

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
Глидика® М
Регистрационный номер: ЛП-005081 Торговое наименование: Глидика® М Группировочное наименование: глипепирид + метформин. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Состав: <i>Дозировка 1 мг + 250 мг</i> Одна таблетка содержит: <i>действующие вещества:</i> глипепирид 1,00 мг, метформина гидрохлорид 250,00 мг; <i>вспомогательные вещества:</i> кальция стеарат 3,60 мг, кроскармеллоза натрия 14,00 мг, макрогол-6000 (полиэтиленгликоль-6000) 3,60 мг, маннитол 43,60 мг, повидон К-30 14,00 мг, целлюлоза микрокристаллическая (тип 101) 30,20 мг; <i>пленочная оболочка:</i> Опадрай П 85F48105 белый 11,00 мг, в том числе: поливиниловый спирт 5,159 мг, макрогол (полиэтиленгликоль) 2,596 мг, тальк 1,914 мг, титана диоксид 1,331 мг. <i>Дозировка 2 мг + 500 мг</i> Одна таблетка содержит: <i>действующие вещества:</i> глипепирид 2,00 мг, метформина гидрохлорид 500,00 мг; <i>вспомогательные вещества:</i> кальция стеарат 7,20 мг, кроскармеллоза натрия 28,00 мг, макрогол-6000 (полиэтиленгликоль-6000) 7,20 мг, маннитола 87,20 мг, повидон К-30 28,00 мг, целлюлоза микрокристаллическая (тип 101) 60,40 мг; <i>пленочная оболочка:</i> Опадрай П 85F48105 белый 22,00 мг, в том числе: поливиниловый спирт 10,318 мг, макрогол (полиэтиленгликоль) 5,192 мг, тальк 3,828 мг, титана диоксид 2,662 мг.
Описание Таблетки круглые двояковыпуклые (дозировка 1 мг + 250 мг); таблетки овальные двояковыпуклые с риской (дозировка 2 мг + 500 мг), покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета.
Фармакотерапевтическая группа: гипогликемическое средство для перорального применения комбинированное (производное сульфонилмочевины + бигуанид).
Код АТХ: А10BD02.

Фармакологические свойства <i>Фармакодинамика</i> <i>Глипепирид</i> Глипепирид, одно из действующих веществ препарата Глидика® М, представляет собой гипогликемическое средство для перорального применения, производное сульфонилмочевины III поколения. Глипепирид стимулирует секрецию и высвобождение инсулина из бета-клеток поджелудочной железы (панкреатическое действие), улучшает чувствительность периферических тканей (мышечной и жировой) к действию эндогенного инсулина (экстрапанкреатическое действие). - Влияние на секрецию инсулина Производные сульфонилмочевины повышают секрецию инсулина путем закрытия АТФ-зависимых калиевых каналов, расположенных в цитоплазматической мембране бета-клеток поджелудочной железы. Закрывая калиевые каналы, они вызывают деполаризацию бета-клеток, что способствует открытию кальциевых каналов и увеличению поступления кальция внутрь клеток. Глипепирид с высокой замещающей скоростью соединяется и отсоединяется от белка бета-клеток поджелудочной железы (мол. масса 65 кД/SURX), который ассоциируется с АТФ-зависимыми калиевыми каналами, но отличается от места связывания обычных производных сульфонилмочевины (белок с мол. массой 140 кД/SUR1). Указанный процесс приводит к высвобождению инсулина путем экзоцитоза, при этом количество секретируемого инсулина значительно меньше, чем при действии производных сульфонилмочевины II поколения (например, глибенкламида). Минимальное стимулирующее влияние глипепирида на секрецию инсулина обеспечивает и меньший риск развития гипогликемии. - Экстрапанкреатическая активность Как и традиционные производные сульфонилмочевины, но в значительно большей степени, глипепирид обладает выраженными экстрапанкреатическими эффектами (уменьшение инсулинорезистентности, антиатерогенное, антиагрегантное и антиоксидантное действие). Утилизация глюкозы периферическими тканями (мышечной и жировой) происходит с помощью специальных транспортных белков (GLUT1 и GLUT4), расположенных в клеточных мембранах. Транспорт глюкозы в эти ткани при сахарном диабете 2 типа является ограниченным по скорости этапом утилизации глюкозы. Глипепирид очень быстро увеличивает количество и активность молекул, транспортирующих глюкозу (GLUT1 и GLUT4), способствуя увеличению усвоения глюкозы периферическими тканями. Глипепирид оказывает более слабое ингибирующее влияние на АТФ-зависимые калиевые каналы кардиомиоцитов. При приеме глипепирида сохраняется способность метаболической адаптации миокарда к ишемии. Глипепирид увеличивает активность фосфолипазы С, в результате чего внутриклеточная концентрация кальция в мышечных и жировых клетках снижается, вызывая уменьшение активности протеинкиназы А, что в свою очередь, приводит к стимуляции метаболизма глюкозы. Глипепирид ингибирует гликолиз в печени за счет увеличения внутриклеточных концентраций фруктозо-2,6-бисфосфата, который в свою очередь подавляет глюконеогенез. Глипепирид избирательно ингибирует циклооксигеназу и снижает превращение арахидоновой кислоты в тромбоксан А2, важный эндогенный фактор агрегации тромбоцитов. Глипепирид способствует снижению концентрации липидов, значительно уменьшает перекисное окисление липидов, с чем связано его антиатерогенное действие. Глипепирид повышает концетрацию эндогенного α-токоферола, активность каталазы, глутатионпероксидазы и супероксиддисмутазы, что способствует снижению выраженности окислительного стресса, который постоянно присутствует в организме пациентов с сахарным диабетом 2 типа. <i>Метформин</i> Метформин является гипогликемическим средством из группы бигуанидов. Его гипогликемическое действие возможно только при условии сохранения секреции инсулина (хотя и сниженной). Метформин не оказывает воздействия на бета-клетки поджелудочной железы и не увеличивает секрецию инсулина. Метформин в терапевтических дозах не вызывает гипогликемии у человека. Механизм действия метформина пока до конца не выяснен. Предполагается, что метформин может потенцировать эффекты инсулина или усиливать эффекты инсулина в зонах периферических рецепторов. Метформин увеличивает чувствительность тканей к инсулину за счет увеличения количества инсулиновых рецепторов на поверхности клеточных мембран. Помимо этого, метформин тормозит глюконеогенез в печени, уменьшает образование свободных жирных кислот и окисление жиров, снижает концентрацию в крови триглицеридов (ТГ), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП). Метформин незначительно снижает аппетит и уменьшает абсорбцию углеводов в кишечнике. Он улучшает фибринолитические свойства крови за счет подавления ингибитора тканевого активатора плазминогена.
--

Фармакокинетика <i>Глипепирид</i> <i>Всасывание</i> При многократном приеме глипепирида в суточной дозе 4 мг максимальная концентрация в плазме крови (С_{max}) достигается примерно через 2,5 ч и составляет 309 нг/мл. Существует линейное соотношение между дозой и С_{max}, а также между дозой и АUC (площадью под кривой «концентрация - время»). При приеме внутрь глипепирида его абсолютная биодоступность является полной. Прием пищи не оказывает существенного влияния на всасывание, за исключением незначительного замедления его скорости. <i>Распределение</i> Для глипепирида характерен очень низкий объем распределения (около 8,8 л), приблизительно равный объему распределения альбумина, высокая степень связывания с белками плазмы крови (более 99 %) и низкий клиренс (около 48 мл/мин). <i>Метаболизм</i> Метаболизируется в печени с образованием двух неактивных метаболитов один из них является гидроксипроизводным, а другой карбокси-производным. <i>Выведение</i> После однократного приема глипепирида внутрь 58 % принятой дозы выводится почками (в виде метаболитов), а 35 % принятой дозы выводится через кишечник. Период полувыведения (Т_{1/2}) при концентрациях глипепирида в плазме крови, соответствующих многократному приему, составляет 5-8 ч. После приема высоких доз Т_{1/2} несколько увеличивается. В моче и в кале выявляются два неактивных метаболита. После приема внутрь глипепирида терминальный Т_{1/2} этих метаболитов составляет 3-5 ч и 5-6 ч, соответственно. Глипепирид проникает в грудное молоко и через плацентарный барьер. Глипепирид плохо проникает через гематоэнцефалический барьер. Сравнение однократного и многократного (2 раза в сутки) приема глипепирида не выявило достоверных различий в фармакокинетических

показателях, а их вариабельность у разных пациентов была незначительной. Значимое накопление глипепирида отсутствовало.

Особые группы пациентов

У пациентов разного пола и различных возрастных групп фармакокинетические показатели глипепирида являются одинаковыми.

У пациентов с нарушениями функции почек (с низким клиренсом креатинина) наблюдалась тенденция к увеличению клиренса глипепирида и к снижению его средних концентраций в плазме крови, что, по всей вероятности, обусловлено более быстрым выведением глипепирида вследствие более низкого связывания его с белками плазмы крови. Таким образом, у данной категории пациентов не имеется дополнительного риска кумуляции глипепирида.

Метформин

Всасывание

После приема внутрь метформин абсорбируется из желудочно-кишечного тракта достаточно полно. Абсолютная биодоступность составляет 50-60 %. С_{max}, составляющая в среднем 2 мкг/мл, достигается через 2,5 ч. При одновременном приеме пищи абсорбция метформина снижается и замедляется.

Распределение

Метформин быстро распределяется в ткани, практически не связывается с белками плазмы крови.

Метаболизм

Подвергается метаболизму в очень слабой степени.

Выведение

Выводится почками. Клиренс у здоровых добровольцев составляет 440 мл/мин (в 4 раза больше, чем клиренс креатинина), что свидетельствует о наличии активной канальцевой секреции метформина. Период полувыведения составляет приблизительно 6,5 ч.

Особые группы пациентов

При почечной недостаточности появляется риск кумуляции метформина.

Показания к применению

Лечение сахарного диабета 2 типа (в дополнение к диете, физической нагрузке и снижению массы тела):

- при отсутствии адекватного гликемического контроля на фоне монотерапии глипепиридом или метформином;
- при замене комбинированной терапии монопрепаратами глипепирида и метформина на прием комбинированного препарата Глидика® М.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к глипепириду, метформину, производным сульфонилмочевины, сульфаниламидным препаратам или бигуанидам, а также к любому из вспомогательных веществ препарата.
- Сахарный диабет 1 типа.
- Диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, кома.
- Лактоацидоз (в том числе в анамнезе).
- Почечная недостаточность тяжелой степени (с клиренсом креатинина [КК] < 30 мл/мин), в том числе пациенты, находящиеся на гемодиализе.
- Острые состояния, протекающие с риском развития нарушений функции почек: дегидратация (при острой и хронической диарее, многократной рвоте), тяжелые инфекционные заболевания, сепсис, шок.
- Применение в течение 48 часов до и в течение 48 часов после проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований с введением йодсодержащего контрастного вещества (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые указания»).
- Клинически выраженные проявления острых или хронических заболеваний, которые могут приводить к развитию тканевой гипоксии (в том числе острая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность с нестабильными показателями гемодинамики, дыхательная недостаточность, острый инфаркт миокарда).
- Тяжелые нарушения функций печени (отсутствие опыта применения), печеночная недостаточность (см. раздел «Особые указания»).
- Обширные хирургические операции или травмы, когда показано проведение инсулинотерапии (см. раздел «Особые указания»).
- Истощение, голодание.
- Соблюдение гипокалорийной диеты (менее 1000 ккал/сут).
- Нарушения всасывания пищи и лекарственных препаратов в желудочно-кишечном тракте (при кишечной непроходимости, парезе кишечника, диарее, рвоте).
- Хронический алкоголизм, острая алкогольная интоксикация.
- Беременность.
- Период грудного вскармливания.
- Возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности).

С осторожностью

- У пациентов в возрасте старше 60 лет, выполняющих тяжелую физическую работу, что связано с повышенным риском развития лактоацидоза.
- У пациентов в возрасте старше 65 лет.
- При одновременном применении с некоторыми лекарственными препаратами (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести.
- При стертости или отсутствии симптомов-предвестников гипогликемии (см. раздел «Особые указания»),
- У пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Клинических данных о применении глипепирида при беременности нет. В исследованиях на животных выявлена репродуктивная токсичность глипепирида. Применение препарата Глидика® М противопоказано при беременности из-за возможного неблагоприятного воздействия на внутриутробное развитие плода.

В случае планирования или наступления беременности прием препарата следует прекратить, пациентка должна быть переведена на инсулинотерапию.

Период грудного вскармливания

Данные о проникновении в молоко лактирующих животных комбинации глипепирида и метформина отсутствуют. Исследования на животных при введении монопрепаратов показали, что метформин и глипепирид проникают в молоко лактирующих крыс. Нет данных о проникновении глипепирида в грудное молоко человека, метформин проникает в небольших количествах. В связи с невозможностью исключения риска возникновения нежелательных реакций у ребенка, применение препарата Глидика® М в период грудного вскармливания противопоказано.

Способ применения и дозы

Внутрь, запивая небольшим количеством воды.

Как правило, доза препарата Глидика® М должна определяться целевой концентрацией глюкозы в крови пациента. Следует применять наименьшую дозу, достаточную для достижения адекватного гликемического контроля.

Во время терапии препаратом Глидика® М необходимо регулярно определять концентрацию глюкозы в крови. Кроме этого, рекомендуется регулярный контроль гликированного гемоглобина в крови.

Неправильный прием препарата, например, пропуск приема очередной дозы, никогда не должен восполняться путем последующего приема более высокой дозы.

Действия пациента при ошибках при приеме препарата (в частности, при пропуске приема очередной дозы препарата Глидика® М или при пропуске приема пищи) и в ситуациях, когда нет возможности принять препарат, должны заранее обсуждаться пациентом и врачом.

Так как улучшение гликемического контроля ассоциируется с повышением чувствительности тканей к инсулину, при применении препарата Глидика® М может уменьшиться потребность в глипепириде. Для того чтобы избежать развития гипогликемии необходимо своевременно снижать дозу или прекращать прием препарата Глидика® М.

Препарат Глидика® М следует принимать 1 или 2 раза в сутки во время приема пищи.

Максимальная разовая доза метформина составляет 1000 мг.

Максимальная суточная доза: для глипепирида – 8 мг, для метформина – 2000 мг.

Суточная доза глипепирида более 6 мг эффективна только у небольшого количества пациентов.

Для того чтобы избежать развития гипогликемии, начальная доза препарата Глидика® М не должна превышать суточные дозы глипепирида и метформина, которые уже принимает пациент. При переводе пациентов с приема комбинации монопрепаратов глипепирида и метформина на препарат Глидика® М доза препарата Глидика® М определяется на основании уже принимаемых доз глипепирида и метформина в виде отдельных препаратов.

Продолжительность лечения

Терапия препаратом Глидика® М проводится длительно.

Применение препарата в особых клинических группах пациентов

Дети и подростки до 18 лет

Данные по эффективности и безопасности применения глипепирида у детей в возрасте до 8 лет отсутствуют, в возрасте от 8 до 17 лет – ограничены. Применение препарата Глидика® М у пациентов в возрасте до 18 лет противопоказано.

У пациентов пожилого возраста

Метформин выводится, главным образом, почками. В связи с тем, что с возрастом функция почек снижается, у пациентов пожилого возраста препарат Глидика® М следует применять с осторожностью. Следует тщательно подобрать дозу и обеспечить тщательный и регулярный мониторинг функций почек.

У пациентов с нарушением функции почек

Перед началом терапии препаратами, содержащими метформин, следует оценить КК. В дальнейшем контроль КК следует проводить не реже одного раза в год. У пациентов с повышенным риском дальнейшего прогрессирования почечной недостаточности и у пожилых пациентов функцию почек следует оценивать чаще, например, каждые 3-6 месяцев. При КК < 30 мл/мин применение метформина противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Перед началом применения метформина у пациентов с КК < 60 мл/мин следует выявить факторы, которые могут увеличить риск развития лактоацидоза (см. раздел «Особые указания»).

При невозможности обеспечения достаточной дозы глипепирида и метформина при применении препарата Глидика® М следует применять монопрепараты глипепирида и метформина (см. Таблицу 1). Максимальную суточную дозу метформина предпочтительно разделить на 2-3 приема в течение суток.

КК мл/мин	Метформин	Глипепирид
60-89	Максимальная суточная доза – 3000 мг.	Максимальная рекомендуемая суточная доза – 8 мг
45-59	Уменьшение дозы может быть рассмотрено при снижении функции почек.	
30-44	Максимальная суточная доза – 2000 мг. Начальная доза - не более половины	

Побочное действие

Частота нежелательных реакций определялась в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): очень часто (>10%), часто (> 1 %, <10%), нечасто (>0,1%, < 1 %), редко (>0,01 %, <0,1 %), очень редко, включая отдельные сообщения (<0,01 %), частота неизвестна (по имеющимся данным частоту определить не представляется возможным).

Глипепирид + метформин

Прием комбинации этих двух препаратов, как в виде свободной комбинации монопрепаратов глипепирида и метформина, так и в виде комбинированного препарата с фиксированными дозами глипепирида и метформина, характеризуется таким же профилем безопасности, что и применение каждого из этих препаратов в отдельности.

Глипепирид

На основании клинического опыта применения глипепирида и известных данных о других производных сульфонилмочевины, возможно развитие перечисленных ниже нежелательных реакций.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Гипогликемия

Возможно развитие гипогликемии, которая может быть продолжительной. К симптомам развивающейся гипогликемии относятся: головная боль, острое чувство голода, тошнота, рвота, чувство усталости (слабость, вялость), нарушения сна, сонливость, беспокойство, агрессивность, нарушение концентрации внимания и замедление скорости психомоторных реакций, депрессия, спутанность сознания, нарушения речи, афазия, нарушения зрения, тремор, парез, нарушения чувствительности, головокружение, потеря самоконтроля, беспомощность, делирий, церебральные судороги, смноления и потеря сознания вплоть до развития комы, поверхностное дыхание и брадикардия.

Кроме этого, возможно развитие симптомов адренергической контррегуляции в ответ на развивающуюся гипогликемию, таких как повышенное потоотделение, холодные и влажные кожные покровы, повышенная тревожность, тахикардия, повышение артериального давления, ощущение серцебиения, стенокардия и нарушения сердечного ритма.

Клиническая картина приступа тяжелой гипогликемии может напоминать острое нарушение мозгового кровообращения.

Симптомы почти всегда разрешаются после устранения гипогликемии.

Увеличение массы тела

При приеме глипепирида, как и других производных сульфонилмочевины, возможно увеличение массы тела (частота неизвестна).

Нарушения со стороны органа зрения

Возможно временное ухудшение зрения, особенно в начале лечения, из-за изменений концентрации глюкозы в крови. Причиной ухудшения зрения является временное изменение набухания хрусталика, зависящее от концентрации глюкозы в крови, и за счет этого изменение показателя преломления хрусталика.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Редко: тошнота, рвота, ощущение тяжести или чувство переполнения в эпигастральной области, боли в животе и диарея.

Частота неизвестна: дисгевзия (нарушения вкуса).

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

В отдельных случаях: гепатит, повышение активности «печеночных» ферментов и/или холестаз и желтуха, которые могут прогрессировать до угрожающей жизни печеночной недостаточности, но могут подвергаться обратному развитию после отмены препарата.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Редко: тромбоцитопения.

В отдельных случаях: лейкопения, гемолитическая анемия, эритроцитопения, гранулоцитопения, агранулоцитоз и панцитопения.

Частота неизвестна: при пострегистрационном применении препарата описаны случаи тяжелой тромбоцитопении (с количеством тромбоцитов менее 10000/мкл) и тромбоцитопенической пурпуры.

Нарушения со стороны иммунной системы

Редко: аллергические или псевдоаллергические реакции (например, зуд, крапивница или высыпания). Эти реакции проявляются в легкой форме, однако, могут переходить в тяжелую форму с одышкой или снижением артериального давления, иногда прогрессирующего до развития шока. В случае развития крапивницы следует немедленно сообщить об этом врачу. Возможна перекрестная аллергия с другими производными сульфонилмочевины, сульфаниламидами или подобными им веществами.

В отдельных случаях: аллергический васкулит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

В отдельных случаях: фотосенсибилизация.

Частота неизвестна: алопеция.

Лабораторные и инструментальные данные

В отдельных случаях: гипонатриемия.

Метформин

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Очень редко: лактоацидоз (0,03 случая на 1000 пациенто-лет) (см. раздел «Особые указания»).

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Очень часто при монотерапии метформином отмечались нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) - тошнота, рвота диарея, боли в животе, повышенное газообразование, метеоризм и потеря аппетита. Эти нежелательные реакции наиболее часто развиваются в начале лечения и спонтанно разрешаются при продолжении лечения. В отдельных случаях показано временное снижение дозы.

Для предотвращения развития подобных реакций рекомендуется суточную дозу препарата принимать в 2 приема. В связи с тем, что развитие нежелательных реакций со стороны ЖКТ в начальном периоде лечения является дозозависимым, постепенное увеличение дозы препарата при ее подборе или прием препарата во время или после еды может также уменьшить эти симптомы.

Поскольку сильная диарея и (или) рвота могут привести к дегидратации и преренальной азотемии, при их появлении следует временно прекратить прием препарата Глидика® М. Появление неспецифических нежелательных реакций со стороны ЖКТ у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, со стабилизированным состоянием на фоне приема препарата Глидика® М может быть связано не только с терапией, но и с интеркуррентными заболеваниями или развитием лактоацидоза. В начале лечения метформином (часто – у 3 % пациентов) возможно появление неприятного или «металлического» вкуса во рту, который, обычно, спонтанно исчезает.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Очень редко: эритема у пациентов с гиперчувствительностью, зуд, сыпь.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Анемия, гемолитическая анемия (частота неизвестна), лейкопения или тромбоцитопения.

При наличии у пациента мегалобластной анемии следует учитывать возможность снижения абсорбции витамина В₁₂, связанного с приемом метформина (см. ниже).

Нарушения со стороны печени и желчевывоаящих путей

Отклонение от нормы показателей функциональных «печеночных» тестов или гепатит, которые подвергались обратному развитию при прекращении приема метформина.

Лабораторные и инструментальные данные

Частота неизвестна: снижение концентрации тиреотропного гормона у пациентов с гипотиреозом (см. раздел «Особые указания»); гипогамнемия (при диарее).

Снижение концентрации витамина В₁₂ в крови: у <0,01% пациентов, длительно принимавших метформин, наблюдалось уменьшение всасывания витамина В₁₂, сопровождающееся обычно клинически незначимым снижением его концентрации в сыворотке крови.

Нарушения со стороны нервной системы

Частота неизвестна: энцефалопатия; при пострегистрационном применении метформина у пациентов с дефицитом витамина В₁₂ наблюдались случаи периферической нейропатии (см. раздел «Особые указания»).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Частота неизвестна: фотосенсибилизация.

При развитии вышеуказанных или других нежелательных реакций пациенту следует незамедлительно сообщить об этом своему лечащему врачу.

Так как некоторые нежелательные реакции, в том числе гипогликемия, лактоацидоз, гематологические нарушения, тяжелые аллергические и псевдоаллергические реакции и печеночная недостаточность могут угрожать жизни пациента, в случае развития таких реакций пациенту следует незамедлительно сообщить об этом своему лечащему врачу и прекратить дальнейший прием препарата до получения инструкций от врача.

Передозировка

Передозировка глимепирида

Поскольку препарат Глидика® М содержит глимепирид, передозировка (как острая, так и при длительном приеме препарата в высоких дозах) может вызвать тяжелую, угрожающую жизни гипогликемию. Как только установлена передозировка глимепирида, необходимо немедленно сообщить об этом врачу. Пациент до прибытия врача должен немедленно принять сахар, если возможно, то в виде декстрозы (глюкозы).

Пациентам, которые приняли угрожающее жизни количество глимепирида, необходимо провести промывание желудка и дать активированный уголь. Иногда в качестве профилактической меры необходима госпитализация.

При легко выраженной гипогликемии без потери сознания и неврологических проявлений показано пероральное введение декстрозы (глюкозы) и коррекция дозы препарата Глидика® М и/или диеты пациента. Значительная передозировка и серьезные гипогликемические реакции с такими симптомами, как потеря сознания или другими серьезными неврологическими нарушениями, являются критическими состояниями, требующими незамедлительной госпитализации пациента. При бессознательном состоянии пациента показано введение концентрированного раствора декстрозы (глюкозы) внутривенно струйно, для взрослых начальная доза составляет 40 мл 20 % раствора декстрозы (глюкозы). При неэффективности инфузии декстрозы (глюкозы) или отсутствии возможности ее проведения следует ввести глюкагон в дозе от 0,5 до 1 мг подкожно или внутримышечно.

После быстрого введения глюкозы обязательно необходимо проведение инфузии 10% раствора декстрозы (глюкозы) до стабилизации состояния пациента.

Следует тщательно мониторировать концентрацию глюкозы в крови в течение не менее 24-48 ч, так как после видимого клинического улучшения гипогликемия может повториться.

В тяжелых случаях с затяжным течением гипогликемия и риск повторного развития гипогликемии может сохраняться несколько дней. Интенсивный мониторинг следует продолжать до тех пор, пока врач не убедится, что пациент находится вне опасности.

При лечении гипогликемии у детей при случайном приеме ими глимепирида следует очень тщательно корректировать дозу вводимой декстрозы (глюкозы) под постоянным контролем концентрации глюкозы в крови, из-за возможного риска развития опасной гипергликемии.

Передозировка метформина

При приеме метформина до 85 г гипогликемии не наблюдалось, хотя в некоторых случаях развивался лактоацидоз. Значительная передозировка метформина или имеющиеся у пациента сопутствующие риски могут приводить к развитию лактоацидоза, требующего оказания неотложной медицинской помощи в стационаре. Наиболее эффективным способом удаления лактата и метформина из организма пациента является гемодиализ. При передозировке метформина возможно развитие острого панкреатита.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Взаимодействие глимепирида с другими лекарственными средствами

При одновременном применении глимепирида с другими лекарственными средствами возможны нежелательное усиление или ослабление его гипогликемического действия. Исходя из клинического опыта применения глимепирида и других препаратов сульфонилмочевины, следует учитывать перечисленные ниже лекарственные взаимодействия.

Лекарственные средства, являющиеся индукторами и ингибиторами изофермента CYP2C9

Глимепирид метаболизируется с помощью цитохрома P450 2C9 (изофермент CYP2C9). При его одновременном применении с индукторами изофермента CYP2C9 (например, рифампицином) возможно уменьшение гипогликемического эффекта глимепирида, в то время как при отмене индукторов изофермента CYP2C9 без коррекции дозы глимепирида возможно увеличение риска развития гипогликемии. Одновременное применение ингибиторов изофермента CYP2C9 (например, флуконазола) увеличивает риск развития гипогликемии и нежелательных реакций глимепирида, в то время как при отмене ингибиторов изофермента CYP2C9 без коррекции дозы глимепирида возможно уменьшение его гипогликемического эффекта.

Лекарственные средства, усиливающие гипогликемическое действие глимепирида: инсулин и его аналоги, пероральные гипогликемические препараты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), анаболические стероиды, мужские половые гормоны, клорамфеникол, непрямые антикоагулянты (производные кумарина), циклофосфамид, дизопирамид, фенфлурамин, фенирамидол, фибраты, флуоксетин, гуанетидин, ифосфамид, ингибиторы моноаминоксидазы (МАО), миконазол, флуконазол, аминокислициловая кислота, пентоксифиллин (парентеральное введение высоких доз), фенилбутанол, азапропазон, оксифенбутозон, пробенекид, хинолоны, салицилаты, сульфинпиразон, кларитромицин, сульфаниламиды, тетрациклины, триптокалин, профосфамид

Повышение риска развития гипогликемии при одновременном применении данных препаратов с глимепиридом и риск ухудшения гликемического контроля при их отмене без коррекции дозы глимепирида.

Лекарственные средства, ослабляющие гипогликемическое действие: ацетазоламид, барбитураты, глюкокортикостероиды, диазоксид, диуретики, этинефрин (адреналин) или другие симпатомиметики, глюкагон, слабительные (длительное применение), никотиновая кислота (высокие дозы), эстрогены, прогестагены, фенотиазины, фенитоин, рифампицин, препараты гормонов щитовидной железы

Риск ослабления гипогликемического действия глимепирида при совместном применении с этими препаратами и повышение риска развития гипогликемии в случае их отмены без коррекции дозы глимепирида.

Блокаторы H2-гистаминовых рецепторов, бета-адреноблокаторы, клонидин, резерпин, гуанетидин

Возможно как усиление, так и уменьшение гипогликемического эффекта глимепирида. Необходим тщательный мониторинг концентрации глюкозы в крови.

Бета-адреноблокаторы, клонидин, гуанетидин и резерпин

Бета-адреноблокаторы, клонидин, гуанетидин и резерпин могут ослаблять или полностью устранять реакции адренергической контррегуляции (реакции симпатической нервной системы в ответ на гипогликемию, направленные на повышение концентрации глюкозы в крови), что приводит ослаблению проявлений гипогликемии (делает ее развитие более незаметным для пациента и врача) и поэтому затрудняет ее своевременное выявление и лечение.

Этанол (алкоголь)

Острое и хроническое употребление алкогольных напитков может непредсказуемо ослаблять или усиливать гипогликемическое действие глимепирида.

Непрямые антикоагулянты (производные кумарина)

Глимепирид может как усиливать, так и уменьшать эффекты непрямых антикоагулянтов (производных кумарина).

Секвестранты желчных кислот

Колесевелам связывается с глимепиридом и уменьшает всасывание глимепирида из ЖКТ. Однако при применении глимепирида не менее чем за 4 ч до приема колесевелама, этого взаимодействия не наблюдается. Поэтому глимепирид необходимо принимать не менее чем за 4 ч до приема колесевелама.

Взаимодействие метформина с другими лекарственными средствами

Противопоказанные комбинации

Посодержащие контрастные вещества

На фоне функциональной почечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом радиологическое исследование с применением йодсодержащих рентгенконтрастных средств может вызывать развитие лактоацидоза.

Терапию препаратом Глидика® М необходимо отменить в зависимости от функции почек за 48 часов до или на время проведения рентгенологического исследования с применением йодсодержащих рентгеноконтрастных средств и не возобновлять ранее 48 ч после его окончания, при условии, что в ходе обследования функция почек была признана нормальной (см. раздел «Особые указания»).

Нерекомендуемые комбинации

Этанол (алкоголь)

При острой алкогольной интоксикации увеличивается риск развития лактоацидоза, особенно в случае приема пищи, недостаточного питания, соблюдения низкокалорийной диеты, печеночной недостаточности. Во время приема препарата Глидика® М следует избегать приема алкоголя (этанола) и лекарственных средств, содержащих этанол.

Комбинации, требующие осторожности

Даназол

Не рекомендуется одновременный прием даназола во избежание гипергликемического действия последнего. При необходимости лечения даназолом и после прекращения приема последнего требуется коррекция дозы метформина под контролем концентрации глюкозы в крови.
Хлорпромазин
Хлорпромазин в больших дозах (100 мг/сутки) повышает концентрацию глюкозы в крови, снижая высвобождения инсулина. При лечении нейролептиками и после прекращения приема последних требуется коррекция дозы метформина под контролем концентрации глюкозы в крови.

Глюкокортикостероиды (ГКС)

ГКС системного и местного действия снижают толерантность к глюкозе, повышают концентрацию глюкозы в крови, иногда вызывая кетоз. При лечении ГКС и после прекращения приема последних требуется коррекция дозы метформина под контролем концентрации глюкозы в крови.

Диуретики

Одновременный прием «петлевых диуретиков» может приводить к развитию лактоацидоза из-за возможной функциональной почечной недостаточности.

Бета-адреномиметики (в виде инъекции)

Бета-адреномиметики, назначаемые в виде инъекций, повышают концентрацию глюкозы в крови вследствие стимуляции бета-адренорецепторов. В этом случае необходим контроль концентрации глюкозы в крови. При необходимости рекомендуется назначение инсулина. При одновременном применении вышеперечисленных лекарственных средств может потребоваться более частый контроль концентрации глюкозы в крови, особенно в начале лечения. При необходимости доза метформина может быть скорректирована в процессе лечения и после его прекращения.

Гипотензивные лекарственные средства, за исключением ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)

Гипотензивные лекарственные средства, за исключением ингибиторов АПФ, могут снижать концентрацию глюкозы в крови. При необходимости следует скорректировать дозу метформина.

При одновременном применении метформина с *производными сульфонилмочевины, инсулином, акарбозой, салицилатами* возможно развитие гипогликемии.

Нифедипин

Нифедипин увеличивает абсорбцию и C_{max} метформина.

Катионные лекарственные средства

Катионные лекарственные средства (амилорид, дигоксин, морфин, прокаинамид, хинидин, хинин, ранитидин, триамтерен, триметоприм и ванкомицин), секретирующиеся в почечных каналахца, конкурируют с метформином за каналцевые транспортные системы и могут приводить к увеличению его C_{max}.

Транспортеры органических катионов (ОСТ)

Метформин является субстратом обоих транспортеров органических катионов ОСТ1 и ОСТ2.

Одновременное применение метформина с:

- ингибиторами ОСТ1 (верапамил) может уменьшать эффективность метформина;
- индукторами ОСТ1 (рифампицин) может увеличивать абсорбцию метформина в ЖКТ и его эффективность;
- ингибиторами ОСТ2 (циметидин, долутетгавир, раналазин, триметоприм, олапариб, кризотиниб, даклатасвир, вандетаниб) может уменьшать почечную элиминацию метформина и, таким образом, приводить к увеличению концентрации метформина в плазме крови.

В связи с этим рекомендуется соблюдать осторожность, особенно у пациентов с почечной недостаточностью, при одновременном применении этих лекарственных препаратов с метформином, так как возможно повышение концентрации метформина в плазме крови. При необходимости может быть рассмотрен вопрос о коррекции дозы метформина, так как ингибиторы/индукторы ОСТ могут изменять его эффективность. Некоторые лекарственные средства способны оказывать гипергликемическое действие и приводить к ухудшению гликемического контроля. К таким лекарственным средствам относятся *фенотиазиды, глюкозон, эстрогены, пероральные контрацептивы, фенитоин, симпатомиметики, никотиновая кислота, изоиазид, блокаторы «медленных» кальцевых каналов, гормоны щитовидной железы*. При одновременном применении вышеперечисленных лекарственных средств у пациентов, получающих метформин, возможно снижение антигипергликемической эффективности.

Особые указания

Контроль эффективности лечения

Эффективность любой гипогликемической терапии следует контролировать путем периодического контроля концентрации глюкозы и гликированного гемоглобина в крови. Целью лечения является нормализация этих показателей. Концентрация гликированного гемоглобина позволяет проводить оценку эффективности гликемического контроля.

Лактоацидоз

Лактоацидоз является очень редким, но серьезным (с высокой смертностью при отсутствии неотложного лечения) осложнением, которое развивается в результате кумуляции (накопления) метформина во время лечения. Случаи лактоацидоза при приеме метформина возникали в основном у пациентов с сахарным диабетом с выраженной почечной недостаточностью. Следует учитывать и другие сопряженные факторы риска, такие как декомпенсированный сахарный диабет, кетоз, продолжительное голодание, алкоголизм, тяжелое инфекционное заболевание, печеночная недостаточность, любое состояние, связанное с выраженной гипоксией, одновременный прием препаратов, которые могут вызывать развитие лактоацидоз (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Это может помочь снизить частоту случаев возникновения лактоацидоза.

Следует учитывать риск развития лактоацидоза при появлении неспецифических признаков, таких как мышечные судороги, сопровождающиеся диспепсическими расстройствами, болью в животе и выраженной астенией. Лактоацидоз характеризуется ацидотической одышкой, болью в животе и гипотермией с последующей комой. Диагностическими лабораторными показателями являются снижение рН (менее 7,35), содержание лактата в плазме крови более 5 ммоль/л, повышенный аннионный промежуток и отношение пируват/лактат. При подозрении на метаболический ацидоз необходимо прекратить прием препарата и немедленно обратиться к врачу.

Гипогликемия

В первые недели лечения риск развития гипогликемии может быть повышенным, что требует особенно тщательного мониторинга состояния пациента. Факторы, способствующие развитию гипогликемии:

- нежелание (чаще среди пожилых пациентов) или неспособность пациента следовать рекомендациям врача;
- недостаточное питание, нерегулярный прием пищи, пропуск приемов пищи;
- несоответствие между физическими нагрузками и потреблением углеводов;
- изменения диеты;
- употребление алкогольных напитков, особенно в сочетании с пропуском приемов пищи;
- нарушение функции почек и печени;
- передозировка глимепиридом;
- некоторые некомпенсированные заболевания эндокринной системы, влияющие на метаболизм углеводов или контррегуляцию гипогликемии (например, при некоторых нарушениях функции щитовидной железы и недостаточности гормонов передней доли гипофиза или коры надпочечников);
- сопутствующий прием некоторых других лекарственных препаратов, влияющих на углеводный обмен (см. раздел «Взаимодействия с другими лекарственными средствами»).

В таких случаях необходим тщательный мониторинг концентрации глюкозы в крови.

Пациент должен сообщать врачу об этих факторах риска и о симптомах гипогликемии, если таковые имеют место. При наличии факторов риска гипогликемии может потребоваться коррекция дозы данного препарата либо всей терапии. Такой подход используется всякий раз, когда во время терапии развивается какое-либо заболевание или происходит изменение образа жизни пациента. Симптомы гипогликемии, отражающие адренергическую контррегуляцию в ответ на развивающуюся гипогликемию (см. раздел «Побочное действие»), могут быть менее выраженными или вообще отсутствовать, если гипогликемия развивается постепенно, а также у пациентов пожилого возраста, при вегетативной нейропатии или при одновременно проводимой терапии бета-адреноблокаторами: клонидином, резерпином, гуанетидином и другими симпатолитиками.

Почти всегда гипогликемию можно быстро купировать с помощью немедленного приема углеводов (глюкозы или сахара, например, кусок сахара, фруктовый сок, содержащий сахар, чай с сахаром и т.д.). С этой целью пациент должен носить при себе, по крайней мере, не менее 20 г сахара. Ему может потребоваться помощь окружающих во избежание осложнений. Заменители сахара неэффективны.

По опыту применения других препаратов сульфонилмочевины известно, что, несмотря на начальную действенность предпринятых мер, гипогликемия может повториться, поэтому пациенты должны оставаться под тщательным наблюдением. Развитие тяжелой гипогликемии требует незамедлительного лечения и врачебного наблюдения, в некоторых случаях - стационарного лечения.

Общие указания

Необходимо поддерживать целевую гликемию с помощью комплексных мер: соблюдение диеты и выполнение физических упражнений, снижение массы тела. Пациентов следует информировать о важности соблюдения диеты и выполнения регулярных физических упражнений.

К клиническим симптомам неадекватной регулируемой гликемии в крови относятся олигурия, жажда, в т. ч. патологически сильная жажда, сухая кожа и другие.

В случае необходимости обращения к другому врачу (например, госпитализация, несчастный случай, необходимость в визите к врачу в выходной день и т.д.), пациент должен поставить его в известность о заболевании сахарным диабетом и о проводимом лечении.

В стрессовых ситуациях (например, травма, хирургическое вмешательство, инфекционное заболевание с лихорадкой) с целью обеспечения адекватного гликемического контроля может потребоваться временный переход на инсулилотерапию.

Мониторинг функции почек

Метформин выводится, главным образом, почками. При нарушении функции почек увеличивается риск кумуляции метформина и развития

лактоацидоза. Препарат Глидика® М противопоказан при КК<30 мл/мин, и прием препарата должен быть временно прекращен в случае наличия состояний, влияющих на функцию почек.

КК следует определять перед началом применения гипогликемических препаратов, содержащих метформин, а также не менее 1 раза в год при дальнейшем лечении. У пациентов с риском ухудшения функции почек и пациентов пожилого возраста функцию почек следует контролировать чаще, например, каждые 3-6 месяцев. У пациентов с почечной недостаточностью (КК 30-44 мл/мин) контроль функции почек должен проводиться каждые 3 месяца.

Для пациентов пожилого возраста необходимо тщательное титрование дозы метформина, чтобы подобрать минимальную эффективную дозу, так как с возрастом функция почек снижается (см. раздел «Способ применения и дозы»). У пациентов пожилого возраста снижение функции почек часто протекает бессимптомно.

Следует соблюдать особую осторожность в случаях возможного ухудшения функции почек, например, в начале антигипертензивной или диуретической терапии или приема НПВП.

Одновременный прием других лекарственных препаратов может влиять на функцию почек или на выведение метформина или вызвать значительные изменения гемодинамики, включая почечный кровоток.

Рентгенологические исследования с внутрисосудистым введением йодсодержащих контрастных препаратов

Внутрисосудистое введение контрастных йодсодержащих препаратов может приводить к развитию нефропатии, индуцированной контрастным веществом, в результате чего происходит накопление метформина и увеличение риска развития лактоацидоза. Необходимо отменить препарат Глидика® М до проведения исследования или во время его проведения и не возобновлять прием в последующие 48 ч после процедуры. Возобновить терапию препаратом Глидика® М можно только после повторного исследования функции почек и подтверждения стабилизации ее показателей.

Состояния, при которых возможно развитие гипоксии

Коллапс или шок любого происхождения, острая сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда и другие состояния, характеризующиеся гипоксемией и гипоксией тканей, могут также вызывать пренеральную почечную недостаточность и увеличивать риск развития лактоацидоза. Если у пациентов, принимающих препарат Глидика® М, развиваются такие состояния, следует немедленно отменить препарат.

Хирургические вмешательства

Прием препарата Глидика® М должен быть прекращен при хирургическом вмешательстве с использованием общей, спинальной или эпидуральной анестезии; при любом плановом хирургическом вмешательстве необходимо прекратить терапию за 48 ч до начала операции (за исключением небольших процедур, не требующих ограничений в приеме пищи и жидкости). Терапия может быть возобновлена не ранее чем через 48 часов после хирургического вмешательства или восстановления перорального приема пищи и только после повторного исследования функции почек с подтверждением стабилизации ее показателей.

Прием этанолсодержащих лекарственных препаратов и алкогольных напитков

Этанол усиливает действие метформина на метаболизм лактата. Следует предостергать пациентов от употребления препаратов и напитков, содержащих этанол, во время приема препарата Глидика® М.

Нарушения функции печени

Поскольку в некоторых случаях нарушениях функций печени сопутствовал лактоацидоз, пациентам с клиническими или лабораторными признаками поражения печени следует избегать применения данного препарата. Пациентам с тяжелыми нарушениями функций печени для гликемического контроля показан переход на инсулилотерапию.

Изменение в клиническом состоянии пациента с ранее контролируемым сахарным диабетом

При изменении клинического состояния пациентов с сахарным диабетом, ранее хорошо контролируемым приемом метформина, следует немедленно обследовать, особенно при нечетко и плохо распознанном заболевании, для исключения кетоацидоза и лактоацидоза. В исследование должны включаться: определение содержания электролитов и кетоновых тел в сыворотке крови, определение концентрации глюкозы в крови, рН крови, креатин, концентрации лактата, пирувата и метформина в крови. В случае наличия любой из форм ацидоза следует немедленно отменить прием препарата Глидика® М и применять другие препараты для поддержания гликемического контроля.

Информация для пациентов

Следует проинформировать пациентов о возможном риске и о пользе данного препарата, а также об альтернативных способах лечения. Необходимо также хорошо разъяснить всю важность соблюдения указаний по диете и выполнению регулярной физической нагрузки, регулярного контролирования концентрации глюкозы в крови, концентрации гликированного гемоглобина, функции почек и гематологических показателей, а также о риске развития гипогликемии, о ее симптомах и лечении и о состояниях, predisполагающих к ее развитию.

Концентрация витамина В₁₂ в крови

Длительное лечение метформином ассоциировалось со снижением концентраций витамина В₁₂ в крови, что может приводить к развитию периферической нейропатии. Рекомендуется мониторинг концентрации витамина В₁₂ в крови (см. раздел «Побочное действие»). Несмотря на то, что при приеме метформина развитие мегалобластной анемии наблюдали редко, при подозрении на нее следует провести обследование для исключения дефицита витамина В₁₂.

Гипотиреоз

У пациентов с гипотиреозом требуется регулярный мониторинг концентрации тиреотропного гормона в крови (см. раздел «Побочное действие»).

Лабораторный контроль безопасности лечения

Следует периодически контролировать гематологические показатели (гемоглобин или гематокрит, количество эритроцитов) и показатели функции почек (концентрация креатинина сыворотке крови). При необходимости пациенту показано соответствующее обследование и лечение любых явных патологических изменений.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Скорость психомоторных реакций и способность к концентрации внимания могут ухудшаться в результате развития гипогликемии и гипергликемии, особенно в начале лечения, после изменений в лечении или при нерегулярном приеме препарата. Это может повлиять на способность управлять транспортными средствами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности.

Следует предупреждать пациентов о необходимости соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами, особенно в случае склонности к развитию гипогликемии.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 1 мг + 250 мг и 2 мг + 500 мг.

Дозировка 1 мг + 250 мг

По 10 или 15 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной. По 3, 6 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток или по 2,4, 6 контурных ячейковых упаковок по 15 таблеток вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Дозировка 2 мг + 500 мг

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной. По 3, 6 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускается по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения/Организация, принимающая претензии потребителей:
ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия.
141100, Московская обл., г. Щёлково, ул. Заречная, д. 105.
Тел.: (495) 797-99-54, факс: (495) 797-96-63.
Электронный адрес: safety@canonpharma.ru
<i>Получить дополнительные данные о препарате, направить претензию на его качество, безопасность, сообщить о нежелательных лекарственных реакциях можно по телефону: 8 (800) 700-59-99 (бесплатная линия 24 часа) или на сайте www.canonpharma.ru в разделе «Политика в области качества» - «Безопасность препаратов».</i>

Производитель
ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия
<i>Производство стовой лекарственной формы:</i>
Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, д. 105.
<i>Первичная упаковка:</i>
Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, д. 105.
<i>Вторичная (потребительская) упаковка:</i>
Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, д. 105;
Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, стр. 105Б, к. 12;
Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, стр. 105Б, к. 1.
<i>Выпускающий контроль качества:</i>
Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, стр. 105Б, к. 11.
Тел.: (495) 797-99-54, факс: (495) 797-96-63
www.canonpharma.ru