МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП - 004108 - 300117
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ГЛИКАМБИ®

Регистрационное удостоверение:

Торговое наименование: ГЛИКАМБИ

Группировочное наименование: линаглиптин + эмпаглифлозин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

действующее вещество: линаглиптин – 5,00 мг / 5,00 мг, эмпаглифлозин – 10,00 мг / 25,00 мг;

вспомогательные вещества: маннитол – 106,05 / 91,05 мг, крахмал прежелатинизированный – 18,00 / 18,00 мг, крахмал кукурузный – 19,80 / 19,80 мг, коповидон – 5,40 / 5,40 мг, кросповидон – 3,60 / 3,60 мг, тальк – 9,00 / 9,00 мг, магния стеарат – 3,15 / 3,15 мг, оболочка пленочная – 5,00 / 5,00 мг;

оболочка желтая для таблеток дозировкой 5 мг + 10 мг: 5,0 мг (гипромеллоза 2910 – 1,7500 мг, маннитол – 1,0000 мг, тальк – 0,9000 мг, титана диоксид – 0,7375 мг, макрогол 6000 – 0,6000 мг, краситель железа оксид желтый – 0,0125 мг).

оболочка розовая для таблеток дозировкой 5 мг + 25 мг: 5,0 мг (гипромеллоза 2910 – 1,7500 мг, маннитол – 1,0000 мг, тальк – 0,9000 мг, титана диоксид – 0,7375 мг, макрогол 6000 – 0,6000 мг, краситель железа оксид красный – 0,0125 мг).

Описание

Таблетки дозировкой 5 мг + 10 мг: треугольные с закругленными углами плоские со скошенными краями таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-желтого цвета, с гравировкой символа компании на одной стороне таблетки и гравировкой «10/5» на другой стороне.

Таблетки дозировкой 5 мг + 25 мг: треугольные с закругленными углами плоские со скошенными краями таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-розового цвета, с гравировкой символа компании на одной стороне таблетки и гравировкой «25/5» на другой стороне.

Фармакотерапевтическая группа

гипогликемическое средство для перорального применения комбинированное

Код АТХ: A10BD19

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Комбинация эмпаглифлозина и линаглиптина

Механизм действия эмпаглифлозина, независимый от метаболизма инсулина и функционального состояния β-клеток поджелудочной железы, отличается от механизмов действия лекарственных средств, применяющихся в настоящее время для лечения сахарного диабета 2 типа (СД 2), и дополняет их. Было установлено, что эмпаглифлозин потенцирует действие всех гипогликемических лекарственных препаратов с другими механизмами действия, в том числе, ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4). Длительное применение комбинации эмпаглифлозина и линаглиптина приводило к значительному повышению чувствительности к инсулину, по сравнению с применением линаглиптина и эмпаглифлозина в виде монотерапии.

Эмпаглифлозин

Эмпаглифлозин является обратимым, высокоактивным, селективным и конкурентным ингибитором натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа с величиной концентрации, необходимой для ингибирования 50 % активности фермента (IC_{50}), равной 1,3 нмоль. Селективность эмпаглифлозина в 5000 раз превышает селективность натрийзависимого переносчика глюкозы 1 типа, ответственного за абсорбцию глюкозы в кишечнике.

Фильтрующаяся в почках глюкоза почти полностью (до 90 %) реабсорбируется с помощью натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа (SGLT-2) и в меньшей степени с помощью натрийзависимого переносчика глюкозы 1 типа (SGLT-1), которые расположены, соответственно, в проксимальных сегментах (S1 и S3) почечных канальцев. Эмпаглифлозин, ингибируя реабсорбцию глюкозы в почках, приводит к увеличению ее экскреции почками, что вызывает снижение концентрации глюкозы в крови, как после однократного приема препарата внутрь, так и при длительном применении. Кроме того, экскреция глюкозы почками, вызывает потерю калорий и приводит к снижению массы тела.

Эмпаглифлозин улучшает гликемический контроль у пациентов с СД 2 путем уменьшения реабсорбции глюкозы в почках. Количество глюкозы, выделяемой почками с помощью этого механизма, зависит от концентрации глюкозы в крови и скорости клубочковой

фильтрации. Ингибирование натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа у пациентов с СД 2 и гипергликемией приводит к выведению избытка глюкозы почками.

Инсулинонезависимый механизм действия эмпаглифлозина способствует низкому риску возможного развития гипогликемии.

Глюкозурия, наблюдаемая во время применения эмпаглифлозина, сопровождается небольшим увеличением диуреза, который может способствовать устойчивому и умеренному снижению артериального давления.

Линаглиптин

Линаглиптин является ингибитором фермента дипептидилпептидаза-4 (ДПП-4), который участвует в инактивации гормонов инкретинов - глюкагоноподобного пепетида 1 типа (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП). Линаглиптин активно связывается с ферментов ДПП-4 (связь обратимая), что вызывает устойчивое повышение концентрации инкретинов и длительное сохранение их активности. Линаглиптин избирательно связывается с ферментом ДПП-4 и обладает в 10000 раз большей селективностью по сравнению с ферментами ДПП-8 или ДПП-9 in vitro. ГПП-1 и ГИП усиливают биосинтез инсулина и его секрецию бета-клетками поджелудочной железы при нормальной или повышенной концентрации глюкозы крови. Кроме того, ГПП-1 снижает секрецию глюкагона альфа-клетками поджелудочной железы, что приводит к уменьшению продукции глюкозы в печени. Линаглиптин увеличивает глюкозозависимую секрецию инсулина и снижает секрецию глюкагона, что приводит к нормализации концентрации глюкозы крови.

Данные клинических исследований

В клинических исследованиях у пациентов с впервые выявленным СД 2 было доказано, что применение препарата ГЛИКАМБИ приводит к статистически значимому снижению гликозилированного гемоглобина (HbA1c), уменьшению концентрации глюкозы плазмы натощак, а также снижению артериального давления и массы тела.

В клинических исследованиях у пациентов, ранее получавших метформин с недостаточным гликемическим контролем, было доказано, что применение препарата ГЛИКАМБИ приводит к более выраженному снижению гликозилированного гемоглобина (HbA1c), уменьшению концентрации глюкозы плазмы натощак, а также снижению артериального давления и массы тела по сравнению с монотерапией линаглиптином и с монотерапией эмпаглифлозином.

Также в клинических исследованиях было показано, что применение препарата ГЛИКАМБИ приводит к более выраженному снижению гликозилированного гемоглобина (HbA1c), уменьшению концентрации глюкозы плазмы натощак, а также снижению

артериального давления и массы тела по сравнению с применением комбинированной терапии линаглиптин (5 мг) + метформин и комбинированной терапии эмпаглифлозин (10 мг или 25 мг) + метформин.

Фармакокинетика

Препарат ГЛИКАМБИ биоэквивалентен отдельно применяемым линаглиптину и эмпаглифлозину.

Фармакокинетика линаглиптина и эмпаглифлозина была всесторонне изучена у здоровых добровольцев и у пациентов с СД 2. Клинически значимых различий фармакокинетики между здоровыми добровольцами и пациентами с СД 2 выявлено не было.

Эмпаглифлозин

Всасывание

Эмпаглифлозин после приема внутрь быстро всасывался, максимальная концентрация эмпаглифлозина в плазме крови достигалась через 1,5 часа. Затем концентрация эмпаглифлозина в плазме снижалась в две фазы: с быстрой фазой распределения и относительно медленной терминальной фазой. После приема внутрь равновесная плазменная концентрация эмпаглифлозина достигается на пятый день (при приёме один раз в день).

Прием эмпаглифлозина в дозе 25 мг вместе с пищей, содержащей большое количество жиров, не оказывает клинически существенного влияния на фармакокинетику эмпаглифлозина. Эмпаглифлозин может применяться независимо от приёма пищи.

Распределение

Объем распределения в период равновесной концентрации в плазме крови составлял, примерно, 73,8 л. После перорального применения здоровыми добровольцами раствора меченого эмпаглифлозина [^{14}C] пропорция связывавшегося с эритроцитами меченого препарата составляла, примерно, 36,8 %, с белками плазмы связывалось 86,2 %.

Метаболизм

Основной путь метаболизма эмпаглифлозина у человека - глюкуронидация с участием уридин-5'-дифосфо-глюкуронозилтрансфераз UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 и UGT1A9. Наиболее часто выявляемыми метаболитами эмпаглифлозина являются 3 глюкуроновых конъюгата (2-O, 3-O и 6-O глюкуронид). Системное влияние каждого метаболита незначительно (менее 10% от общего влияния эмпаглифлозина).

Выведение

Период полувыведения эмпаглифлозина составлял, примерно, 12,4 часа. После перорального применения здоровыми добровольцами раствора меченого эмпаглифлозина [^{14}C] выводилось, примерно, 95,6 % меченого препарата (через кишечник 41,2 % и

почками 54,4 %). Через кишечник большая часть меченого препарата выводилась в неизмененном виде. Почками в неизмененном виде выводилась только половина меченого препарата.

Линаглиптин

Всасывание

После перорального приема здоровыми добровольцами линаглиптин быстро всасывался, максимальная концентрация линаглиптина в плазме (C_{max}) достигалась через 1,5 часа.

После перорального приема линаглиптина равновесная плазменная концентрация достигалась на третий день (при приеме один раз в день). При приёме линаглиптина в дозе 5 мг значение AUC (площадь под кривой «концентрация-время») в период равновесной плазменной концентрации было, примерно, на 33 % выше, чем после приема первой дозы. Абсолютная биодоступность линаглиптина составляет, примерно, 30 %. Прием линаглиптина вместе с пищей, содержащей большое количество жиров, не оказывает клинически существенного влияния на фармакокинетику. Линаглиптин может применяться независимо от приёма пищи.

Распределение

Объем распределения после однократного внутривенного введения линаглиптина в дозе 5 мг здоровым добровольцам составляет, примерно, 1110 л, что указывает на интенсивное распределение в тканях. Связывание линаглиптина с белками плазмы зависит от его концентрации и составляет при концентрации 1 нмоль/л около 99 %, а при концентрации ≥ 30 нмоль/л – 75-89 %, что отражает насыщение связывания линаглиптина с ДПП-4 по мере увеличения его концентрации. При высокой концентрации, когда возникает полное насыщение ДПП-4, 70-80 % линаглиптина связывается с другими белками плазмы (не с ДПП-4), а 20-30 % линаглиптина находится в плазме в несвязанном состоянии.

Метаболизм

Метаболизм в выведении линаглиптина играет второстепенную роль. После перорального приема меченого линаглиптина [^{14}C] в дозе 10 мг почками выводилось только 5 % меченого препарата. Основной метаболит не обладает фармакологической активностью, и не вносит вклад в способность линаглиптина ингибировать ДПП-4 в плазме.

Выведение

Концентрация линаглиптина в плазме снижается, по крайней мере, двухфазно, с длительным терминальным периодом полувыведения (более 100 часов), что объясняется насыщаемым, прочным связыванием линаглиптина с ДПП-4 и не приводит к накоплению препарата. Эффективный период полувыведения с учетом аккумуляции после многократного приема внутрь линаглиптина в дозе 5 мг составляет, примерно, 12 часов.

Через 4 дня после перорального применения меченного линаглиптина [^{14}C] у здоровых добровольцев выводилось, примерно, 85 % дозы (через кишечник 80 % и почками 5 %). Почечный клиренс при равновесной плазменной концентрации составляет, примерно, 70 мл/мин.

Применение у особых групп пациентов

Пациентам с СКФ более 45 мл/мин/1,73 м^2 коррекции дозы не требуется. Пациентам с СКФ менее 45 мл/мин/1,73 м^2 применять препарат не рекомендуется.

У пациентов с нарушениями *функции печени* изменения дозы препарата ГЛИКАМБИ не требуется.

Индекс массы тела, пол, раса и возраст не оказывали клинически значимого влияния на фармакокинетику эмпаглифлозина и линаглиптина.

Показания к применению

Препарат ГЛИКАМБИ показан пациентам с СД 2 в качестве дополнения к диете и физическим упражнениям с целью улучшения гликемического контроля.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к любому компоненту препарата;
- Сахарный диабет 1 типа;
- Диабетический кетоацидоз;
- Почечная недостаточность при стойкой СКФ < 45 мл/мин на 1,73 м^2;
- Беременность и период грудного вскармливания;
- Возраст старше 85 лет;
- Детский возраст до 18 лет (в связи с недостаточностью данных по эффективности и безопасности).

С осторожностью

- Пациенты с риском развития гиповолемии (применение гипотензивных препаратов со случаями артериальной гипотензии в анамнезе);
- При заболеваниях желудочно-кишечного тракта, приводящих к потере жидкости;
- Возраст старше 75 лет;
- Применение в комбинации с производными сульфонилмочевины или инсулином;
- Инфекции мочеполовой системы;
- Диета с низким содержанием углеводов;
- Диабетический кетоацидоз в анамнезе;
- Низкая секреторная активность бета-клеток поджелудочной железы.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Данные об использовании эмпаглифлозина и линаглиптина при беременности ограничены. Результаты доклинических исследований не указывают на наличие отрицательных влияний на течение беременности. Применение препарата ГЛИКАМБИ во время беременности не рекомендуется, за исключением случаев, когда возможная польза для матери превосходит потенциальный риск для плода.

Данные доклинических исследований свидетельствуют о проникновении эмпаглифлозина и линаглиптина в грудное молоко. Нельзя исключить риск проникновения эмпаглифлозина и линаглиптина в грудное молоко у человека. Рекомендуется прекратить грудное вскармливание во время применения препарата ГЛИКАМБИ.

Способ применения и дозы

Рекомендуемая начальная доза препарата ГЛИКАМБИ составляет 5 мг линаглиптина + 10 мг эмпаглифлозина один раз в день, внутрь.

Пациентам хорошо переносящим препарат ГЛИКАМБИ в дозе 5 мг + 10 мг, в случае, если суточная доза 5 мг линаглиптина + 10 мг эмпаглифлозина не обеспечивает адекватного гликемического контроля, доза может быть увеличена до 5 мг линаглиптина + 25 мг эмпаглифлозина один раз в день.

Препарат ГЛИКАМБИ может приниматься независимо от приёма пищи, в любое время суток.

Действия при пропуске приема одной или нескольких доз лекарственного препарата

При пропуске дозы, пациенту следует принять препарат, как только он об этом вспомнит. Не следует принимать двойную дозу в один день.

Особые группы пациентов

Пациентам с почечной недостаточностью с СКФ менее 45 мл/мин/1,73 м^2 применять препарат не рекомендуется. Пациентам с СКФ более 45 мл/мин/1,73 м^2 коррекции дозы не требуется.

Пациентам с нарушениями функции печени коррекции дозы не требуется.

Пожилые пациенты

Коррекции дозы в зависимости от возраста не требуется. Опыт применения у пациентов в возрасте 85 лет и более ограничен. Применение препарата ГЛИКАМБИ у пациентов старше 85 лет противопоказано.

Дети

Эффективность и безопасность препарата ГЛИКАМБИ у детей (возраст до 18 лет) не установлена. Применение препарата ГЛИКАМБИ у детей противопоказано.

Комбинированная терапия

При применении препарата ГЛИКАМБИ с инсулином и производными сульфонилмочевины может потребоваться снижение дозы инсулина/производных сульфонилмочевины с целью снижения риска развития гипогликемии.

Побочное действие

Наиболее частым побочным эффектом является инфекция мочевыводящих путей. Профиль безопасности препарата ГЛИКАМБИ сопоставим с профилем безопасности отдельно применяемых линаглиптина и эмпаглифлозина.

Побочные эффекты, представленные в Таблице 1 классифицировались по органам и системам и в соответствии с предпочитающимися в MedDRA терминами с указанием их абсолютной частоты. Перечисленные побочные эффекты отмечались при монотерапии линаглиптином и эмпаглифлозином, а также во время клинических исследований препарата ГЛИКАМБИ. Дополнительных побочных эффектов при применении препарата ГЛИКАМБИ по сравнению с монотерапией линаглиптином и эмпаглифлозином не отмечалось.

Категории частоты определяются следующим образом: очень частые (≥ 1/10), частые (от ≥ 1/100 до < 1/10), нечастые (от ≥ 1/1000 до < 1/100), редкие (от ≥ 1/10000 до < 1/1000) или очень редкие (< 1/10000); выделяются также побочные эффекты, частота которых неизвестна (не может быть оценена на основании имеющихся данных).

Таблица.1 Побочные эффекты, отмечавшиеся при монотерапии линаглиаптином и эмпаглифлозином

Классификация по органам и системам	**Частота**	**Побочные эффекты**
Инфекционные и паразитарные заболевания	часто	Вагинальный кандидоз, вульвовагинит, баланит и другие генитальные инфекции[1,2] Инфекции мочевыводящих путей[1,2] Назофарингит[3]
Нарушения со стороны иммунной системы	часто нечасто	Гиперчувствительность[3] Ангионевротический отёк[4], Крапивница[4]
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	часто	Гипогликемия (при совместном применении с производными сульфонилмочевины или инсулином)[2]

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	часто нечасто	Учащенное мочеиспускание[1,2] Дизурия[1]
Нарушения со о стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	часто	Кашель[3]
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	нечасто часто	Сыпь[4] Зуд[1]
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	нечасто неизвестно	Панкреатит[3] Изъязвление слизистой оболочки полости рта[4]
Сосудистые нарушения	нечасто	Гиповолемия[1,2]

[1] Данные получены на основании анализа опыта применения эмпаглифлозина

[2] Дополнительная информация приводится в подразделах, приведенных ниже

[3] Данные получены на основании анализа опыта применения линаглиптина

[4] Данные получены на основании постмаркетингового опыта применения линаглиптина

Описание отдельных нежелательных реакций

Гипогликемия

В клинических исследованиях при применении препарата ГЛИКАМБИ у пациентов с СД 2 и недостаточным гликемическим контролем на фоне терапии метформином частота подтвержденных гипогликемических состояний была низкой (менее 1,5 %).

В ходе клинических исследований у одного пациента, получавшего препарат ГЛИКАМБИ, был зафиксирован случай тяжелой гипогликемии.

Гипогликемия на фоне применения эмпаглифлозина

Частота развития гипогликемии зависела от применявшейся сопутствующей гипогликемической терапии и была сходной при применении эмпаглифлозина в виде монотерапии, а также в виде комбинированной терапии с метформином и в виде комбинированной терапии с пиоглитазоном +/- метформин по сравнению с применением плацебо в тех же комбинациях. Частота пациентов с гипогликемией была выше в случае добавления эмпаглифлозина к метформину + производное сульфонилмочевины или в

случае добавления к инсулину +/- метформин и +/- производное сульфонилмочевины по сравнению с применением плацебо в тех же комбинациях.

Тяжелая гипогликемия на фоне применения эмпаглифлозина (состояние, требующее терапевтического вмешательства)

Частота развития тяжелой гипогликемии у пациентов, принимавших эмпаглифлозин, в виде монотерапии, а также в виде комбинации с метформином, и в виде комбинации с пиоглитазоном +/- метформин была небольшой (< 1 %) и сходной по сравнению с применением плацебо в тех же комбинациях.

Частота развития тяжелой гипогликемии у пациентов, принимавших эмпаглифлозин в комбинации с метформином и производным сульфонилмочевины, а также в комбинации с инсулином +/- метформин +/- производное сульфонилмочевины была выше по сравнению с применением плацебо в тех же комбинациях.

Гипогликемия на фоне применения линаглиптина

Гипогликемия была самым частым нежелательным явлением в клинических исследованиях, где линаглиптин применялся в виде тройной комбинированной терапии (линаглиптин + метформин + производные сульфонилмочевины) и составляла 22,9 % по сравнению с плацебо 14,8 %.

Инфекции мочевыводящих путей

В клинических исследованиях частота развития инфекций мочевыводящих путей при применении препарата ГЛИКАМБИ была сопоставима с соответствующими данными, полученными в клинических исследованиях при применении эмпаглифлозина и составляла 9,2 % для таблеток дозировкой 5 мг + 25 мг и 8,8 % для таблеток дозировкой 5 мг + 10 мг. Частота развития инфекций мочевыводящих путей была сходной в случае применения эмпаглифлозина в дозе 25 мг и плацебо (7,0 % и 7,2 %, соответственно), но выше в случае применения эмпаглифлозина в дозе 10 мг (8,8 %). Интенсивность инфекций мочевыводящих путей была сходной у пациентов, принимающих эмпаглифлозин и плацебо. Инфекции мочевыводящих путей чаще отмечались у женщин.

Вагинальный кандидоз, вульвовагинит, баланит и другие генитальные инфекции

В клинических исследованиях частота развития генитальных инфекций при применении препарата ГЛИКАМБИ была сопоставима с соответствующими данными, полученными в клинических исследованиях при применении эмпаглифлозина и составляла 3,1 % для таблеток дозировкой 5 мг + 25 мг и 3,5 % для таблеток дозировкой 5 мг + 10 мг.

Частота развития таких нежелательных явлений как вагинальный кандидоз, вульвовагинит, баланит и других генитальных инфекций была выше в случае применения

эмпаглифлозина (в дозе 10 мг: 4,0 %, в дозе 25 мг: 3,9 %), чем при применении плацебо (1,0 %). Генитальные инфекции чаще отмечались у женщин. Интенсивность генитальных инфекций была слабой или умеренной, тяжелых инфекций не отмечалось.

Учащенное мочеиспускание

В клинических исследованиях частота учащенного мочеиспускания при применении препарата ГЛИКАМБИ была сопоставима с соответствующими данными, полученными в клинических исследованиях при применении эмпаглифлозина и составляла 1,7 % для таблеток дозировкой 5 мг+ 25 мг и 0,8 % для таблеток дозировкой 5 мг + 10 мг.

Частота учащенного мочеиспускания (оценивались такие симптомы, как поллакиурия, полиурия, никтурия) была выше в случае применения эмпаглифлозина (в дозе 10 мг: 3,5 %, в дозе 25 мг: 3,3 %), чем в случае применения плацебо (1,4 %). Частота развития никтурии была сопоставима в группе пациентов, принимавших эмпаглифлозин и в группе пациентов, принимавших плацебо (менее 1 %). Интенсивность учащенного мочеиспускания была, в основном, слабой или умеренной.

Гиповолемия

В клинических исследованиях частота развития гиповолемии при применении препарата ГЛИКАМБИ была сопоставима с соответствующими данными, полученными в клинических исследованиях при применении эмпаглифлозина и составляла 0,6 % для таблеток дозировкой 5 мг + 25 мг и 0,5 % для таблеток дозировкой 5 мг + 10 мг.

Частота развития гиповолемии была сходной в случае применения эмпаглифлозина (в дозе 10 мг: 0,6 %, в дозе 25 мг: 0,4 %) и плацебо (0,3 %). У пациентов старше 75 лет частота развития гиповолемии была сопоставима у пациентов, принимавших эмпаглифлозин в дозе 10 мг (2,3 %) и плацебо (2,1 %), но выше у пациентов, принимавших эмпаглифлозин в дозе 25 мг (4,3 %).

Передозировка

Симптомы

Во время проведения контролируемых клинических исследований у здоровых добровольцев однократные дозы эмпаглифлозина, достигавшие 800 мг (в 32 раза превышавшие максимальную суточную дозу) переносились хорошо. Опыта применения дозы, превышающей 800 мг эмпаглифлозина, нет.

Во время проведения контролируемых клинических исследований у здоровых добровольцев однократные дозы линаглиптина, достигавшие 600 мг (в 120 раз превышавшие максимальную суточную дозу) переносились хорошо. Опыта применения дозы, превышающей 600 мг линаглиптина, нет.

Лечение

В случае передозировки целесообразно применять поддерживающую терапию, например, удаление неабсорбировавшегося препарата из желудочно-кишечного тракта, а также мониторировать состояние пациента и принимать необходимые лечебные меры.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

В клинических исследованиях каких-либо взаимодействий между линаглиптином и эмпаглифлозином в данной фиксированной комбинации доз не наблюдалось.

Исследований лекарственных взаимодействий препарата ГЛИКАМБИ с другими лекарственными препаратами не проводилось, однако такие исследования были проведены с отдельными активными компонентами препарата.

При одновременном применении эмпаглифлозина или линаглиптина с другими часто применяемыми лекарственными препаратами клинически значимых фармакокинетических взаимодействий не наблюдалось.

Эмпаглифлозин не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику метформина, глимепирида, пиоглитазона, ситаглиптина, линаглиптина, симвастатина, варфарина, рамиприла, дигоксина, диуретиков и пероральных контрацептивных препаратов у здоровых добровольцев.

Совместное применение с метформином, глимепиридом, пиоглитазоном, ситаглиптином, линаглиптином, варфарином, верапамилом, рамиприлом, симвастатином, торасемидом и гидрохлоротиазидом не влияет на фармакокинетику эмпаглифлозина у здоровых добровольцев.

На основании результатов фармакокинетических исследований в случае совместного применения с часто применяемыми лекарственными препаратами изменения дозы препарата ГЛИКАМБИ не требуется, кроме указанных ниже случаев.

Инсулин и производные сульфонилмочевины

Инсулин и производные сульфонилмочевины могут увеличивать риск развития гипогликемии. Поэтому в случае применения препарата ГЛИКАМБИ в комбинации с инсулином или производными сульфонилмочевины для снижения риска гипогликемии могут потребоваться меньшие дозы этих препаратов.

Диуретики

Эмпаглифлозин может увеличивать мочегонный эффект тиазидов и «петлевых» диуретиков и повышать риск обезвоживания и гипотензии.

Ингибиторы и индукторы UGT

Эмпаглифлозин метаболизируется главным образом с помощью 5'-дифосфоглюкуронозилтрансфераз (UGT); однако клинически значимого влияния

ингибиторов UGT на фармакокинетику эмпаглифлозина не ожидается.

Влияние индукторов UGT на фармакокинетику эмпаглифлозина не изучалось. Совместное применение эмпаглифлозина с известными индукторами UGT не рекомендуется, так как при применении данной комбинации эффект эмпаглифлозина может снижаться.

Индукторы гликопротеина-Р (P-gp) или изоферменты CYP3A4

Совместное применение с рифампицином снижало эффективность линаглиптина на 40 %, что указывает на возможность снижения эффективности линаглиптина в случае его комбинации с активными индукторами P-gp или изоферментами CYP3A4 цитохрома P450, особенно если эти препараты применяются в течение длительного времени. Совместное применение с другими активными индукторами P-gp или CYP3A4, такими как карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин, не изучалось.

Особые указания

Препарат ГЛИКАМБИ не рекомендуется применять пациентам с сахарным диабетом 1 типа и для лечения диабетического кетоацидоза.

При применении ингибиторов натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа, включая эмпаглифлозин, сообщалось о редких случаях диабетического кетоацидоза. В некоторых из этих случаев проявления были атипичными и выражались в умеренном повышении концентрации глюкозы крови (не более 14 ммоль/л (250 мг/дл)).

Риск развития диабетического кетоацидоза должен учитываться в случае появления таких неспецифических симптомов, как тошнота, рвота, отсутствие аппетита, боль в животе, выраженная жажда, затруднение дыхания, дезориентация, немотивированная утомляемость или сонливость.

Если такие симптомы развиваются, пациенты должны незамедлительно обследоваться в отношении кетоацидоза независимо от концентрации глюкозы в крови. Применение препарата ГЛИКАМБИ должно быть прекращено или временно приостановлено до тех пор, пока диагноз не будет установлен.

К числу пациентов, у которых возможен более высокий риск развития диабетического кетоацидоза при приёме ингибиторов натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа относятся пациенты, находящиеся на диете с очень низким содержанием углеводов (так как данное сочетание может привести к увеличению продукции кетоновых тел), пациенты с выраженной дегидратацией, пациенты с кетоацидозом в анамнезе или пациенты с низкой секреторной активностью бета-клеток. У таких пациентов препарат ГЛИКАМБИ должен применяться с осторожностью. Требуется соблюдать осторожность при снижении дозы инсулина у инсулинозависимых пациентов.

Гипогликемия

В клинических исследованиях, где линаглиптин или эмпаглифлозин применялся в комбинации с другими лекарственными препаратами, не вызывающими гипогликемию (напр. метформин, производные тиазолидиндионов) частота развития гипогликемии была сопоставима с плацебо.

При совместном применении препарата ГЛИКАМБИ с производными сульфонилмочевины или с инсулином может потребоваться снижение дозы последних из-за риска развития гипогликемии.

Панкреатит

У пациентов, принимающих линаглиптин, были зафиксированы случаи острого панкреатита. В случае подозрения на панкреатит прием препарата должен быть прекращен.

Мониторирование функции почек

Эффективность эмпаглифлозина зависит от функции почек. Поэтому рекомендуется контролировать функцию почек перед назначением препарата ГЛИКАМБИ и периодически во время лечения (как минимум, 1 раз в год). Пациентам с почечной недостаточностью (стойкая СКФ менее 45 мл/мин/1,73 $м^2$), прием препарата не рекомендуется.

Применение у пациентов с риском развития гиповолемии

Осмотический диурез, сопровождающийся терапевтической глюкозурией, который может возникать на фоне применения ингибиторов натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа, может приводить к умеренному снижению артериального давления. Поэтому следует соблюдать осторожность в тех случаях, когда снижение артериального давления нежелательно, например, у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями; пациентов, принимающих гипотензивные препараты (со случаями артериальной гипотензии в анамнезе), а также у пациентов старше 75 лет.

В случае если у пациента, принимающего препарат ГЛИКАМБИ, развиваются состояния, которые могут привести к потере жидкости (например, при заболеваниях желудочно-кишечного тракта), следует тщательно мониторировать состояние пациента, артериальное давление, а также контролировать гематокрит и электролитный баланс. Может потребоваться временное, вплоть до восстановления водного баланса, прекращение приема препарата.

Инфекции мочевыводящих путей

Частота развития таких побочных эффектов, как инфекции мочевыводящих путей, была сопоставима при применении эмпаглифлозина в дозе 25 мг и плацебо, и выше при

применении эмпаглифлозина в дозе 10 мг. Осложненные инфекции мочевыводящих путей (такие как пиелонефрит и уросепсис) отмечались со сравнимой частотой у пациентов, принимавших эмпаглифлозин и плацебо. В случае развития осложненных инфекций мочевыводящих путей необходимо временное прекращение приёма препарата ГЛИКАМБИ.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов в возрасте 75 лет и старше имеется повышенный риск гиповолемии, поэтому препарат ГЛИКАМБИ следует применять с осторожностью у данной категории пациентов.

Опыт применения эмпаглифлозина у пациентов старше 85 лет ограничен, поэтому применение препарата ГЛИКАМБИ у пациентов старше 85 лет противопоказано.

Лабораторный анализ мочи

Согласно механизму действия у пациентов, принимающих препарат ГЛИКАМБИ, определяется глюкоза в моче.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Клинических исследований по влиянию препарата ГЛИКАМБИ на способность управлять транспортными средствами и механизмами не проводилось. Пациентам следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами, так как при применении препарата ГЛИКАМБИ (особенно в комбинации с производными сульфонилмочевины и /или инсулином) может развиться гипогликемия.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 5 мг + 10 мг, 5 мг + 25 мг.

По 10 таблеток в ПВХ/ПВДХ/Ал блистер. 1 или 3 блистера вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

По рецепту.

Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

Беринтер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ, Германия

Бингер Штрассе 173, 55216 Ингельхайм-на-Рейне, Германия

Наименование и адрес места осуществления производства лекарственного препарата

Беринтер Ингельхайм Фарма ГмбХ и Ко.КГ

Бингер Штрассе 173, 55216 Ингельхайм-на-Рейне, Германия

Получить дополнительную информацию о препарате, а также направить свои претензии и информацию о нежелательных явлениях можно по следующему адресу в России

ООО «Беринтер Ингельхайм»

125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А стр.3

Тел: +7 495 544 50 44

Факс: +7 495 544 56 20

Менеджер по регистрации
ООО «Беринтер Ингельхайм» Лещинер Л.В.

