ЛП-№(002984)-(РГ-RU) от 28.12.2023

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.12.2023 № 27177
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Комбоглиз Пролонг, 1000 мг + 2,5 мг, таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой

Комбоглиз Пролонг, 500 мг + 5 мг, таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой

Комбоглиз Пролонг, 1000 мг + 5 мг, таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: метформин + саксаглиптин.

Комбоглиз Пролонг, 1000 мг + 2,5 мг, таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит: метформина гидрохлорид 1000 мг и саксаглиптин 2,5 мг.

Комбоглиз Пролонг, 500 мг + 5 мг, таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит: метформина гидрохлорид 500 мг и саксаглиптин 5 мг.

Комбоглиз Пролонг, 1000 мг + 5 мг, таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит: метформина гидрохлорид 1000 мг и саксаглиптин 5 мг.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой.

Комбоглиз Пролонг, 1000 мг + 2,5 мг, таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой

Капсуловидные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от бледно-жёлтого до светло-жёлтого цвета, с надписями «2.5/1000» на одной стороне и «4222» на другой стороне, нанесёнными синими чернилами.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.12.2023 № 27177
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Комбоглиз Пролонг, 500 мг + 5 мг, таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой

Капсуловидные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-коричневого до коричневого цвета, с надписями «5/500» на одной стороне и «4221» на другой стороне, нанесёнными синими чернилами.

Комбоглиз Пролонг, 1000 мг + 5 мг, таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой

Капсуловидные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, с надписями «5/1000» на одной стороне и «4223» на другой стороне, нанесёнными синими чернилами.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Сахарный диабет 2 типа в сочетании с диетой и физическими упражнениями для улучшения гликемического контроля у взрослых пациентов:

- у пациентов с неадекватным гликемическим контролем на максимальной переносимой дозе метформина;
- в комбинированном применении с производными сульфонилмочевины, ингибиторами натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа, препаратами инсулина при отсутствии адекватного гликемического контроля на данной терапии;
- у пациентов, уже получающих комбинацию саксаглиптина и метформина в виде отдельных таблеток.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Дозу следует подбирать индивидуально.

У пациентов, получающих метформин, дозировка препарата Комбоглиз Пролонг должна содержать метформин в уже принимаемой дозе или в наиболее терапевтически соответствующей дозе. После перехода с метформина немедленного высвобождения на метформин модифицированного высвобождения следует тщательно контролировать концентрацию глюкозы в крови и соответствующим образом производить коррекцию дозы. Пациенты, которым показан саксаглиптин в дозе 2,5 мг в комбинации с метформином модифицированного высвобождения, могут получать препарат Комбоглиз Пролонг

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.12.2023 № 27177
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

1000 мг + 2,5 мг. Пациентам, которым показан прием саксаглиптина в дозе 2,5 мг, и которые ранее не получали метформин, или которым требуется доза метформина более 1000 мг, следует принимать саксаглиптин и метформин в виде отдельных препаратов.

Максимальная суточная доза: саксаглиптина 5 мг и метформина модифицированного высвобождения 2000 мг.

Не проводилось специальных исследований безопасности и эффективности препарата Комбоглиз Пролонг у пациентов, ранее получавших другие гипогликемические средства и переведенных на препарат Комбоглиз Пролонг. Вносить изменения в терапию сахарного диабета 2 типа (СД2) следует с осторожностью и при соответствующем контроле концентрации глюкозы в крови.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

До начала терапии препаратом Комбоглиз Пролонг и периодически – на фоне терапии пациентам следует оценивать функцию почек (см. подраздел «Нарушение функции почек» раздела 5.2 и подраздел «Функция почек» раздела 4.4).

Препарат Комбоглиз Пролонг противопоказан пациентам с нарушением функции почек тяжелой степени (расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) < 30 мл/мин/1,73 м^2).

Не следует начинать терапию препаратом Комбоглиз Пролонг пациентам с рСКФ 30-45 мл/мин/1,73 м^2. Если на фоне терапии отмечено стойкое снижение рСКФ < 45 мл/мин/1,73 м^2, необходимо оценить пользу и риск продолжения терапии. При этом максимальная суточная доза препарата Комбоглиз Пролонг должна быть ограничена 1000 мг + 2,5 мг (см. подраздел «Функция почек» раздела 4.4).

Необходимо прекратить прием препарата Комбоглиз Пролонг, если на фоне лечения рСКФ снижается < 30 мл/мин/1,73 м^2.

Пациенты пожилого возраста

Поскольку метформин и саксаглиптин выводятся почками, препарат Комбоглиз Пролонг следует применять с осторожностью в пожилом возрасте. Контроль функции почек необходим для предотвращения метформин-ассоциированного лактатацидоза у пожилых пациентов.

Дети

Безопасность и эффективность применения препарата у пациентов младше 18 лет не изучались.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.12.2023 № 27177
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Способ применения

Внутрь, один раз в сутки во время ужина. Таблетки следует проглатывать целиком, не разжевывая, не измельчая и не разламывая.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующим веществам или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Серьезные реакции гиперчувствительности в анамнезе, включающие анафилаксию, анафилактический шок и ангионевротический отек к любому ингибитору дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4).
- Сахарный диабет 1 типа (применение не изучено).
- Любой вид острого метаболического ацидоза (лактатацидоз, диабетический кетоацидоз).
- Диабетическая прекома.
- Нарушение функции почек тяжелой степени (рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м^2).
- Острые состояния, при которых имеется риск развития нарушения функции почек, такие как:

- обезвоживание,
- тяжелая инфекция,
- шок.

- Острое или хроническое заболевание, которое может вызвать гипоксию тканей, например:

- сердечная или дыхательная недостаточность,
- недавно перенесенный инфаркт миокарда,
- шок.

- Печеночная недостаточность.
- Острая алкогольная интоксикация, алкоголизм.
- Дегидратация (при рвоте, диарее), лихорадка, тяжелые инфекционные заболевания, состояния гипоксии (шок, сепсис, инфекции мочевыделительной системы, бронхолегочные заболевания).
- Серьезные хирургические операции и травмы (когда показано проведение инсулинотерапии).
- Период менее 48 часов до и в течение 48 часов после проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований с введением йодсодержащих контрастных средств.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.12.2023 № 27177
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

- Беременность, период грудного вскармливания.
- Соблюдение гипокалорийной диеты (< 1000 ккал/сут.).
- Врожденная непереносимость галактозы, лактазная недостаточность и глюкозо-галактозная мальабсорбция.
- Возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не изучались).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

У лиц в возрасте старше 60 лет, выполняющих тяжелую физическую работу (повышенная опасность развития лактатацидоза); у пациентов с панкреатитом в анамнезе (связь между приемом саксаглиптина и повышенным риском развития панкреатита не установлена); у пациентов с сердечной недостаточностью в анамнезе; у пациентов с нарушением функции почек средней и тяжелой степени в анамнезе (рСКФ < 45 мл/мин/1,73 м^2).

Общее

Препарат Комбоглиз Пролонг противопоказан пациентам с сахарным диабетом 1 типа или для лечения диабетического кетоацидоза.

Острый панкреатит

Применение ингибиторов ДПП-4 было связано с развитием острого панкреатита. Пациенты должны быть проинформированы о характерных симптомах острого панкреатита: продолжительная, интенсивная боль в области живота. При подозрении на развитие панкреатита необходимо прекратить прием препарата Комбоглиз Пролонг; при подтверждении диагноза не следует возобновлять терапию. У пациентов с панкреатитом в анамнезе препарат следует применять с осторожностью.

Были получены спонтанные сообщения о случаях острого панкреатита на фоне приема саксаглиптина в постмаркетинговом периоде.

Лактатацидоз

Лактатацидоз – это очень редкое, но серьезное метаболическое осложнение, которое чаще всего возникает при резком ухудшении функции почек, сердечно-легочных заболеваниях или сепсисе. Кумуляция метформина происходит при резком ухудшении функции почек и увеличивает риск лактатацидоза.

В случае обезвоживания (сильная диарея или рвота, лихорадка, жар, снижение потребления жидкости) применение препарата Комбоглиз Пролонг следует временно прекратить и рекомендуется обратиться к врачу.

Пациентам, принимающим метформин, следует с осторожностью назначать лекарственные препараты, которые могут вызвать острое нарушение функции почек (например,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.12.2023 № 27177
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

гипотензивные препараты, диуретики и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)). Другими факторами риска развития лактатацидоза являются чрезмерное употребление алкоголя, печеночная недостаточность, недостаточно контролируемый диабет, кетоз, длительное голодание и любые состояния, связанные с гипоксией, а также одновременное применение лекарственных средств, которые могут вызвать лактатацидоз (см. разделы 4.3 и 4.5).

Пациенты и/или лица, осуществляющие за ними уход, должны быть проинформированы о риске лактатацидоза. Лактатацидоз характеризуется ацидотической одышкой, болью в животе, мышечными спазмами, астенией и гипотермией с последующей комой. При подозрении на лактатацидоз пациенту следует прекратить применение препарата Комбоглиз Пролонг и немедленно обратиться за медицинской помощью. При лабораторных исследованиях обычно выявляется снижение pH крови (< 7,35), повышение концентрации лактата в плазме выше 5 ммоль/л, а также увеличение анионного разрыва и соотношения лактат/пируват.

Функция почек

Поскольку метформин выводится почками, функцию почек следует оценивать:

- До начала лечения и регулярно во время терапии (см. разделы 4.2, 4.8, 5.1 и 5.2).
- У пациентов со значениями рСКФ, приближающимися к соответствующим нарушению функции почек средней степени тяжести, и у пожилых пациентов – не менее 2-4 раз в год.
- У пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести, у которых рСКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м^2 и < 45 мл/мин/1,73 м^2, при отсутствии других состояний, которые могут увеличить риск лактатацидоза, доза препарата Комбоглиз Пролонг составляет 1000 мг + 2,5 мг один раз в сутки. Не рекомендуется начинать лечение препаратом Комбоглиз Пролонг у таких пациентов. У надлежащим образом информированных пациентов лечение может быть продолжено под тщательным наблюдением.
- Препарат Комбоглиз Пролонг противопоказан пациентам с рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м^2, и его применение должно быть временно прекращено при наличии состояний, изменяющих функцию почек (см. раздел 4.3).

Снижение функции почек у пожилых пациентов встречается часто и протекает бессимптомно. Особую осторожность следует проявлять в ситуациях, когда функция почек может нарушиться, например, при начале терапии гипотензивными средствами, диуретиками или НПВП.

Хирургическое вмешательство

Применение препарата Комбоглиз Пролонг следует прекратить во время хирургического

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.12.2023 № 27177
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

вмешательства под общей, спинальной или эпидуральной анестезией. Терапию можно возобновить не ранее чем через 48 часов после хирургического вмешательства или возобновления перорального питания при условии, что функция почек была повторно оценена и признана стабильной.

Введение йодсодержащих контрастных веществ

Внутрисосудистое введение йодсодержащих контрастных веществ может привести к нефропатии, индуцированной контрастным веществом, что приводит к кумуляции метформина и повышенному риску лактатацидоза. Применение препарата Комбоглиз Пролонг следует прекратить не менее чем за 48 часов до процедуры диагностической визуализации и возобновить не ранее чем через 48 часов после нее, при условии, что функция почек была повторно оценена и признана стабильной (см. разделы 4.3 и 4.5).

Нарушения со стороны кожи

В доклинических токсикологических исследованиях сообщалось о язвенных и некротических поражениях кожи на конечностях обезьян. В клинических исследованиях не отмечено повышения частоты возникновения поражений кожи. Для класса ингибиторов ДПП-4 описаны пострегистрационные случаи развития сыпи. Сыпь также отмечена как нежелательная реакция при применении саксаглиптина (см. раздел 4.8). В связи с чем в рамках стандартного ведения пациентов с сахарным диабетом рекомендуется проводить наблюдение на предмет возможных нарушений со стороны кожи, таких как волдыри, язвы или сыпь.

Буллезный пемфигоид

При пострегистрационном применении ингибиторов ДПП-4, в том числе саксаглиптина, были отмечены случаи буллезного пемфигоида, требовавшего госпитализации. В описанных случаях пациенты обычно отвечали на местную или системную иммуносупрессивную терапию и прекращение приема ингибитора ДПП-4. При развитии волдырей или изъявлений на фоне терапии препаратом Комбоглиз Пролонг и подозрении на буллезный пемфигоид следует прекратить прием препарата Комбоглиз Пролонг и обратиться к дерматологу для установления диагноза и назначения соответствующего лечения (см. раздел 4.8).

Реакции гиперчувствительности

Препарат Комбоглиз Пролонг нельзя применять у пациентов, у которых была отмечена серьезная реакция гиперчувствительности к ингибитору ДПП-4 (см. раздел 4.3).

При пострегистрационном применении саксаглиптина, в том числе в спонтанных сообщениях и клинических исследованиях, отмечались следующие нежелательные реакции: серьезные реакции гиперчувствительности, включая анафилактическую реакцию,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.12.2023 № 27177
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

анафилактический шок и ангионевротический отек. При подозрении на развитие серьезной реакции гиперчувствительности к саксаглиптину следует прекратить применение препарата Комбоглиз Пролонг, оценить другие возможные причины развития явления и назначить альтернативную терапию сахарного диабета (см. разделы 4.3 и 4.8).

Изменение клинического состояния пациентов с ранее контролируемым СД2

Так как данный лекарственный препарат содержит метформин, при выявлении у пациента с СД2, который ранее хорошо контролировался на терапии препаратом Комбоглиз Пролонг, отклонений лабораторных показателей или заболевания (особенно в случае неясного диагноза), необходимо его незамедлительно обследовать на предмет наличия кетоацидоза или лактатацидоза. Обследование должно включать определение концентраций электролитов и кетонов в сыворотке крови, глюкозы в крови и, при наличии показаний, pH крови, концентраций лактата, пирувата и метформина. При возникновении любой формы ацидоза следует незамедлительно прекратить применение этого лекарственного препарата и начать корректировать это состояние.

Сердечная недостаточность

В исследовании SAVOR было отмечено небольшое увеличение частоты госпитализации по поводу сердечной недостаточности в группе саксаглиптина по сравнению с группой плацебо, хотя причинно-следственная связь не была установлена (см. раздел 5.1). Следует соблюдать осторожность при применении препарата Комбоглиз Пролонг у пациентов с факторами риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности, такими как сердечная недостаточность в анамнезе или нарушение функции почек средней и тяжелой степени. Пациенты должны быть проинформированы о характерных симптомах сердечной недостаточности и необходимости немедленно сообщать о таких симптомах.

Артралгия

При пострегистрационном применении ингибиторов ДПП-4 отмечены случаи боли в суставах, в том числе сильной (см. раздел 4.8). У пациентов наблюдалось облегчение симптомов после прекращения приема препарата, а у отдельных пациентов отмечался рецидив симптомов при возобновлении применения того же или другого ингибитора ДПП-4. Возникновение симптомов после начала применения препарата может быть быстрым или отмечаться на фоне длительной терапии. При развитии сильной боли в суставах следует оценить целесообразность продолжения применения препарата в каждом отдельном случае.

Пациенты с ослабленным иммунитетом

Пациенты с ослабленным иммунитетом, например, пациенты, перенесшие трансплантацию органа, или пациенты, у которых диагностирован синдром иммунодефицита человека, не

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.12.2023 № 27177
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

участвовали в клинических исследованиях саксаглиптина. Таким образом, профиль эффективности и безопасности саксаглиптина у этих пациентов не установлен.

Применение с мощными индукторами изофермента CYP3A4

Применение индукторов изофермента CYP3A4, таких как карбамазепин, дексаметазон, фенобарбитал, фенитоин и рифампицин, может снизить гипогликемическое действие саксаглиптина (см. раздел 4.5).

Снижение концентрации в сыворотке крови/дефицит витамина B_{12}

Метформин может снижать концентрацию витамина B_{12} в сыворотке крови. Риск снижения концентрации витамина B_{12} повышается с увеличением дозы метформина, продолжительности лечения и/или при наличии у пациентов факторов риска дефицит витамина $_{B12}$. В случае подозрения на дефицит витамина B_{12} (например, при анемии или нейропатии) следует контролировать концентрацию витамина B_{12} в сыворотке крови. Периодический контроль концентрации витамина B_{12} может быть необходим пациентам с факторами риска дефицита витамина B_{12}. Терапию метформином следует продолжать, если не возникает непереносимость этого препарата или противопоказания к его применению, а также проводить коррекцию дефицита витамина B_{12} в соответствии с действующими клиническими рекомендациями.

Комбинированная терапия с препаратами, способными вызвать гипогликемию

Препараты инсулина и производные сульфонилмочевины могут вызывать гипогликемию. С целью снижения риска гипогликемии при применении препарата Комбоглиз Пролонг в комбинации с препаратами инсулина или препаратами, повышающими секрецию инсулина (производными сульфонилмочевины), может потребоваться снижение дозы препаратов инсулина или препаратов, повышающих секрецию инсулина.

Прочая информация

Неактивные ингредиенты препарата Комбоглиз Пролонг могут выводиться через кишечник в виде мягкой, влажной массы, которая может сохранять форму принятой таблетки.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Совместное применение многократных доз саксаглиптина (2,5 мг 2 раза в сутки) и метформина (1000 мг 2 раза в сутки) значимо не влияло на фармакокинетику саксаглиптина или метформина у пациентов с СД2.

Формальных исследований лекарственных взаимодействий препарата Комбоглиз Пролонг не проводилось. Приведенные далее сведения основаны на доступной информации о каждом из действующих веществ.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.12.2023 № 27177
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Саксаглиптин

Анализ данных клинических исследований позволяет предполагать, что риск клинически значимых взаимодействий саксаглиптина с другими лекарственными средствами при их совместном применении невелик.

Метаболизм саксаглиптина преимущественно опосредован системой изоферментов цитохрома Р450 3А4/5 (CYP3A4/5). В исследованиях *in vitro* было показано, что саксаглиптин и его основной метаболит не ингибируют изоферменты CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 и не индуцируют изоферменты CYP1A2, 2B6, 2C9 и 3A4. В клинических исследованиях с участием здоровых добровольцев метформин, глибенкламид, пиоглитазон, дигоксин, симвастатин, омепразол, антациды и фамотидин не оказывали значимого влияния на фармакокинетику саксаглиптина и его основного метаболита. Кроме того, саксаглиптин не оказывал значимого влияния на фармакокинетику метформина, глибенкламида, пиоглитазона, дигоксина, симвастатина, действующих веществ комбинированных оральных контрацептивов (этинилэстрадиол и норгестимат), дилтиазема или кетоконазола.

Одновременное применение саксаглиптина с дилтиаземом, умеренным ингибитором изофермента цитохрома CYP3A4/5, повышало максимальную концентрацию в плазме крови (C_{max}) и площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) саксаглиптина на 63 % и в 2,1 раза, соответственно, а соответствующие значения для активного метаболита снизились на 44 % и 34 %.

Одновременное применение саксаглиптина с кетоконазолом, мощным ингибитором CYP3A4/5, повышало C_{max} и AUC саксаглиптина на 62 % и в 2,5 раза, соответственно, а соответствующие значения для активного метаболита снизились на 95 % и 88 %.

При совместном применении с мощными ингибиторами изоферментов CYP3A4/5 (например, кетоконазол, атазанавир, кларитромицин, индинавир, итраконазол, нефазодон, нелфинавир, ритонавир, саквинавир и телитромицин) доза препарата Комбоглиз Пролонг должна быть ограничена применением его в дозировке 1000 мг + 2,5 мг.

Одновременное применение саксаглиптина с рифампицином, мощным индуктором изоферментов цитохрома CYP3A4/5, снижало C_{max} и AUC саксаглиптина на 53 % и 76 %, соответственно. Рифампицин в изученном диапазоне доз не влиял на экспозицию активного метаболита и ингибирование активности ДПП-4 в плазме (см. раздел 4.4).

Совместное применение саксаглиптина с индукторами изоферментов цитохрома CYP3A4/5, помимо рифампицина (такими как карбамазепин, дексаметазон, фенобарбитал и фенитоин), не изучалось и может привести к снижению концентрации саксаглиптина в плазме и к увеличению концентрации его основного метаболита. Следует тщательно

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.12.2023 № 27177
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

оценивать гликемический контроль при одновременном применении саксаглиптина с мощным индуктором изоферментов цитохрома CYP3A4/5.

Влияние курения, диеты, растительных препаратов или алкоголя на фармакокинетику саксаглиптина специально не изучалось.

Метформин

Сопутствующее применение не рекомендуется

Катионные препараты, которые элиминируются с помощью канальцевой секреции (например, циметидин), могут взаимодействовать с метформином, конкурируя за общие транспортные системы почечных канальцев. Исследование, проведенное с участием 7 здоровых добровольцев, показало, что циметидин в дозе 400 мг 2 раза в сутки увеличивал системную экспозицию метформина (AUC) на 50 % и C_{max} на 81 %. Таким образом, при одновременном применении катионных препаратов, которые выводятся с помощью канальцевой секреции, следует рассмотреть необходимость тщательного мониторинга гликемического контроля, коррекции дозы в пределах рекомендуемого режима дозирования и изменений в лечении сахарного диабета.

Алкоголь

Алкогольная интоксикация сопряжена с повышенным риском лактатацидоза, особенно в случае голодания, недостаточного питания или нарушения функции печени из-за метформина в составе препарата Комбоглиз Пролонг (см. раздел 4.4). Следует избегать употребления алкоголя и лекарственных препаратов, содержащих алкоголь.

Йодсодержащие контрастные вещества

Внутрисосудистое введение йодсодержащих контрастных веществ может привести к нефропатии, индуцированной контрастным веществом, что приводит к кумуляции метформина и повышенному риску лактатацидоза. Применение препарата Комбоглиз Пролонг следует прекратить не менее чем за 48 часов до процедуры диагностической визуализации и возобновить не ранее чем через 48 часов после нее, при условии, что функция почек была повторно оценена и признана стабильной (см. разделы 4.3 и 4.4).

Комбинации, требующие соблюдения мер предосторожности при использовании

Глюкокортикостероиды (системные и местные), бета2-адреномиметики и диуретики обладают собственной гипергликемической активностью. Необходимо проинформировать об этом пациента и проводить более частый мониторинг концентрации глюкозы в крови, особенно в начале лечения этими лекарственными препаратами. При необходимости дозу гипогликемического лекарственного средства следует скорректировать при лечении другим лекарственным препаратом и при прекращении терапии.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.12.2023 № 27177
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Некоторые лекарственные препараты могут негативно влиять на функцию почек, повышая риск лактатацидоза, например НПВП, включая селективные ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ) II, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензина II и диуретики, особенно петлевые диуретики. В начале применения этих препаратов или при их применении в комбинации с метформином необходимо проводить тщательный контроль функции почек.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

В связи с тем, что применение препарата Комбоглиз Пролонг в период беременности не изучено, не следует назначать препарат в период беременности.

Лактация

Неизвестно, проникает ли саксаглиптин или метформин в грудное молоко. Поскольку не исключена возможность проникновения препарата Комбоглиз Пролонг в грудное молоко, применение препарата в период грудного вскармливания противопоказано.

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

Исследований по изучению влияния саксаглиптина на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами не проводилось.

Следует учитывать, что саксаглиптин может вызывать головную боль.

4.8. Нежелательные реакции

Терапевтические клинические исследования таблеток препарата Комбоглиз Пролонг не проводились, однако была продемонстрирована биоэквивалентность препарата Комбоглиз Пролонг и одновременно принимаемых препаратов саксаглиптина и метформина.

Саксаглиптин

Резюме профиля безопасности

В шести двойных слепых контролируемых исследованиях клинической безопасности и эффективности, проведенных для оценки влияния саксаглиптина на гликемический контроль, принимали участие 4148 пациентов с СД2, из которых 3021 пациент получал саксаглиптин. В рандомизированных контролируемых двойных слепых клинических исследованиях (включая исследования по разработке препарата и в рамках пострегистрационного применения) более 17000 пациентов с СД2 получали лечение саксаглиптином.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.12.2023 № 27177
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

В объединенном анализе данных 1681 пациента с СД2, включая 882 пациентов, получавших саксаглиптин в дозе 5 мг, рандомизированных в пяти двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях клинической безопасности и эффективности, проведенных для оценки влияния саксаглиптина на гликемический контроль, общая частота нежелательных явлений у пациентов, получавших саксаглиптин в дозе 5 мг, была сходной с таковой у пациентов, получавших плацебо. Процент прекращения терапии из-за нежелательных явлений был выше у пациентов, получавших саксаглиптин в дозе 5 мг, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (3,3 % по сравнению с 1,8 %).

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, зарегистрированные у ≥ 5 % пациентов, получавших саксаглиптин в дозе 5 мг, и чаще, чем у пациентов, получавших плацебо, или зарегистрированные у ≥ 2 % пациентов, получавших саксаглиптин в дозе 5 мг, и на ≥ 1 % чаще по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, приведены в таблице 1.

Нежелательные реакции перечислены по системно-органным классам (СОК) и абсолютной частоте возникновения. Частота определяется следующим образом: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, но < 1/10), нечасто (≥ 1/1000, но < 1/100), редко (≥ 1/10000, но < 1/1000), очень редко (< 1/10000), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 1. Частота нежелательных реакций с распределением по СОК

СОК Нежелательная реакция	**Частота нежелательных реакций в зависимости от схемы лечения** **Саксаглиптин + метформин[1]**
Инфекции и инвазии	
Инфекция верхних дыхательных путей	Часто
Инфекция мочевыводящих путей	Часто
Гастроэнтерит	Часто
Синусит	Часто
Ринофарингит	Часто[2]
Нарушения со стороны нервной системы	
Головная боль	Часто
Желудочно-кишечные нарушения	
Рвота	Часто

[1] Включает саксаглиптин в дополнение к метформину и стартовую комбинированную терапию с метформином.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.12.2023 № 27177
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

[2] Только при стартовой комбинированной терапии.

Опыт пострегистрационного применения по данным клинических исследований и спонтанных сообщений

В таблице 2 приведены дополнительные нежелательные реакции, которые отмечались в ходе пострегистрационного применения саксаглиптина. Частота основана на данных клинических исследований.

Таблица 2. Частота дополнительных нежелательных реакций с распределением по СОК

СОК Нежелательная реакция	**Частота нежелательных реакций[1]**
Нарушения со стороны иммунной системы	
Реакции гиперчувствительности[2] (см. разделы 4.3 и 4.4)	Нечасто
Анафилактические реакции, включая анафилактический шок (см. разделы 4.3 и 4.4)	Редко
Желудочно-кишечные нарушения	
Тошнота	Часто
Панкреатит	Нечасто
Запор	Неизвестно
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Ангионевротический отек (см. разделы 4.3 и 4.4)	Редко
Дерматит	Нечасто
Зуд	Нечасто
Сыпь[2]	Часто
Крапивница	Нечасто
Буллезный пемфигоид	Неизвестно

[1] Оценки частоты основаны на объединенном анализе клинических исследований монотерапии саксаглиптином, саксаглиптина в дополнение к метформину, стартовой комбинированной терапии с метформином и саксаглиптина в дополнение к препаратам сульфонилмочевины и к тиазолидиндионам.

[2] Эти реакции также были выявлены в ходе клинических исследований до регистрации, но не соответствуют критериям, указанным для таблицы 1.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.12.2023 № 27177
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Результаты исследования SAVOR

В исследовании SAVOR принимали участие 8240 пациентов, получавших саксаглиптин в дозе 5 мг или 2,5 мг один раз в сутки, и 8173 пациента, получавших плацебо. Общая частота нежелательных явлений у пациентов, получавших саксаглиптин в этом исследовании, была аналогична таковой в группе плацебо (72,5 % против 72,2 %, соответственно).

Частота подтвержденных явлений панкреатита составила 0,3 % как у пациентов, получавших саксаглиптин, так и у пациентов, получавших плацебо, в популяции всех рандомизированных пациентов.

Частота реакций гиперчувствительности составила 1,1 % как у пациентов, получавших саксаглиптин, так и у пациентов, получавших плацебо.

Общая частота гипогликемии (зарегистрированной в дневниках пациентов) составляла 17,1 % у пациентов, получавших саксаглиптин, и 14,8 % у пациентов, получавших плацебо. Процент пациентов с зарегистрированными во время лечения явлениями тяжелой гипогликемии (определяемой как явление, требующее помощи другого лица) был выше в группе саксаглиптина по сравнению с группой плацебо (2,1 % и 1,6 %, соответственно). Повышенный риск любой гипогликемии и тяжелой гипогликемии, выявленный в группе саксаглиптина, наблюдался, в основном, у пациентов, получавших производные сульфонилмочевины при включении в исследование, но не у пациентов, получавших при включении в исследование монотерапию препаратами инсулина или метформином. Повышенный риск любой и тяжелой гипогликемии, в основном, наблюдался у пациентов с исходным содержанием HbA1c < 7 %.

Снижение количества лимфоцитов в крови было зарегистрировано у 0,5 % пациентов, получавших саксаглиптин, и у 0,4 % пациентов, получавших плацебо.

Госпитализация по поводу сердечной недостаточности чаще отмечалась в группе саксаглиптина (3,5 %) по сравнению с группой плацебо (2,8 %) с номинальной статистической значимостью в пользу плацебо (отношение рисков = 1,27; 95 % ДИ 1,07, 1,51); p = 0,007).

Описание отдельных нежелательных реакций

Нежелательные явления, связь которых с лекарственным препаратом, по мнению исследователя, по меньшей мере, не исключалась, зарегистрированные, по крайней мере, у 2 пациентов, получавших саксаглиптин в дозе 5 мг, по сравнению с контрольной группой, перечислены ниже с распределением по схемам лечения.

В качестве монотерапии: головокружение (часто) и утомляемость (часто).

В качестве дополнения к метформину: диспепсия (часто) и миалгия (часто).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.12.2023 № 27177
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

В качестве стартовой комбинированной терапии с метформином: гастрит (часто), артралгия[1] (нечасто), миалгия (нечасто) и эректильная дисфункция (нечасто).

В качестве дополнения к метформину и производным сульфонилмочевины: головокружение (часто), утомляемость (часто) и метеоризм (часто).

[1] Во время постмаркетингового наблюдения отмечались случаи артралгии (см. раздел 4.4).

Гипогликемия

При оценке гипогликемии как нежелательного явления оценивались все сообщения о гипогликемии; сопутствующее измерение концентрации глюкозы не требовалось. Частота зарегистрированной гипогликемии при применении саксаглиптина в дозе 5 мг по сравнению с плацебо в дополнение к метформину составила 5,8 % по сравнению с 5 %. Частота зарегистрированной гипогликемии составила 3,4 % у ранее не леченных пациентов, получавших саксаглиптин в дозе 5 мг и метформин, и 4,0 % у пациентов, получавших только метформин. При назначении саксаглиптина в дополнение к инсулину (с метформином или без него) общая частота зарегистрированных случаев гипогликемии составила 18,4 % для саксаглиптина в дозе 5 мг и 19,9 % для плацебо.

При применении саксаглиптина в дополнение к терапии метформином и производным сульфонилмочевины общая частота зарегистрированных случаев гипогликемии составила 10,1 % для саксаглиптина в дозе 5 мг и 6,3 % для плацебо.

Лабораторные и инструментальные данные

В клинических исследованиях частота нежелательных явлений, представленных изменениями лабораторных параметров, была аналогичной у пациентов, получавших саксаглиптин в дозе 5 мг, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Наблюдалось небольшое снижение абсолютного количества лимфоцитов. В объединенном анализе плацебо-контролируемых исследований наблюдалось среднее снижение исходного среднего абсолютного количества лимфоцитов (приблизительно 2200 клеток/мкл) приблизительно на 100 клеток/мкл по сравнению с группой плацебо. Среднее абсолютное количество лимфоцитов оставалось стабильным при ежедневном приеме препарата продолжительностью до 102 недель. Снижение количества лимфоцитов не было сопряжено с клинически значимыми нежелательными реакциями. Клиническая значимость снижения количества лимфоцитов по сравнению с группой плацебо неизвестна.

Метформин

Данные клинических исследований и постмаркетинговые данные

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.12.2023 № 27177
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

В таблице 3 представлены нежелательные реакции с распределением по СОК и по категориям частоты. Категории частоты основаны на информации, имеющейся в краткой характеристике лекарственного средства метформин в Европейском Союзе.

Таблица 3. Частота нежелательных реакций на метформин, выявленных в ходе клинических исследований и пострегистрационного применения

СОК Нежелательная реакция	**Частота нежелательных реакций**
Нарушения метаболизма и питания	
Снижение концентрации в сыворотке крови/дефицит витамина B_{12}	Часто
Лактатацидоз	Очень редко
Нарушения со стороны нервной системы	
Металлический привкус во рту	Часто
Желудочно-кишечные нарушения	
Желудочно-кишечные симптомы[1]	Очень часто
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	
Нарушения функции печени, гепатит	Очень редко
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Крапивница, эритема, кожный зуд	Очень редко

[1] Желудочно-кишечные симптомы, такие как тошнота, рвота, диарея, боль в животе и потеря аппетита, чаще всего возникают в начале терапии и в большинстве случаев разрешаются спонтанно.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Тел.: +7 800 550 99 03

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.12.2023 № 27177
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: https://roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Саксаглиптин

При длительном приеме препарата в дозах, до 80 раз превышающих рекомендованные, симптомов интоксикации не описано.

В случае передозировки следует применять симптоматическую терапию. Саксаглиптин и его основной метаболит выводятся из организма при помощи гемодиализа (скорость выведения – 23 % дозы за 4 часа).

Метформин

Зарегистрированы случаи передозировки метформина, в том числе прием более 50 г. Примерно в 10 % случаев развивалась гипогликемия, но ее причинная связь с метформином не установлена. В 32 % случаев передозировки метформина у пациентов наблюдался лактатацидоз. Метформин выводится при диализе, при этом клиренс достигает 170 мл/мин.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства для лечения сахарного диабета; гипогликемические средства, кроме инсулинов; комбинации пероральных гипогликемических средств.

Код АТХ: A10BD10

Механизм действия

Препарат Комбоглиз Пролонг объединяет два гипогликемических препарата с дополняющими механизмами действия для улучшения гликемического контроля у пациентов с СД2: саксаглиптин, ингибитор ДПП-4, и метформин, представитель класса бигуанидов.

Саксаглиптин

В ответ на прием пищи из тонкой кишки в кровоток высвобождаются гормоны-инкретины, такие как глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулинотропный полипептид (ГИП). Эти гормоны способствуют высвобождению инсулина из бета-клеток поджелудочной железы, зависящего от концентрации глюкозы в крови, но инактивируются ферментом ДПП-4 в течение нескольких минут. ГПП-1 также понижает секрецию глюкагона в альфа-клетках поджелудочной железы, уменьшая продукцию глюкозы в

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.12.2023 № 27177
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

печени. У пациентов с СД2 концентрация ГПП-1 понижена, но сохраняется ответ инсулина на ГПП-1. Саксаглиптин, являясь конкурентным ингибитором ДПП-4, уменьшает инактивацию гормонов-инкретинов, тем самым, повышая их концентрации в кровотоке и приводя к уменьшению концентрации глюкозы натощак и после еды.

Метформин

Метформин является гипогликемическим препаратом, который улучшает толерантность к глюкозе у пациентов с СД2, понижая базальные и постпрандиальные концентрации глюкозы. Метформин уменьшает продукцию глюкозы печенью, понижает всасывание глюкозы в кишечнике и повышает чувствительность к инсулину, увеличивая периферическое поглощение и утилизацию глюкозы. В отличие от препаратов сульфонилмочевины, метформин не вызывает гипогликемию у пациентов с СД2 или здоровых людей (кроме особых ситуаций, см. раздел 4.4), и гиперинсулинемию. Во время терапии метформином секреция инсулина остается без изменений, хотя концентрации инсулина натощак и в ответ на прием пищи в течение дня могут понижаться.

Клиническая эффективность и безопасность

Саксаглиптин

В двойных слепых рандомизированных контролируемых клинических исследованиях терапию саксаглиптином получали более 17000 пациентов с СД2.

Сердечно-сосудистые исходы

В исследовании SAVOR (Оценка сердечно-сосудистых исходов у пациентов с сахарным диабетом, принимающих саксаглиптин) были изучены сердечно-сосудистые исходы у 16492 пациентов с СД2 (12959 пациентов с подтвержденными сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), 3533 пациента с множественными факторами риска сердечно-сосудистых осложнений) и значениями 6,5 % ≤ HbA1c < 12 %. Пациенты были рандомизированы в две группы для приема саксаглиптина (8280 пациентов) или плацебо (8212 пациентов) в дополнение к стандартной для каждого региона терапии, направленной на контроль гликированного гемоглобина и факторов сердечно-сосудистого риска.

Было показано, что саксаглиптин не увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений (таких как смерть от ССЗ, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный ишемический инсульт) по сравнению с плацебо при добавлении к стандартной базовой терапии (относительный риск (ОР) 1,00; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,89, 1,12).

Также было показано, что добавление саксаглиптина к базовой терапии не увеличивает риск комбинированной конечной точки, включавшей в себя смерть от ССЗ, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный ишемический инсульт, госпитализацию по поводу

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.12.2023 № 27177
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

хронической сердечной недостаточности, нестабильной стенокардии или реваскуляризации коронарных артерий по сравнению с плацебо (ОР 1,02; 95 % ДИ 0,94, 1,11). Общая смертность была сопоставимой в группах саксаглиптина и плацебо (ОР 1,11; 95 % ДИ 0,96, 1,27).

В исследовании было отмечено увеличение частоты госпитализации по поводу хронической сердечной недостаточности в группе саксаглиптина (3,5 %, 289 пациентов) по сравнению с группой плацебо (2,8 %, 228 пациентов) с номинальной статистической значимостью (то есть без выполнения поправки для множественных конечных точек) (ОР 1,27; 95 % ДИ 1,07, 1,51; p = 0,007). У пациентов с хронической сердечной недостаточностью или почечной недостаточностью, получавших саксаглиптин, не было отмечено более высокой частоты первичной конечной точки, вторичной конечной точки и общей смертности по сравнению с группой плацебо.

В группе саксаглиптина динамика значения HbA1c была достоверно более выраженной, а процент пациентов, достигших целевого значения HbA1c, был выше, чем в группе плацебо. При этом интенсификация гипогликемической терапии или добавление инсулина в группе саксаглиптина потребовались значительно меньшему количеству пациентов, чем в группе плацебо.

5.2. Фармакокинетические свойства

Саксаглиптин

Фармакокинетика саксаглиптина и его активного метаболита, 5-гидрокси-саксаглиптина, аналогична у здоровых добровольцев и у пациентов с СД2. Значения C_{max} и AUC саксаглиптина и его активного метаболита в плазме пропорционально увеличивались в диапазоне доз от 2,5 мг до 400 мг. После однократного приема саксаглиптина внутрь в дозе 5 мг здоровыми добровольцами средние значения AUC саксаглиптина и его основного метаболита составили 78 нг×ч/мл и 214 нг×ч/мл, а значения C_{max} в плазме – 24 нг/мл и 47 нг/мл, соответственно. Средняя вариабельность AUC и C_{max} саксаглиптина и его активного метаболита была менее 25 %.

При повторном применении препарата один раз в сутки в любой дозировке не наблюдается заметной кумуляции саксаглиптина или его активного метаболита. Не наблюдается зависимости клиренса саксаглиптина и его активного метаболита от дозы и времени при применении в течение 14 дней один раз в сутки в дозах от 2,5 мг до 400 мг саксаглиптина.

Метформин

C_{max} метформина модифицированного высвобождения достигается, в среднем, за 7 часов. Степень абсорбции метформина из таблеток с модифицированным высвобождением

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.12.2023 № 27177
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

увеличивается примерно на 50 % при приеме во время еды. В равновесном состоянии AUC и C_{max} метформина модифицированного высвобождения увеличивались непропорционально дозе в диапазоне доз от 500 до 2000 мг. После повторного приема метформина модифицированного высвобождения он не накапливался в плазме. Метформин выделяется в неизмененном виде почками и не подвергается метаболизму в печени.

Абсорбция

Саксаглиптин

После приема внутрь всасывается не менее 75 % принятой дозы саксаглиптина. Прием пищи не оказывал существенного влияния на фармакокинетику саксаглиптина у здоровых добровольцев. Прием пищи с высоким содержанием жиров не оказывал влияния на C_{max} саксаглиптина, тогда как AUC увеличивалась на 27 % по сравнению с приемом натощак. Время достижения C_{max} (T_{max}) для саксаглиптина увеличивалось приблизительно на 0,5 часа при приеме препарата вместе с пищей по сравнению с приемом натощак. Однако, эти изменения не являются клинически значимыми.

Метформин

После однократного приема внутрь метформина модифицированного высвобождения C_{max} достигается, в среднем, через 7 часов, в диапазоне от 4 до 8 часов. AUC и C_{max} метформина модифицированного высвобождения увеличивались непропорционально дозе при его приеме один раз в сутки в диапазоне доз от 500 до 2000 мг. Максимальные концентрации препарата в плазме крови составляют 0,6, 1,1, 1,4 и 1,8 мкг/мл при приеме доз 500, 1000, 1500 и 2000 мг один раз в сутки, соответственно. Хотя степень абсорбции (измеряемая по AUC) метформина из таблеток метформина модифицированного высвобождения увеличивается примерно на 50 % при приеме во время еды, прием пищи не влиял на C_{max} и T_{max} метформина. Пища с низким и высоким содержанием жиров оказывала одинаковое влияние на параметры фармакокинетики метформина модифицированного высвобождения.

Распределение

Саксаглиптин

Связывание саксаглиптина и его основного метаболита с белками сыворотки крови незначительно, поэтому можно предположить, что распределение саксаглиптина при изменениях белкового состава сыворотки крови, отмечающихся при печеночной или почечной недостаточности, не будет подвержено значительным изменениям.

Метформин

Не проводились исследования распределения метформина модифицированного высвобождения, однако кажущийся объем распределения метформина после однократного

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.12.2023 № 27177
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

приема внутрь таблеток метформина немедленного высвобождения в дозе 850 мг, в среднем, составил 654±358 л. Метформин в незначительной степени связывается с белками плазмы крови.

Биотрансформация

Саксаглиптин

Саксаглиптин метаболизируется, главным образом, при участии изоферментов цитохрома Р450 3А4/5 (CYP3A4/5) с образованием активного основного метаболита, ингибирующее действие которого в отношении ДПП-4 выражено в 2 раза слабее, чем у саксаглиптина.

Метформин

Исследования с однократным внутривенным введением препарата здоровым добровольцам показывают, что метформин выводится в неизмененном виде почками, не подвергается метаболизму в печени (у людей не выявлены метаболиты) и не выводится через кишечник.

Элиминация

Саксаглиптин

Саксаглиптин выводится почками и через кишечник. После однократного приема 50 мг меченного ^{14}C саксаглиптина 24 % дозы выводились почками в виде неизмененного саксаглиптина и 36 % – в виде основного метаболита саксаглиптина. Общая радиоактивность, обнаруженная в моче, соответствовала 75 % принятой дозы препарата. Средний почечный клиренс саксаглиптина составил около 230 мл/мин, среднее значение клубочковой фильтрации – примерно 120 мл/мин. Для основного метаболита почечный клиренс был сопоставим со средними значениями клубочковой фильтрации. Около 22 % общей радиоактивности было обнаружено в фекалиях.

Метформин

Почечный клиренс примерно в 3,5 раза выше клиренса креатинина (КК), что указывает на то, что канальцевая секреция является основным путем выведения метформина. После приема внутрь примерно 90 % абсорбированного препарата выводится почками в течение первых 24 часов, при этом период полувыведения из плазмы равен примерно 6,2 часа. В крови период полувыведения составляет примерно 17,6 часов, следовательно, эритроцитарная масса может быть частью распределения.

Нарушение функции почек

Саксаглиптин

В исследовании фармакокинетических параметров саксаглиптина в дозе 10 мг у пациентов с хроническим нарушением функции почек различной степени тяжести и пациентов с нормальной функцией почек было показано, что степень тяжести нарушения функции

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.12.2023 № 27177
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

почек не влияет на C_{max} саксаглиптина и его основного метаболита.

У пациентов с нарушением функции почек легкой степени тяжести (рСКФ ≥ 45 мл/мин/1,73 м^2) значения AUC саксаглиптина и его основного метаболита были в 1,2 и 1,7 раза выше, чем аналогичные параметры у пациентов с нормальной функцией почек.

У пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести (рСКФ 30-45 мл/мин/1,73 м^2), тяжелым нарушением функции почек (рСКФ 15-30 мл/мин/1,73 м^2), терминальной стадией почечной недостаточности на гемодиализе значения AUC для саксаглиптина и его активных метаболитов были в 2 раза выше, чем значение AUC у пациентов с нормальной функцией почек.

Саксаглиптин выводится при гемодиализе.

Метформин

У пациентов с нарушением функции почек (по результатам измерений КК) период полувыведения метформина из плазмы и крови удлиняется, и почечный клиренс снижается пропорционально уменьшению КК.

Нарушение функции печени

Саксаглиптин

У пациентов с нарушением функции печени легкой, средней и тяжелой степени не было выявлено клинически значимых изменений параметров фармакокинетики саксаглиптина, поэтому коррекция дозы для таких пациентов не требуется.

Метформин

Не проводились фармакокинетические исследования метформина у пациентов с нарушением функции печени.

Лица пожилого возраста

Саксаглиптин

Не требуется коррекция дозы на основании только возрастных параметров. У пожилых (65-80 лет) имеется повышение геометрического среднего значения C_{max} саксаглиптина на 23 % и AUC на 59 % по сравнению с молодыми (18-40 лет). Выявляемые различия в фармакокинетике активных метаболитов саксаглиптина соответствуют различиям в фармакокинетике саксаглиптина в этих возрастных группах. На различие фармакокинетических параметров между пожилыми и молодыми влияют множественные факторы, которые включают в себя снижение почечной функции и метаболического потенциала с повышением возраста.

Метформин

Ограниченные данные контролируемых исследований фармакокинетики метформина у здоровых пожилых добровольцев позволяют предположить, что общий плазменный

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.12.2023 № 27177
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

клиренс метформина понижается, период полувыведения увеличивается, а C_{max} повышается по сравнению со значениями этих параметров у здоровых молодых добровольцев. По этим данным, изменение в параметрах фармакокинетики метформина с увеличением возраста, в основном, обусловлено изменением функции почек.

Не следует назначать препарат Комбоглиз Пролонг пациентам старше 80 лет, кроме случаев, когда по результатам измерения КК подтверждена нормальная функция почек.

Дети

Саксаглиптин

Не проводились исследования фармакокинетики саксаглиптина у детей.

Метформин

Не проводилось исследований фармакокинетики метформина модифицированного высвобождения у детей.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Комбоглиз Пролонг, 1000 мг + 2,5 мг, таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой

Ядро таблетки

Кармеллоза натрия

Гипромеллоза 2208

Магния стеарат

Первый слой оболочечного покрытия (защитный)

Опадрай II белый:

Спирт поливиниловый частично гидролизованный

Титана диоксид

Макрогол 3350

Тальк

1 М раствор хлористоводородной кислоты

Второй слой оболочечного покрытия (активный)

Опадрай II белый

1 М раствор хлористоводородной кислоты

Пленочная оболочка (третий слой оболочечного покрытия (цветной))

Опадрай II жёлтый:

Спирт поливиниловый частично гидролизованный

Титана диоксид

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.12.2023 № 27177
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Макрогол 3350

Тальк

Краситель оксид железа жёлтый

1 М раствор хлористоводородной кислоты

Чернила для нанесения надписи

Чернила Опакод синий:

Индигокармина алюминиевый лак

Шеллак ~45 % (20 % этерифицированный) в этаноле

Бутанол

Пропиленгликоль

Изопропанол

28 % раствор аммония гидроксида

Комбоглиз Пролонг, 500 мг + 5 мг, таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой

Ядро таблетки

Кармеллоза натрия

Гипромеллоза 2208

Гипромеллоза 2910

Целлюлоза микрокристаллическая

Магния стеарат

Первый слой оболочечного покрытия (защитный)

Опадрай II белый:

Спирт поливиниловый частично гидролизованный

Титана диоксид

Макрогол 3350

Тальк

1 М раствор хлористоводородной кислоты

Второй слой оболочечного покрытия (активный)

Опадрай II белый

1 М раствор хлористоводородной кислоты

Пленочная оболочка (третий слой оболочечного покрытия (цветной))

Опадрай II желтовато-коричневый:

Спирт поливиниловый частично гидролизованный

Макрогол 3350

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.12.2023 № 27177
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Титана диоксид

Тальк

Краситель оксид железа жёлтый

Краситель оксид железа красный

1 М раствор хлористоводородной кислоты

Чернила для нанесения надписи

Чернила Опакод синий:

Индигокармина алюминиевый лак

Шеллак ~45 % (20 % этерифицированный) в этаноле

Бутанол

Пропиленгликоль

Изопропанол

28 % раствор аммония гидроксида

Комбоглиз Пролонг, 1000 мг + 5 мг, таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой

Ядро таблетки

Кармеллоза натрия

Гипромеллоза 2208

Магния стеарат

Первый слой оболочечного покрытия (защитный)

Опадрай II белый:

Спирт поливиниловый частично гидролизованный

Титана диоксид

Макрогол 3350

Тальк

1 М раствор хлористоводородной кислоты

Второй слой оболочечного покрытия (активный)

Опадрай II белый

1 М раствор хлористоводородной кислоты

Пленочная оболочка (третий слой оболочечного покрытия (цветной))

Опадрай II розовый:

Спирт поливиниловый частично гидролизованный

Титана диоксид

Макрогол 3350

Тальк

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.12.2023 № 27177
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Краситель оксид железа красный

1 М раствор хлористоводородной кислоты

Чернила для нанесения надписи

Чернила Опакод синий:

Индигокармина алюминиевый лак

Шеллак ~45 % (20 % этерифицированный) в этаноле

Бутанол

Пропиленгликоль

Изопропанол

28 % раствор аммония гидроксида.

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 30 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Комбоглиз Пролонг, 1000 мг + 2,5 мг, таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой

По 7 таблеток в перфорированный блистер из фольги алюминиевой; по 4 или по 8 перфорированных блистеров с инструкцией по применению в картонную пачку с контролем первого вскрытия.

Комбоглиз Пролонг, 500 мг + 5 мг, таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой

По 7 таблеток в перфорированный блистер из фольги алюминиевой; по 4 перфорированных блистера с инструкцией по применению в картонную пачку с контролем первого вскрытия.

Комбоглиз Пролонг, 1000 мг + 5 мг, таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой

По 7 таблеток в перфорированный блистер из фольги алюминиевой; по 4 перфорированных

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.12.2023 № 27177
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

блистера с инструкцией по применению в картонную пачку с контролем первого вскрытия.

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

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Великобритания

АстраЗенека ЮК Лимитед, 1 Френсис Крик Авеню, Кембридж Биомедикал Кампус, Кембридж, Великобритания CB2 0AA / AstraZeneca UK Limited, 1 Francis Crick Avenue, Cambridge Biomedical Campus, Cambridge, United Kingdom CB2 0AA

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО АстраЗенека Фармасьютикалз

123112, г. Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д. 21, стр. 1, этаж 30, комнаты 13 и 14

Тел.: +7 (495) 7995699

Факс: +7 (495) 7995698

Электронная почта: Safety.Russia@astrazeneca.com

ProductQuality.ru@astrazeneca.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10 августа 2023 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.12.2023 № 27177
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Общая характеристика лекарственного препарата Комбоглиз Пролонг доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет»:

http://eec.eaeunion.org