрації алогліптину та метформіну були знижені на 13 % і 28 % відповідно при прийомі їжі. Ніяких змін пікової плазмової концентрації (T_{max}) алогліптину при прийомі їжі не було виявлено, однак була затримка в досягненні пікової плазмової концентрації (T_{max}) метформіну на 1,5 години. Малоімовірно, щоб ці зміни були клінічно значущими.

Алогліптин. Абсолютна біодоступність алогліптину наближається до 100 %. Прийом одночасно з їжею, збагаченою жирами, не призводив до зміни показників сумарної та пікової експозиції алогліптину. Таким чином, алогліптин можна приймати незалежно від прийому їжі.

Метформіну гідрохлорид. Абсолютна біодоступність метформіну після застосування таблеток метформіну гідрохлориду 500 мг натще наближається до 50-60 %. Результати досліджень разових доз таблеток метформіну гідрохлориду для перорального застосування 500-1500 мг та 850-2550 мг свідчать про відсутність пропорційної залежності біодоступності зі збільшенням дози, і скоріше обумовлено зниженою абсорбцією, ніж прискореною елімінацією. Прийом їжі зменшує ступінь абсорбції та незначною мірою затримує абсорбцію метформіну, про що свідчить зниження середньої концентрації в плазмі крові приблизно на 40 %, зменшення AUC на 25 % та подовження часу досягнення максимальної концентрації в плазмі (T_{max}) на 35 хв після застосування таблетки метформіну гідрохлориду 850 мг з їжею порівняно із застосуванням еквівалентної дози натще. Клінічне значення зменшення вищезазначених показників невідоме.

Розподіл.

Алогліптин. Після внутрішньовенного введення разової дози 12,5 мг алогліптину здоровим добровольцям об'єм розподілу у термінальній фазі становив 417 л, що свідчить про гарний розподіл препарату у тканинах. Алогліптин на 20 % зв'язується з білками плазми.

Метформіну гідрохлорид. Уявний об'єм розподілу (V/F) після одноразового перорального застосування таблеток метформіну гідрохлориду з негайним вивільненням 850 мг становив у середньому 654 ± 358 л. Зв'язування метформіну з білками плазми крові незначне. Метформін розподіляється серед еритроцитів. При застосуванні звичайних клінічних доз та звичайного режиму дозування стабільні концентрації метформіну у плазмі крові досягаються в межах від 24 до 48 годин і загалом становлять < 1 мкг/мл. Під час проведення контрольованих клінічних випробувань метформіну максимальні концентрації у плазмі крові не перевищували 5 мкг/мл, навіть при застосуванні максимальних доз.

Метаболізм.

Алогліптин. Алогліптин не зазнає інтенсивного метаболізму; 60-71 % введеної дози виводиться з сечею у вигляді незміненого препарату.

Після перорального застосування дози міченого [^{14}C] алогліптину було виявлено два другорядних метаболіти, N-деметильований алогліптин (М-I), присутній у кількості $< 1\%$ кількості вихідної речовини, та N-ацетильований алогліптин (М-II), присутній у кількості $< 6\%$ кількості вихідної речовини. М-I є активним метаболітом та виступає у якості інгібітора DPP-4, як і алогліптин. М-II не здійснює жодного інгібуючого впливу на DPP-4 або на інші споріднені з DPP-4 ферменти. Дані *in vitro* вказують на те, що CYP2D6 та CYP3A4 сприяють обмеженому метаболізму алогліптину.

Метформіну гідрохлорид. Дослідження з внутрішньовенним введенням одноразової дози здоровим добровольцям показали, що метформін екскретується у незміненому вигляді з сечею та не піддається метаболізму в печінці (у людей не було виявлено ніяких метаболітів) або екскреції з жовчю.

Екскреція та елімінація.

Алогліптин. Період напіввиведення алогліптину складає приблизно 21 годину. Основний шлях виведення [^{14}C] міченого алогліптину — ниркова екскреція (76 %), виводиться з калом 13 %, досягаючи 89 % загального виведення застосованої радіоактивної дози. Показник ниркового кліренсу алогліптину (9,6 л/год) свідчить про певний рівень активного виведення препарату нирками. Загальний кліренс становить 14 л/год.

Метформіну гідрохлорид. Нирковий кліренс метформіну перевищує кліренс креатиніну в 3,5 раза, що вказує на каналцеву секрецію як основний шлях елімінації. Після перорального застосування метформіну приблизно 90 % препарату, що всмоктався, виводиться нирками протягом перших 24 годин. Період напіввиведення з плазми становить близько 6,2 години. З крові період напіввиведення подовжується приблизно до 17,6 години, що вказує на можливу участь еритроцитів як депо розподілу препарату.

Клінічні характеристики.

Показання.

Препарат Казано® призначають для покращення контролю глікемії у дорослих пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу як доповнення до дієти та режиму фізичних навантажень, коли комбінована терапія алогліптином та метформіном є доцільною.

Протипоказання.

Препарат Казано® протипоказаний у пацієнтів з:

- захворюванням нирок або порушенням функції нирок (рівень креатиніну в сироватці крові $\geq 1,5$ мг/дл у чоловіків та $\geq 1,4$ мг/дл у жінок або рівень креатиніну в сироватці крові > 135 мкмоль/л у чоловіків та > 110 мкмоль/л у жінок, або патологічні показники кліренсу креатиніну < 60 мл/хв), що також може бути результатом таких станів, як гостра серцево-судинна недостатність (шок), гострий інфаркт міокарда, септицемія;
- гострий або хронічний метаболічний ацидоз, що включає і діабетичний кетоацидоз. Діабетичний кетоацидоз слід лікувати інсуліном;
- серйозні реакції гіперчутливості, що включають анафілактичні реакції, ангіоневротичний набряк, тяжкі шкірні побічні реакції в анамнезі при застосуванні алогліптину, метформіну або будь-якого іншого компонента препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими препаратами та інші види взаємодій.

Алогліптин та метформіну гідрохлорид. Сумісне застосування 100 мг алогліптину 1 раз на добу та 1000 мг метформіну гідрохлориду 2 рази на добу протягом 6 днів не має значущого впливу на фармакокінетику алогліптину та метформіну гідрохлориду. Спеціальних фармакокінетичних досліджень взаємодії препарату Казано® не проводилося, однак є дані досліджень окремих його компонентів.

Алогліптин.

Алогліптин виводиться з організму переважно нирками. Метаболізм через ферментативну систему цитохромів (CYP) має незначний характер. Тому взаємодії з інгібіторами CYP, з CYP-субстратами або з лікарськими засобами, що екскретуються нирками, не спостерігалось.

Метформіну гідрохлорид.

Лактоацидоз. Сумісне застосування препарату з йодовмісними контрастними засобами або алкоголем може призвести до розвитку лактоацидозу.

Інгібітори карбоангідрази. Топірамат або інші інгібітори карбоангідрази (наприклад, зонісамід, ацетазоламід або дихлорфенамід) часто призводять до зниження концентрації бікарбонатів у сироватці крові, викликають появу неаніонного проміжку та гіперхлоремічного метаболічного ацидозу. Супутнє застосування цих препаратів може призводити до розвитку метаболічного ацидозу. У зв'язку з підвищеним ризиком розвитку лактоацидозу пацієнтам, які проходили лікування метформіном, вищезазначені препарати слід застосовувати з обережністю.

Катіонні лікарські засоби. Катіонні лікарські засоби (наприклад, амілорид, дигоксин, морфін, прокаїнамід, хінідин, хінін, ранітидин, триамтерен, триметоприм або ванкоміцин), що виводяться шляхом ниркової канальцевої секреції, теоретично можуть вступити у взаємодію з метформіном, конкуруючи за спільну ниркову канальцеву транспортну систему.

Незважаючи на те, що вищезазначені взаємодії мають в основному теоретичне значення (за винятком циметидину), рекомендується ретельне спостереження за станом пацієнтів та корекція дозування препарату Казано® та/або інтерферуючого препарату пацієнтам, які приймають катіонні лікарські засоби, що екскретуються проксимальними відділами ниркових канальців.

Застосування метформіну з іншими лікарськими засобами. Деякі лікарські засоби можуть спричиняти розвиток гіперглікемії та втрату контролю над рівнем цукру в крові (тіазидні та інші діуретики, кортикостероїди, фенотіазини, препарати щитовидної залози, естрогени, пероральні контрацептиви, фенітоїн, нікотинова кислота, симпатоміметики, блокатори кальцієвих каналів, ізоніазид). При застосуванні вищезазначених лікарських засобів пацієнти, які проходять терапію препаратом Казано®, повинні ретельно контролювати рівень цукру в крові та після припинення їх прийому проходити ретельне обстеження з метою виявлення гіпоглікемії.

Особливості застосування.

Алогліптин.

Гострий панкреатит. У постмаркетинговому періоді у пацієнтів, які проходили терапію алогліптином або іншими інгібіторами DDP-4, повідомлялося про виникнення гострого панкреатиту. На початку терапії алогліптином, пацієнтам необхідно проводити ретельне спостереження на наявність симптомів панкреатиту. При підозрі на панкреатит застосування препарату Казано® слід припинити та розпочати відповідне лікування.

Реакції гіперчутливості. У постмаркетинговому періоді у пацієнтів, які проходили терапію алогліптином або іншими інгібіторами DDP-4, повідомлялося про виникнення серйозних реакцій гіперчутливості: анафілаксія, ангіоневротичний набряк, тяжкі побічні реакції з боку шкіри, включаючи синдром Стівенса-Джонсона. Якщо є підозри щодо розвитку серйозних реакцій гіперчутливості, застосування препарату слід відмінити.

Вплив на печінку. У постмаркетинговий період повідомлялось про порушення функцій печінки та печінкову недостатність. Слід проводити ретельний моніторинг функцій печінки.

Пацієнтам із симптомами, що можуть свідчити про ураження печінки, необхідно одразу провести функціональні печінкові проби. У разі виявлення порушення або погіршення функціональних проб печінки, які не мають альтернативних причин, застосування препарату Казано® слід припинити.

Гіпоглікемія. Інсулін та стимулятори секреції інсуліну такі як сульфонілсечовина відомі своєю здатністю викликати гіпоглікемію. Таким чином, для зниження ризику розвитку гіпоглікемії у випадку, коли вищезазначені лікарські засоби застосовуються в комбінації з препаратом Казано®, слід розглянути можливість зниження дозування інсуліну або стимуляторів секреції інсуліну.

Метформіну гідрохлорид.

Лактоацидоз. Лактоацидоз є дуже рідкісним, але серйозним та потенційно смертельним метаболічним ускладненням, що може виникати внаслідок накопичення метформіну. Зареєстровані випадки лактоацидозу мали місце переважно у хворих на цукровий діабет із вираженою нирковою недостатністю. Фактори ризику виникнення лактоацидозу, такі як надмірне вживання алкоголю, порушення функцій печінки і будь-який стан, пов'язаний з гіпоксією, мають бути враховані до початку лікування препаратом. Пацієнти літнього віку більш схильні до зниження функції нирок, тому терапія у таких пацієнтів повинна супроводжуватися ретельним контролем функції нирок (визначенням кліренсу креатиніну). При виникненні підозри на лактоацидоз лікування препаратом Казано® має бути припинено.

У разі появи ознак лактоацидозу лікування препаратом Казано® треба негайно припинити, хворого терміново госпіталізувати (смертність сягає 50 %).

Частота зареєстрованих випадків лактоацидозу у хворих, які застосовували метформіну гідрохлорид, дуже низька (приблизно 0,03 випадки/1000 пацієнто-років, у т.ч. приблизно 0,015 летальних випадків/1000 пацієнто-років). Немає жодних повідомлень про розвиток лактоацидозу у хворих, які застосовували метформін під час клінічних досліджень (більше 20000 пацієнто-років). У разі, коли лактоацидоз був спричинений метформіном, рівень метформіну у плазмі крові, як правило, перевищував 5 мкг/мл.

Функція нирок. Метформін виводиться в основному нирками. Ризик накопичення метформіну та розвитку лактоацидозу залежить від ступеня порушення функції нирок.

Пацієнтам з підвищеним рівнем креатиніну у сироватці крові (рівень креатиніну в сироватці крові $\geq 1,5$ мг/дл у чоловіків та $\geq 1,4$ мг/дл у жінок або рівень креатиніну в сироватці крові > 135 мкмоль/л у чоловіків та > 110 мкмоль/л у жінок, або патологічні показники кліренсу креатиніну < 60 мл/хв) не слід застосовувати препарат Казано®.

Перед початком і під час лікування (не менше 1 разу на рік) препаратом Казано® необхідно контролювати функцію нирок.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Алогліптин та метформіну гідрохлорид. Препарат застосовують під час вагітності тільки тоді, коли очікувана користь для матері перевищує можливий ризик для плода. Адекватні та добре контрольовані дослідження препарату Казано® та його компонентів за участю вагітних жінок не проводилися. Згідно з доклінічними дослідженнями при застосуванні препарату Казано® ризик аномалій розвитку плода відсутній. Оскільки дослідження репродуктивної функції тварин не завжди прогнозує ризик та вплив на людський організм, препарат Казано®, як і інші антидіабетичні засоби, можна застосовувати в період вагітності лише у разі явної необхідності.

При сумісному застосуванні 100 мг/кг алогліптину та 150 мг/кг метформіну у дослідженнях на тваринах у період вагітності, що приблизно у 28 та 2 рази перевищують клінічні дози алогліптину (25 мг) та метформіну (2000 мг) (за визначенням по AUC), аномалій розвитку плода, пов'язаних з лікуванням, виявлено не було.

Алогліптин. У дослідженнях на вагітних тваринах у період органогенезу не було виявлено тератогенної дії при застосуванні алогліптину у дозах до 200 та 500 мг/кг, що у 149 та 180 разів відповідно перевищують клінічні дози за визначенням експозиції лікарського засобу у плазмі (AUC).

При застосуванні алогліптину у дозах до 250 мг/кг (що приблизно у 95 разів перевищують клінічні дози за визначенням по AUC) у вагітних тварин з 6-го дня гестації по 20-й день лактації не спричиняло негативного впливу на розвиток ембріону та плода.

При пероральному застосуванні спостерігалось проникнення алогліптину через плаценту до плода.

Метформіну гідрохлорид. У дослідженнях на вагітних тваринах не було виявлено тератогенної дії при застосуванні метформіну у дозах до 600 мг/кг, що приблизно у 2-6 разів перевищують максимальну

рекомендовану дозу для людини у 2000 мг, виходячи з розрахунку на площу поверхні тіла. Метформіну гідрохлорид не слід застосовувати у період вагітності, окрім випадків явної необхідності.

Годування груддю.

Алогліптин та метформіну гідрохлорид. Спеціальних досліджень комбінації компонентів препарату Казано® проведено не було. Згідно з дослідженнями, проведеними з кожним активним компонентом препарату окремо, алогліптин і метформін екскретувались у грудне молоко тварин. Невідомо, чи екскретується комбінація алогліптину/метформіну у грудне молоко людини. Оскільки багато лікарських засобів проникають у грудне молоко людини, препарат Казано® слід з обережністю призначати в період годування груддю.

Алогліптин. Невідомо, чи виділяється алогліптин з грудним молоком.

Метформіну гідрохлорид. Метформіну гідрохлорид виділяється з грудним молоком у невеликих кількостях.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Алогліптин та метформін не впливають на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами та не спричиняють погіршення розумових здібностей.

Спосіб застосування та дози.

- Початкова рекомендована доза препарату Казано® повинна бути підібрана індивідуально та базуватися на поточному режимі лікування.
- Препарат Казано® слід приймати 2 рази на добу під час їжі з поступовим збільшенням дози, щоб зменшити небажані реакції з боку шлунково-кишкового тракту, пов'язані з метформіном. Таблетки слід ковтати цілими, не розламувати.
- Дозу препарату можна скоригувати з урахуванням ефективності та переносимості; не перевищувати максимальну рекомендовану добову дозу 25 мг алогліптину та 2000 мг метформіну гідрохлориду.
- Для різних режимів дозування препарат Казано® представлений у вигляді 12,5мг/500 мг і 12,5 мг/1000 мг таблеток, вкритих плівковою оболонкою.

Особливі групи пацієнтів.

Порушення функції нирок. Застосування препарату Казано® протипоказане пацієнтам із захворюванням нирок або порушенням функції нирок (рівень креатиніну в сироватці крові $\geq 1,5$ мг/дл у чоловіків та $\geq 1,4$ мг/дл у жінок або рівень креатиніну в сироватці крові > 135 мкмоль/л у чоловіків та > 110 мкмоль/л у жінок, або патологічні показники кліренсу креатиніну < 60 мл/хв).

Порушення функції печінки. Не слід застосовувати препарат Казано® при захворюванні печінки у активній фазі або підвищенні рівня сироваткових трансаміназ (АЛТ у 2,5 разів вище верхньої межі норми).

Пацієнти літнього віку.

Пацієнти літнього віку можуть мати знижену функцію нирок. Оскільки застосування метформіну протипоказане пацієнтам із нирковою недостатністю, слід регулярно контролювати функцію нирок пацієнтам літнього віку та з обережністю застосовувати препарат Казано® зі збільшенням віку пацієнта (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти. Дані щодо безпеки та ефективності застосування препарату Казано® дітям відсутні.

Передозування.

Алогліптин/метформіну гідрохлорид. Даних щодо передозування препаратом Казано® немає.

Алогліптин. Під час клінічних досліджень алогліптин застосовували у таких найвищих дозах: разові дози 800 мг здоровим добровольцям та 400 мг один раз на добу протягом 14 діб пацієнтам з діабетом 2 типу (відповідно 32- та 16-кратне перевищення максимальної рекомендованої клінічної дози 25 мг). При застосуванні вищезазначених доз препарату серйозні побічні реакції не спостерігалися.

У разі передозування доцільно розпочати видалення неабсорбованих речовин з шлунково-кишкового тракту, проводити необхідний клінічний моніторинг та підтримуюче лікування відповідно до клінічного стану пацієнта. Шляхом гемодіалізу алогліптин виводиться у невеликих кількостях (при проведенні 3-годинного гемодіалізу видаляється близько 7 % препарату). Таким чином, гемодіаліз має незначне клінічне значення при передозуванні. Невідомо, чи видаляється алогліптин шляхом перитонеального діалізу.

Метформіну гідрохлорид. Були випадки передозування метформіну, включаючи прийом у кількостях, що перевищують 50 г. Гіпоглікемію спостерігали приблизно в 10 % усіх випадків передозування, однак причинний зв'язок з передозуванням метформіну встановлений не був. Про розвиток лактоацидозу повідомлялося приблизно у 32 % усіх випадків передозування метформіну (див. розділ «Особливості застосування»). Оскільки метформін піддається діалізу з кліренсом 170 мл/хв в умовах гарної гемодинаміки, можливе проведення гемодіалізу для виведення надлишку метформіну при підозрі на його передозування.

Побічні реакції.

Зазначено побічні реакції за органами та системами, частота яких базується на даних клінічних та постмаркетингових досліджень.

Небажані ефекти за частотою виникнення класифікують за такими категоріями:

дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ і $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ і $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$ і $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), невідомо (частота не визначена за наявними даними).

Інфекції та інвазії.

Часто: інфекції верхніх дихальних шляхів, назофарингіт.

З боку нервової системи.

Часто: головний біль, порушення смаку.

З боку травної системи.

Дуже часто: біль у животі, діарея, нудота, блювання.

Часто: гастроезофагеальна рефлюксна хвороба.

Невідомо: гострий панкреатит, диспепсія, здуття, анорексія.

З боку шкіри та підшкірних тканин.

Часто: свербіж, висип.

Невідомо: тяжкі шкірні захворювання, включаючи синдром Стівенса-Джонсона, ангіоневротичний набряк.

З боку імунної системи.

Невідомо: реакції гіперчутливості, включаючи анафілаксію, ангіоневротичний набряк.

З боку печінки.

Невідомо: дисфункція печінки, в тому числі печінкова недостатність.

Порушення обміну речовин.

Дуже рідко: лактоацидоз, дефіцит вітаміну B₁₂.

***Термін придатності.* 3 роки.**

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °C. Зберігати у недоступному для дітей місці!

Упаковка. По 7 таблеток у блістері. По 4 або по 8 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Такеда Ірландія Лтд, Ірландія/Takeda Ireland Ltd, Ireland.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Брей Бізнес Парк, Кілруддері, Ко. Уїклоу, Ірландія/Bray Business Park, Kilruddery,

Co. Wicklow, Ireland.