ЛП-№(000633)-(РГ-RU) от 02.11.2022

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 31.10.2022 № 25487
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ГЛИКСАМБИ, 5 мг + 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

ГЛИКСАМБИ, 5 мг + 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: линаглиптин + эмпаглифлозин.

ГЛИКСАМБИ, 5 мг + 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 5 мг линаглиптина и 10 мг эмпаглифлозина.

ГЛИКСАМБИ, 5 мг + 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 5 мг линаглиптина и 25 мг эмпаглифлозина.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

ГЛИКСАМБИ, 5 мг + 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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 (диаметр таблетки - 8 мм).

ГЛИКСАМБИ, 5 мг + 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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 (диаметр таблетки - 8 мм).

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат ГЛИКСАМБИ (фиксированная комбинация линаглиптина и эмпаглифлозина) показан взрослым пациентам с СД 2 в качестве дополнения к диетотерапии и физическим упражнениям:

- с целью улучшения гликемического контроля у пациентов при неэффективности применения метформина и/или препарата сульфонилмочевины и одного из

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 31.10.2022 № 25487
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

монопрепаратов эмпаглифлозина или линаглиптина;

- у пациентов, уже получавших терапию в виде отдельных препаратов линаглиптина и эмпаглифлозина.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Рекомендуемая начальная доза препарата ГЛИКСАМБИ составляет 5 мг линаглиптина + 10 мг эмпаглифлозина 1 раз в сутки.

Пациентам, хорошо переносящим препарат ГЛИКСАМБИ в дозе 5 мг + 10 мг, в случае необходимости улучшения гликемического контроля, доза может быть увеличена до 5 мг линаглиптина + 25 мг эмпаглифлозина 1 раз в сутки.

При переводе пациента с терапии монопрепаратами эмпаглифлозина и линаглиптина, препарат ГЛИКСАМБИ следует назначать с теми же суточными дозами эмпаглифлозина и линаглиптина, которые пациент получал в виде монопрепаратов. Прием метформина также следует продолжать в прежней дозе.

При пропуске приема препарата

При пропуске очередного приема препарата, в том случае если до следующего приема осталось 12 часов и более, пациенту следует принять препарат ГЛИКСАМБИ, как только он об этом вспомнит. Если до следующего приема препарата осталось менее 12 часов, прием препарата следует пропустить, а следующую дозу принять в обычное время.

Комбинированная терапия

При применении препарата ГЛИКСАМБИ с инсулином и производными сульфонилмочевины может потребоваться снижение дозы инсулина/производных сульфонилмочевины с целью снижения риска развития гипогликемии (см. раздел 4.4, 4.5 и 4.8).

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Пациентам с почечной недостаточностью с рассчитанной СКФ (рСКФ) ≥ 30 мл/мин/1,73 м^2 или клиренсом креатинина (КК) ≥ 30 мл/мин коррекции дозы не требуется. У пациентов, уже получающих препарат ГЛИКСАМБИ, при стойком снижении рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м^2 или КК < 30 мл/мин препарат следует отменить. У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (ТПН) или пациентов на гемодиализе препарат не применяется ввиду ожидаемой неэффективности эмпаглифлозина.

Пациенты с нарушением функции печени

Пациентам с печеночной недостаточностью легкой или средней степени тяжести коррекции

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 31.10.2022 № 25487
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

дозы не требуется. Опыт применения у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени ограничен, в связи с чем применение препарата в этой популяции пациентов не рекомендуется.

Пациенты пожилого возраста

Коррекции дозы в зависимости от возраста не требуется. Опыт применения у пациентов в возрасте 75 лет и более ограничен. При применении препарата у пожилых пациентов следует принимать во внимание состояние функции почек и риск дегидратации.

Дети

Безопасность и эффективность препарата ГЛИКСАМБИ у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутрь. Препарат ГЛИКСАМБИ можно принимать независимо от приема пищи, в любое время суток.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к линаглиптину, эмпаглифлозину, к любому другому ингибитору SGLT2, ингибитору ДПП-4 или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Сахарный диабет 1 типа.
- Диабетический кетоацидоз.
- Почечная недостаточность при стойкой СКФ < 30 мл/мин/1,73 м^2.
- Беременность и период грудного вскармливания.
- Возраст до 18 лет (в связи с недостаточностью данных по эффективности и безопасности).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 31.10.2022 № 25487
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

- Панкреатит в анамнезе.
- Низкая секреторная активность бета-клеток поджелудочной железы.

Диабетический кетоацидоз

При применении эмпаглифлозина сообщалось о случаях диабетического кетоацидоза, серьезного и опасного для жизни состояния, требующего срочной госпитализации, в том числе со смертельным исходом. 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. При подозрении на кетоацидоз следует прекратить применение препарата ГЛИКСАМБИ, обследовать пациента и незамедлительно назначить лечение.

К числу пациентов, у которых возможен более высокий риск развития диабетического кетоацидоза при приёме препарата ГЛИКСАМБИ, относятся пациенты с низким резервом функции бета-клеток (например, пациенты с СД 2 типа с низкой концентрацией С-пептида или с латентным аутоиммунным диабетом взрослых (LADA) или пациенты с панкреатитом в анамнезе); пациенты с состояниями, которые могут привести к ограничению приема пищи или тяжелой дегидратации, пациенты, у которых были снижены дозы инсулина, а также пациенты с повышенной потребностью в инсулине в связи с острым заболеванием, хирургическим вмешательством или злоупотреблением алкоголем; возобновление терапии ингибитором SGLT2 у пациентов с наличием ДКА на фоне предшествующего применения ингибиторов SGLT2 не рекомендуется, за исключением случаев выявления и полного устранения провоцирующего фактора. У таких пациентов препарат ГЛИКСАМБИ должен применяться с осторожностью. Требуется соблюдать осторожность при снижении дозы инсулина у инсулинозависимых пациентов. У пациентов, получающих ГЛИКСАМБИ, следует рассмотреть вопрос о мониторинге кетоацидоза и временном прекращении приема препарата ГЛИКСАМБИ в клинических ситуациях, предрасполагающих к развитию кетоацидоза (например, длительное голодание из-за острого заболевания или хирургическое вмешательство). В таких ситуациях следует рассмотреть вопрос о мониторинге кетонов, даже если прием препарата ГЛИКСАМБИ был прекращен.

Некротический фасциит промежности (гангрена Фурнье)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 31.10.2022 № 25487
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

При применении ингибиторов SGLT2, включая эмпаглифлозин, у пациентов и женского и мужского пола, сообщалось о случаях некротического фасциита промежности (также известного как гангрена Фурнье), редкой, но серьезной и опасной для жизни некротизирующей инфекции. Серьезные исходы включали госпитализацию, множественные хирургические вмешательства и смерть.

В случае если у пациента, принимающего препарат ГЛИКСАМБИ, развиваются такие симптомы как боль или болезненная чувствительность, покраснение, отек в области гениталий или промежности, лихорадка, недомогание, его необходимо обследовать на предмет наличия некротического фасциита. При подозрении на некротический фасциит применение препарата ГЛИКСАМБИ должно быть прекращено и назначена срочная терапия антибиотиками широкого спектра и, в случае необходимости, иссечение некротических тканей.

Гипогликемия

В клинических исследованиях, где линаглиптин или эмпаглифлозин применялись в комбинации с другими лекарственными препаратами, не вызывающими гипогликемию (например, с метформином, тиазолидиндионами), частота развития гипогликемии была сопоставима с плацебо.

При совместном применении препарата ГЛИКСАМБИ 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. Следует соблюдать меры предосторожности при терапии пациентов с наличием панкреатита в анамнезе. В случае подозрения на панкреатит прием препарата должен быть прекращен. При подтверждении острого панкреатита – применение препарата возобновлять не следует.

Мониторирование функции почек

Эффективность эмпаглифлозина зависит от функции почек. Поэтому рекомендуется контролировать функцию почек перед назначением препарата ГЛИКСАМБИ и периодически во время лечения (как минимум, 1 раз в год). Пациентам с почечной недостаточностью с рассчитанной СКФ (рСКФ) ≥ 30 мл/мин/1,73 м^2 или КК ≥ 30 мл/мин коррекции дозы не требуется. У пациентов, уже получающих препарат ГЛИКСАМБИ, при стойком снижении рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м^2 или КК < 30 мл/мин препарат следует отменить. У пациентов с ТПН или пациентов на гемодиализе препарат не применяется ввиду ожидаемой неэффективности эмпаглифлозина.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 31.10.2022 № 25487
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Применение у пациентов с риском развития гиповолемии

Осмотический диурез, сопровождающийся терапевтической глюкозурией, который может возникать на фоне применения ингибиторов SGLT2, может приводить к умеренному снижению АД. Поэтому следует соблюдать осторожность в тех случаях, когда снижение АД нежелательно, например, у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями; у пациентов, принимающих гипотензивные препараты (со случаями артериальной гипотензии в анамнезе), а также у пациентов старше 75 лет.

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

Инфекции мочевыводящих путей

Частота развития таких нежелательных реакций, 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, в том числе пиелонефрит и уросепсис отмечались у пациентов, принимавших эмпаглифлозин в постмаркетинговых исследованиях. В случае развития осложненных инфекций мочевыводящих путей необходимо временное прекращение приёма препарата ГЛИКСАМБИ.

Буллезный пемфигоид

У пациентов, принимающих линаглиптин, были зафиксированы случаи буллезного пемфигоида. При подозрении на буллезный пемфигоид прием препарата ГЛИКСАМБИ следует прекратить.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов в возрасте 75 лет и старше имеется повышенный риск гиповолемии, поэтому препарат ГЛИКСАМБИ следует применять с осторожностью у данной категории пациентов. При применении препарата у пожилых пациентов следует принимать во внимание состояние функции почек и риск дегидратации.

Опыт применения у пациентов в возрасте 75 лет и более ограничен.

Лабораторный анализ мочи

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

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 31.10.2022 № 25487
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

взаимодействия

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

Исследований лекарственных взаимодействий препарата ГЛИКСАМБИ с другими лекарственными препаратами не проводилось, однако такие исследования были проведены с отдельными действующими веществами препарата.

Исследование взаимодействия с гемфиброзилом, демонстрирующим in vitro подавляющее воздействие на активность транспортеров OAT3 и OATP1B1/1B3, показало, что при совместном применении Cmax эмпаглифлозина возрастала на 15 %, а значения AUC эмпаглифлозина возрастали на 59 %. Эти изменения не были расценены как клинически значимые.

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.

Результаты исследований лекарственных взаимодействий, проведенных у здоровых добровольцев, позволяют полагать, что на фармакокинетику линаглиптина не оказывало влияние совместное применение метформина и глибенкламида.

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

Инсулин и производные сульфонилмочевины

Инсулин и производные сульфонилмочевины могут увеличивать риск развития гипогликемии. Поэтому в случае применения препарата ГЛИКСАМБИ 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.

Препараты лития

Эмпаглифлозин может усиливать выведение лития почками, и концентрация лития в крови

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 31.10.2022 № 25487
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

может снижаться. Концентрацию лития в сыворотке крови следует контролировать чаще после начала терапии эмпаглифлозином и изменений дозы. Для контроля концентрации лития следует направить пациента к врачу, имеющему опыт в назначении препаратов лития.

Ингибиторы и индукторы UGT

Эмпаглифлозин метаболизируется главным образом с помощью уридин-5'-дифосфо-глюкуронозилтрансфераз (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.

Совместное применение эмпаглифлозина с пробенецидом, ингибитором UGT и OAT3, приводило к возрастанию Cmax эмпаглифлозина на 26 % и к возрастанию AUC на 53 %. Эти изменения не были расценены как клинически значимые.

Индукторы гликопротеина-P (P-gp) или изофермента 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 изофермента 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.

Подавление активности транспортеров OATP1B1/1B3 при совместном применении эмпаглифлозина и рифампицина приводило к возрастанию Cmax на 75 % и значений AUC эмпаглифлозина на 35 %. Эти изменения не были расценены как клинически значимые.

Совместное применение однократных доз линаглиптина 5 мг внутрь и многократных доз по 200 мг ритонавира, активного ингибитора P-gp и изофермента CYP3A4, внутрь увеличивало значения AUC и Cmax линаглиптина приблизительно в 2 раза и в 3 раза соответственно. Остаточные концентрации, которые при применении линаглиптина в терапевтических дозах составляют, как правило, меньше 1 %, возрастали в 4-5 раз при совместном применении с ритонавиром. Моделирование равновесных значений концентрации линаглиптина в плазме крови с ритонавиром и без ритонавира показало, что увеличение экспозиции лекарственного препарата не будет связано с повышенной кумуляцией. Эти изменения фармакокинетики линаглиптина не были расценены как клинически значимые. Таким образом, не ожидается клинически значимых взаимодействий с другими ингибиторами P-gp и изофермента CYP3A4.

При одновременном применении эмпаглифлозина или линаглиптина с другими часто

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 31.10.2022 № 25487
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

применяемыми лекарственными препаратами клинически значимых фармакокинетических взаимодействий не наблюдалось.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные о применении эмпаглифлозина и линаглиптина у беременных отсутствуют. В исследованиях на животных показано, что эмпаглифлозин и линаглиптин проникают через плацентарный барьер на поздних сроках беременности, но не оказывают неблагоприятного влияния на раннее эмбриональное развитие, однако было продемонстрировано негативное влияние эмпаглифлозина на постнатальное развитие. Применение препарата ГЛИКСАМБИ в период беременности противопоказано.

Лактация

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 ГЛИКСАМБИ. Применение препарата ГЛИКСАМБИ в период грудного вскармливания противопоказано.

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

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми нежелательными реакциями (НР) являются инфекции мочевыводящих путей. Профиль безопасности препарата ГЛИКСАМБИ сопоставим с профилем безопасности отдельно применяемых линаглиптина и эмпаглифлозина.

НР, представленные в Таблице 1, классифицировались по органам и системам и в соответствии с предпочитающимися в MedDRA терминами с указанием их абсолютной частоты. Перечисленные НР отмечались при монотерапии линаглиптином и эмпаглифлозином, а также во время клинических исследований препарата ГЛИКСАМБИ и постмаркетинговых наблюдений. Дополнительных НР при применении препарата

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 31.10.2022 № 25487
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

ГЛИКСАМБИ по сравнению с монотерапией линаглиптином и эмпаглифлозином не отмечалось.

Резюме в форме таблицы нежелательных реакций

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

Таблица 1. НР, отмечавшиеся при монотерапии линаглиптином и эмпаглифлозином

Классификация по органам и системам	**Частота**	**НР**
Инфекционные и паразитарные заболевания	часто	Вагинальный кандидоз, вульвовагинит, баланит и другие генитальные инфекции[1,2] Инфекции мочевыводящих путей (в том числе пиелонефрит и уросепсис)[1,2] Назофарингит[3]
	частота неизвестна	Некротический фасциит промежности (гангрена Фурнье)[5]
Нарушения со стороны иммунной системы	нечасто	Гиперчувствительность[3] Ангионевротический отёк[4,5], Крапивница[4,5]
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	часто	Гипогликемия (при совместном применении с производными сульфонилмочевины или инсулином)[2]
	частота неизвестна	Диабетический кетоацидоз[5]
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	часто	Повышенное мочевыделение[1,2]
	нечасто	Дизурия[1]
	очень редко	Тубулоинтерстициальный нефрит[1]
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	часто	Кашель[3]
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	часто	Сыпь[4,5] Зуд[1]
	частота неизвестна	Буллезный пемфигоид[4]
Нарушения со стороны желудочно-кишечного	часто	Запор
	нечасто	Панкреатит[3]

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 31.10.2022 № 25487
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

тракта	редко	Изъязвление слизистой оболочки полости рта[4]
Нарушения со стороны сосудов	нечасто	Дегидратация[1,2]
Общие расстройства	нечасто	Жажда[1]
Лабораторные и инструментальные данные	часто	Повышение активности липазы в плазме крови[3] Повышение концентрации липидов в плазме крови[1] Повышение активности амилазы в плазме крови[3]
	нечасто	Снижение скорости клубочковой фильтрации[1,2] Повышение концентрации креатинина в плазме крови[1,2] Повышение гематокрита[1]

[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
[5] Данные получены на основании постмаркетингового опыта применения эмпаглифлозина

Описание отдельных нежелательных реакций

Гипогликемия

В клинических исследованиях при применении препарата ГЛИКСАМБИ у пациентов с СД2 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 ГЛИКСАМБИ, 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)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 31.10.2022 № 25487
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Частота развития тяжелой гипогликемии у пациентов, принимавших эмпаглифлозин в виде монотерапии, а также в виде комбинации с метформином ± производные сульфонилмочевины 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 ГЛИКСАМБИ 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 %). Тяжесть 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 ГЛИКСАМБИ 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. Тяжесть генитальных инфекций была легкой или средней степени, тяжелых инфекций не отмечалось.

Повышенное мочевыделение

В клинических исследованиях частота повышенного мочевыделения при применении

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 31.10.2022 № 25487
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

препарата ГЛИКСАМБИ 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 повышенного мочевыделения (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 %). Повышенное мочевыделение было преимущественно легкой или средней степени тяжести.

Гиповолемия

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

Повышение концентрации креатинина в крови/снижение скорости клубочковой фильтрации

В клинических исследованиях частота случаев повышения концентрации креатинина в крови и снижения СКФ при применении препарата ГЛИКСАМБИ была сопоставима с данными, полученными в клинических исследованиях эмпаглифлозина.

В клинических исследованиях эмпаглифлозина общая частота случаев повышения концентрации креатинина в крови и снижения СКФ была сходной у пациентов, получавших эмпаглифлозин и плацебо (повышение концентрации креатинина в крови: эмпаглифлозин 10 мг 0,6 %, эмпаглифлозин 25 мг 0,1 %, плацебо 0,5 %; снижение СКФ: эмпаглифлозин 10 мг 0,1 %, эмпаглифлозин 25 мг 0 %, плацебо 0,3 %).

В плацебо-контролируемых, двойных слепых исследованиях продолжительностью до 76 недель наблюдалось начальное транзиторное повышение концентрации креатинина в крови (среднее изменение по сравнению с исходным значением через 12 недель: эмпаглифлозин в дозе 10 мг – 0,02 мг/дл, эмпаглифлозин в дозе 25 мг – 0,01 мг/дл) и начальное транзиторное снижение расчетной СКФ (среднее изменение по сравнению с исходным значением через 12 недель: эмпаглифлозин в дозе – 10 мг -1,34 мл/мин/1,73 м^2, эмпаглифлозин в дозе 25 мг

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 31.10.2022 № 25487
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

– 1,37 мл/мин/1,73 м^2). Эти изменения обычно были обратимыми при продолжении лечения или после прекращения приема препарата.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работниками рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

109074, Москва, Славянская площадь, дом 4, строение 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения "Росздравнадзор"

Телефон:

+7 (495) 698-45-38

+7 (499) 578-02-30

Факс:

+7 (495)698-15-73

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.roszdravnadzor.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

Во время проведения контролируемых клинических исследований однократные дозы эмпаглифлозина, достигавшие 800 мг (в 32 раза превышавшие максимальную суточную дозу) у здоровых добровольцев и многократный прием эмпаглифлозина в дозе 100 мг (в 4 раза превышающий максимальную рекомендуемую суточную дозу), у пациентов с СД 2 не вызывали никаких токсических реакций.

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 терапевтические меры.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 31.10.2022 № 25487
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Выведение эмпаглифлозина с помощью гемодиализа не изучалось; предполагается, что линаглиптин не будет выводиться из организма в терапевтически значимой степени в ходе гемодиализа или перитонеального диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: гипогликемическое средство для перорального применения комбинированное

Код АТХ: A10BD19

Механизм действия

Комбинация эмпаглифлозина и линаглиптина

Механизм действия эмпаглифлозина, независимый от метаболизма инсулина и функционального состояния β-клеток поджелудочной железы, отличается от механизмов действия лекарственных средств других групп, 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 (SGLT2) с величиной концентрации, необходимой для ингибирования 50 % активности фермента (IC50), равной 1,3 нмоль. Эмпаглифлозин не подавляет активность других переносчиков глюкозы, необходимых для транспорта глюкозы в периферические ткани, и его селективность к SGLT2 в 5000 раз превышает селективность к натрийзависимому переносчику глюкозы 1 типа (SGLT1), основному переносчику, ответственному за абсорбцию глюкозы в кишечнике.

Фильтрующаяся в почках глюкоза почти полностью (до 90 %) реабсорбируется с помощью SGLT2 и в меньшей степени с помощью SGLT1, 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. Эмпаглифлозин улучшает показатели

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 31.10.2022 № 25487
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

гликемии как натощак, так и после еды. 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 (СКФ). Ингибирование SGLT2 у пациентов с СД 2 и гипергликемией приводит к выведению избытка глюкозы почками.

Кроме того, инициирование терапии эмпаглифлозином приводит к увеличению экскреции натрия, что вызывает осмотический диурез и уменьшение внутрисосудистого объема.

Механизм действия эмпаглифлозина не зависит от функции бета-клеток и инсулинового пути, следствием чего является низкий риск развития гипогликемии.

Глюкозурия, наблюдаемая во время применения эмпаглифлозина, сопровождается небольшим увеличением диуреза, который может способствовать устойчивому и умеренному снижению артериального давления (АД). Глюкозурия, натрийурез и осмотический диурез, наблюдаемые при применении эмпаглифлозина, могут способствовать улучшению сердечно-сосудистых исходов.

Линаглиптин

Линаглиптин является ингибитором фермента ДПП-4, который участвует в инактивации гормонов инкретинов - глюкагоноподобного пептида 1 типа (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП). Линаглиптин активно связывается с ферментом 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 снижению концентрации глюкозы в крови.

Клиническая эффективность и безопасность

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

В клинических исследованиях у пациентов, ранее получавших метформин с недостаточным

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 31.10.2022 № 25487
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

гликемическим контролем, было доказано, что применение препарата ГЛИКСАМБИ приводит к более выраженному снижению HbA1c, уменьшению концентрации ГПН, а также снижению АД и массы тела по сравнению с монотерапией линаглиптином и с монотерапией эмпаглифлозином.

Также в клинических исследованиях было показано, что применение препарата ГЛИКСАМБИ приводит к более выраженному снижению HbA1c, уменьшению концентрации ГПН, а также снижению АД и массы тела по сравнению с применением комбинированной терапии линаглиптин (5 мг) + метформин и комбинированной терапии эмпаглифлозин (10 мг или 25 мг) + метформин.

5.2. Фармакокинетические свойства

Препарат ГЛИКСАМБИ 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

Абсорбция

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 [14C] пропорция связывавшегося с эритроцитами меченого препарата составляла примерно 36,8 %, с белками плазмы связывалось 86,2 %.

Биотрансформация

Основной путь метаболизма эмпаглифлозина у человека - глюкуронидация с участием уридин-5’-дифосфо-глюкуронозилтрансфераз UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 и UGT1A9.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 31.10.2022 № 25487
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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).

Элиминация

Период полувыведения эмпаглифлозина составлял примерно 12,4 часа. После перорального применения здоровыми добровольцами раствора меченого эмпаглифлозина [14C] 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

Абсорбция

После перорального приема здоровыми добровольцами линаглиптин быстро всасывался, максимальная концентрация линаглиптина в плазме (Cmax) 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.

Биотрансформация

Метаболизм в выведении линаглиптина играет второстепенную роль. После перорального приема меченого линаглиптина [14C] 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 31.10.2022 № 25487
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Элиминация

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 меченого линаглиптина [14C] у здоровых добровольцев выводилось примерно 85 % дозы (через кишечник 80 % и почками 5 %). Почечный клиренс при равновесной плазменной концентрации составляет примерно 70 мл/мин.

Нарушение функции почек

Эмпаглифлозин

У пациентов с почечной недостаточностью легкой, средней или тяжелой степени тяжести (рСКФ от < 30 до < 90 мл/мин/1,73 м^2) и у пациентов ТПН AUC эмпаглифлозина возрастает приблизительно на 18 %, 20 %, 66 % и 48 %, соответственно, по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. Максимальные концентрации эмпаглифлозина в плазме крови были сходны у пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести и с ТПН по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. Максимальные концентрации эмпаглифлозина в плазме крови были приблизительно на 20 % выше у пациентов с почечной недостаточностью легкой и тяжелой степени тяжести по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. Результаты популяционного фармакокинетического анализа показали, что кажущийся клиренс эмпаглифлозина при его приеме внутрь снижается по мере снижения рСКФ, что приводит к возрастанию экспозиции лекарственного средства.

Линаглиптин

В равновесном состоянии экспозиция линаглиптина у пациентов с почечной недостаточностью легкой степени тяжести была сравнима с таковой у здоровых добровольцев. У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести наблюдалось умеренное увеличение экспозиции примерно в 1,7 раза по сравнению с контролем. Экспозиция у пациентов с СД 2 и почечной недостаточностью тяжелой степени тяжести была увеличена примерно в 1,4 раза по сравнению с пациентами с СД 2 и нормальной функцией почек. Предположительная AUC в равновесном состоянии линаглиптина у больных с ТПН указывала на сравнимую экспозицию у пациентов с почечной недостаточностью средней или тяжелой степени тяжести.

Нарушение функции печени

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 31.10.2022 № 25487
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Эмпаглифлозин

У пациентов с печеночной недостаточностью легкой, средней и тяжелой степенью тяжести (согласно классификации по Чайлд-Пью) средние значения AUC и Cmax эмпаглифлозина возрастали (AUC на 23 %, 47 %, 75 %, а Cmax на 4 %, 23 %, 48 %) по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени.

Линаглиптин

У не страдающих сахарным диабетом пациентов с печеночной недостаточностью легкой, средней и тяжелой степенью тяжести (согласно классификации по Чайлд-Пью) средние показатели AUC и Cmax линаглиптина были аналогичны таковым у здоровых добровольцев после многократного приема линаглиптина 5 мг.

Применение у особых групп пациентов

Индекс массы тела, пол, раса и возраст не оказывали клинически значимого влияния на фармакокинетику эмпаглифлозина и линаглиптина. У пожилых пациентов (от 65 до 80 лет) концентрация линаглиптина в плазме крови была сопоставима с таковой у молодых пациентов.

5.3 Данные доклинической безопасности

В исследованиях общей токсичности комбинации эмпаглифлозина и линаглиптина у крыс продолжительностью 13 недель признаки токсичности наблюдались при экспозициях, более чем в 13 раз превышающих клиническую экспозицию AUC. Эти исследования не выявили дополнительной токсичности, обусловленной комбинацией эмпаглифлозина и линаглиптина.

Канцерогенность

Исследований канцерогенности комбинации эмпаглифлозина и линаглиптина не проводилось.

Эмпаглифлозин не увеличивал частоту развития опухолей у самок крыс в дозах до 700 мг/кг/сут включительно, что приблизительно в 72 раза выше клинической экспозиции (AUC) эмпаглифлозина при применении дозы 25 мг. У самцов крыс наблюдались связанные с лечением доброкачественные сосудистые пролиферативные поражения (гемангиомы) в брыжеечных лимфатических узлах при применении дозы 700 мг/кг/сут, но не наблюдались при применении дозы 300 мг/кг/сут, что приблизительно в 26 раз выше клинической экспозиции при применении дозы 25 мг. Эти опухоли часто встречаются у крыс и их возникновение у человека маловероятно. Эмпаглифлозин не увеличивал частоту развития опухолей у самок мышей в дозах до 1000 мг/кг/сут, что приблизительно в 62 раза выше клинической экспозиции при применении дозы 25 мг. Не наблюдалось образования

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 31.10.2022 № 25487
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

опухолей почек у самцов мышей при применении дозы 300 мг/кг/сут, что приблизительно в 11 раз выше клинической экспозиции эмпаглифлозина при применении дозы 25 мг. Увеличение образования аденом и карцином почек у самцов мышей наблюдалось на фоне применения эмпаглифлозина в дозах 700 мг/кг/сут, что приблизительно в 45 раз превышает клиническую экспозицию при применении дозы 25 мг. Механизм образования этих опухолей зависит от естественной предрасположенности самцов мышей к почечной патологии, и метаболический путь отличается от человеческого. Считается, что опухоли почек у самцов мышей не характерны для человека.

Двухлетнее исследование канцерогенности, проведенное у самцов и самок крыс, получавших линаглиптин перорально в дозах 6, 18 и 60 мг/кг/сут, показало отсутствие увеличения частоты развития опухолей любого органа при приеме доз до 60 мг/кг/сут. На основании сравнения AUC эта доза приводит к экспозиции, приблизительно в 418 раз превышающей экспозицию у человека на фоне приема максимальной рекомендованной суточной дозы для взрослого человека (МРДЧ), равной 5 мг/сут. Двухлетнее исследование канцерогенности, проведенное у самцов и самок мышей, получавших линаглиптин перорально в дозах 8, 25 и 80 мг/кг/сут, не выявило доказательств канцерогенного потенциала при приеме доз до 80 мг/кг/сут, что приблизительно в 242 раза превышает экспозицию у человека на фоне приема МРДЧ.

Генотоксичность

Исследований генотоксичности комбинации эмпаглифлозина и линаглиптина не проводилось.

Эмпаглифлозин и линаглиптин не обладают генотоксичностью.

Токсическое действие на репродуктивную систему

При применении комбинированных препаратов в период органогенеза, включая сочетанную дозу 700 мг/кг/сут эмпаглифлозина и 140 мг/кг/сут линаглиптина, что в 253 и 353 раза выше клинической экспозиции AUC, не наблюдалось тератогенного эффекта у крыс. Комбинация эмпаглифлозина в дозе 300 мг/кг/сут и линаглиптина в дозе 60 мг/кг/сут, что в 99 и 227 раз превышает клиническую экспозицию AUC, не обладала признаками токсичности для организма матери. На фоне приема только эмпаглифлозина, только линаглиптина или комбинации препаратов не было отмечено нежелательного влияния на развитие почек.

Доклинические исследования показывают, что эмпаглифлозин проникает через плаценту в конце беременности в очень ограниченной степени, но не указывают на прямые или косвенные нежелательные эффекты в отношении раннего эмбрионального развития. При применении в период органогенеза эмпаглифлозин не оказывал тератогенного действия у

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 31.10.2022 № 25487
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

крыс или кроликов в дозах до 300 мг/кг, что приблизительно в 48 и 122 раза или в 128 и 325 раз выше клинической дозы эмпаглифлозина на основании экспозиции AUC при применении доз 25 мг и 10 мг, соответственно. Дозы эмпаглифлозина, вызывавшие токсические изменения в организме матери у крыс, также вызывали пороки развития в виде искривления костей конечностей при экспозиции приблизительно в 155 и 393 раза выше клинической дозы при применении доз 25 мг и 10 мг, соответственно. Токсические для организма матери дозы у кроликов также вызывали повышение эмбриональных потерь в дозах приблизительно в 139 и 353 раза превышающих клиническую дозу при применении 25 мг и 10 мг, соответственно.

В исследованиях пре- и постнатальной токсичности у крыс наблюдалось снижение прибавки массы тела у потомства крыс при экспозиции у матерей, приблизительно в 4 и 11 раз выше клинической дозы при применении 25 мг и 10 мг, соответственно.

В исследовании фертильности у крыс, принудительно получавших линаглиптин перорально в дозах 10, 30 и 240 мг/кг/сут, самцы крыс получали препарат за 4 недели до спаривания и во время спаривания; самки – за 2 недели до спаривания и до 6-го дня беременности. При применении доз до 240 мг/кг/сут (приблизительно в 943 раза превышающей экспозицию у человека при приеме МРДЧ, равной 5 мг/сут, на основании сравнения AUC) случаев нежелательного влияния на раннее эмбриональное развитие, спаривание, фертильность и вынашивание и рождение живого потомства отмечено не было.

В исследованиях эмбриофетального развития у крыс и кроликов линаглиптин не оказывает тератогенного действия в дозах до 240 мг/кг/сут включительно (943х МРДЧ) у крыс и 150 мг/кг/сут включительно (1943х МРДЧ) у кроликов.

Доза, не оказывающая явного нежелательного действия (NOAEL), равная 30 мг/кг/сут (49х МРДЧ) и 25 мг/кг (78х МРДЧ), была выявлена для эмбриофетальной токсичности у крыс и кроликов, соответственно.

В исследовании токсичности у молодых особей крыс при применении эмпаглифлозина с 21 по 90 день после рождения дилатация почечных канальцев и лоханок от незначительной до легкой степени, не признанная нежелательным явлением, наблюдалась у молодых особей крыс только в дозе 100 мг/кг/сут, что приблизительно в 11 раз выше максимальной клинической дозы 25 мг. Эти изменения отсутствовали после 13-недельного периода без применения препарата.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

ГЛИКСАМБИ, 5 мг + 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 31.10.2022 № 25487
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Маннитол

Крахмал прежелатинизированный

Крахмал кукурузный

Коповидон

Кросповидон

Тальк

Магния стеарат

Пленочная оболочка: оболочка желтая (гипромеллоза 2910, маннитол, тальк, титана диоксид, макрогол 6000, краситель железа оксид желтый).

ГЛИКСАМБИ, 5 мг + 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Маннитол

Крахмал прежелатинизированный

Крахмал кукурузный

Коповидон

Кросповидон

Тальк

Магния стеарат

Пленочная оболочка: оболочка розовая (гипромеллоза 2910, маннитол, тальк, титана диоксид, макрогол 6000, краситель железа оксид красный).

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25°С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

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

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Германия

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 31.10.2022 № 25487
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ

Бингер Штрассе 173, 55216 Ингельхайм-на-Рейне

Тел.: +49 - 6132 - 77 0

Факс: +49 - 6132 - 72 0

7.1. ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Берингер Ингельхайм»

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

Тел.: +7 (495) 544 50 44

Факс: +7 (495) 544 56 20

Электронная почта: info.ru@boehringer-ingelheim.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(000633)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

18.03.2022

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата ГЛИКСАМБИ доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет»:
https://eec.eaeunion.org.