

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО  
ПРЕПАРАТА  
**Комбоглиз Пролонг®**

**Регистрационный номер:** ЛП-002068

**Торговое наименование:** Комбоглиз Пролонг®

**Группировочное наименование:** метформин + саксаглиптин

**Лекарственная форма:** таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой

**Состав**

**Одна таблетка с модифицированным высвобождением, покрытая пленочной оболочкой 1000 мг + 2,5 мг содержит:**

Действующие вещества: метформина гидрохлорид 1000 мг + саксаглиптин 2,5 мг

Ядро таблетки: метформина гидрохлорид в смеси с 0,5 % магния стеарата 1005,0 мг (1000,0 мг метформина гидрохлорида + 5,0 мг магния стеарата), кармеллоза натрия 50,0 мг, гипромеллоза 2208 393,0 мг, магния стеарат 2,0 мг; *первый слой оболочечного покрытия (защитный):* Опадрай II белый (% м/м) 130,5 мг [спирт поливиниловый частично гидролизованный 40,00 %, титана диоксид 25,00 %, макрогол 3350 20,20 %, тальк 14,80 %], 1 М раствор хлористоводородной кислоты до pH 2,0±0,3\*; *второй слой оболочечного покрытия (активный):* саксаглиптин 2,5 мг, Опадрай II белый 20,0 мг, 1 М раствор хлористоводородной кислоты до pH 2,0±0,3\*; *пленочная оболочка (третий слой оболочечного покрытия (цветной)):* Опадрай II жёлтый (% м/м) 48,0 мг [спирт поливиниловый частично гидролизованный 40,00 %, титана диоксид 24,25 %, макрогол 3350 20,20 %, тальк 14,80 %, краситель оксид железа жёлтый 0,75 %], 1 М раствор хлористоводородной кислоты до pH 2,0±0,3\*, *чернила для нанесения надписи:* чернила Опакод синий\*\* (% м/м) 0,03 мг [индигокармина алюминиевый лак 16,00 %, шеллак ~45 % (20 % этерифицированный) в этаноле 55,40 %, бутанол 15,00 %, пропиленгликоль 10,50 %, изопропанол 3,00 %, 28 % раствор аммония гидроксида 0,10 %].

**Одна таблетка с модифицированным высвобождением, покрытая пленочной оболочкой 500 мг + 5 мг содержит:**

Действующие вещества: метформина гидрохлорид 500 мг + саксаглиптин 5 мг

Ядро таблетки: метформина гидрохлорид в смеси с 0,5 % магния стеарата 502,5 мг (500,0 мг метформина гидрохлорида + 2,5 мг магния стеарата), кармеллоза натрия 50,0 мг, гипромеллоза 2208 358,0 мг, гипромеллоза 2910 10,0 мг, целлюлоза

микрористаллическая 102,0 мг, магния стеарат 1,0 мг; *первый слой оболочечного покрытия (защитный)*: Опадрай II белый (% м/м) 99,0 мг [спирт поливиниловый частично гидролизованный 40,00 %, титана диоксид 25,00 %, макрогол 3350 20,20 %, тальк 14,80 %], 1 М раствор хлористоводородной кислоты до pH  $2,0\pm 0,3^*$ ; *второй слой оболочечного покрытия (активный)*: саксаглиптин 5,0 мг, Опадрай II белый 20,0 мг, 1 М раствор хлористоводородной кислоты до pH  $2,0\pm 0,3^*$ ; *пленочная оболочка (третий слой оболочечного покрытия (цветной))*: Опадрай II желтовато-коричневый (% м/м) 33,0 мг [спирт поливиниловый частично гидролизованный 40,00 %, макрогол 3350 20,20 %, титана диоксид 19,58 %, тальк 14,80 %, краситель оксид железа жёлтый 5,00 % и краситель оксид железа красный 0,42 %], 1 М раствор хлористоводородной кислоты до pH  $2,0\pm 0,3^*$ ; *чернила для нанесения надписи*: чернила Опакод синий\*\* (% м/м) 0,03 мг [индигокармина алюминиевый лак 16,00 %, шеллак ~45 % (20 % этерифицированный) в этаноле 55,40 %, бутанол 15,00 %, пропиленгликоль 10,50 %, изопропанол 3,00 %, 28 % раствор аммония гидроксида 0,10 %].

**Одна таблетка с модифицированным высвобождением, покрытая пленочной оболочкой 1000 мг + 5 мг содержит:**

Действующие вещества: метформина гидрохлорид 1000 мг + саксаглиптин 5 мг

*Ядро таблетки*: метформина гидрохлорид в смеси с 0,5 % магния стеарата 1005,0 мг (1000,0 мг метформина гидрохлорида + 5,0 мг магния стеарата), кармеллоза натрия 50,0 мг, гипромеллоза 2208 393,0 мг, магния стеарат 2,0 мг; *первый слой оболочечного покрытия (защитный)*: Опадрай II белый (% м/м) 130,5 мг [спирт поливиниловый частично гидролизованный 40,00 %, титана диоксид 25,00 %, макрогол 3350 20,20 %, тальк 14,80 %], 1 М раствор хлористоводородной кислоты до pH  $2,0\pm 0,3^*$ ; *второй слой оболочечного покрытия (активный)*: саксаглиптин 5,0 мг, Опадрай II белый 20,0 мг, 1 М раствор хлористоводородной кислоты до pH  $2,0\pm 0,3^*$ ; *пленочная оболочка (третий слой оболочечного покрытия (цветной))*: Опадрай II розовый (% м/м) 48,0 мг [спирт поливиниловый частично гидролизованный 40,00 %, титана диоксид 24,25 %, макрогол 3350 20,20 %, тальк 14,80 %, краситель оксид железа красный 0,75 %], 1 М раствор хлористоводородной кислоты до pH  $2,0\pm 0,3^*$ ; *чернила для нанесения надписи*: чернила Опакод синий\*\* (% м/м) 0,03 мг [индигокармина алюминиевый лак 16,00 %, шеллак ~45 % (20 % этерифицированный) в этаноле 55,40 %, бутанол 15,00 %, пропиленгликоль 10,50 %, изопропанол 3,00 %, 28 % раствор аммония гидроксида 0,10 %].

\*В случае необходимости для доведения pH может использоваться 1 М раствор натрия гидроксида.

\*\*При необходимости спирт изопропанол добавляют к чернилам во время процесса

нанесения надписи. Следовые количества индигокармина алюминиевого лака и шеллака остаются на таблетках при нанесении надписи. Растворители, входящие в состав чернил, удаляются в процессе производства во время высушивания.

## **Описание**

### Таблетки 1000 мг + 2,5 мг:

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

### Таблетки 500 мг + 5 мг:

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

### Таблетки 1000 мг + 5 мг:

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

**Фармакотерапевтическая группа:** гипогликемическое средство для перорального применения комбинированное (дипептидилпептидазы 4 ингибитор + бигуанид).

**Код АТХ:** A10BD10

## **Фармакологические свойства**

### **Фармакодинамика**

#### *Механизм действия*

Комбоглиз Пролонг® объединяет два гипогликемических препарата с дополняющими механизмами действия для улучшения гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2): саксаглиптин, ингибитор дипептидилпептидазы 4 (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 инсулилотропный 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 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. разделы «С осторожностью» и «Особые указания»), 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  $6,5\% \leq \text{HbA1c} < 12\%$ . 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 гликозилированного 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 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.

## **Фармакокинетика**

### *Саксаглиптин*

Фармакокинетика саксаглиптина и его активного метаболита, 5-гидрокси-саксаглиптина, аналогична у здоровых добровольцев и у пациентов с СД2. Значения максимальной концентрации ( $C_{max}$ ) и площадь под кривой «концентрация-время» (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 модифицированного высвобождения увеличивается примерно на 50% при приеме во время еды. В равновесном состоянии AUC и  $C_{\max}$  метформина модифицированного высвобождения увеличивались непропорционально дозировке в диапазоне доз от 500 до 2000 мг. После повторного приема метформин модифицированного высвобождения не накапливался в плазме. Метформин выделяется в неизменном виде почками и не подвергается метаболизму в печени.

### ***Всасывание***

#### *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 ч 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 дозировке 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 приема внутрь таблеток метформина немедленного высвобождения в дозе 850 мг, в среднем, составил  $654 \pm 358$  л. Метформин в незначительной степени связывается с белками плазмы крови.

### **Метаболизм**

#### *Саксаглиптин*

Саксаглиптин метаболизируется главным образом при участии изоферментов цитохрома P450 3A4/5 (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 неизменном виде почками, не подвергается метаболизму в печени (у людей не выявлены метаболиты) и не выводится через кишечник.

### **Выведение**

#### *Саксаглиптин*

Саксаглиптин выводится почками и через кишечник. После однократного приема дозы 50 мг меченного  $^{14}\text{C}$ -саксаглиптина 24% дозы выводились почками в виде неизменного 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.

### **Фармакокинетика в особых клинических ситуациях**

#### Почечная недостаточность

Не рекомендуется применять Комбоглиз Пролонг® у пациентов с почечной недостаточностью (см. раздел «Противопоказания»).

#### *Саксаглиптин*

У пациентов с легкой степенью почечной недостаточности значения AUC саксаглиптина и его активного метаболита были на 20% и 70% (соответственно) выше, чем значения AUC у пациентов с нормальной функцией почек. Так как такое повышение значения не считается клинически значимым, не рекомендуется корректировать дозу саксаглиптина у пациентов с легкой степенью почечной недостаточности.

#### *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.

#### Печеночная недостаточность

#### *Саксаглиптин*

У пациентов с легким, умеренным и тяжелым нарушением функции печени не было выявлено клинически значимых изменений параметров фармакокинетики саксаглиптина, поэтому коррекции дозы для таких пациентов не требуется.

#### *Метформин*

Не проводились фармакокинетические исследования метформина у пациентов с печеночной недостаточностью.

#### Пожилые пациенты

#### *Саксаглиптин*

У пациентов 65-80 лет не было выявлено клинически значимых различий параметров фармакокинетики саксаглиптина по сравнению с пациентами более молодого возраста (18-40 лет), поэтому коррекции дозы у пожилых пациентов не требуется. Однако, следует учитывать, что у этой категории пациентов более вероятно снижение функции почек (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

#### *Метформин*

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

### **Показания к применению**

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

- монотерапии;
- добавления к терапии препаратами инсулина, производными сульфонилмочевины.

### **Противопоказания**

- Повышенная индивидуальная чувствительность к любому компоненту препарата;
- Серьезные реакции повышенной чувствительности (анафилаксия или ангионевротический отек) к ингибиторам ДПП-4;
- Сахарный диабет 1 типа (применение не изучено);
- Врожденные непереносимость галактозы, лактазная недостаточность и глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- Беременность, грудное вскармливание;
- Возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не изучены);
- Нарушения функции почек (сывороточный креатинин  $\geq 1,5$  мг/дл [мужчины],  $\geq 1,4$  мг/дл [женщины] или снижен клиренс креатинина), в том числе обусловленные острой сердечно-сосудистой недостаточностью (шоком), острым инфарктом миокарда и септицемией;
- Острые заболевания, при которых имеется риск развития нарушения функции почек: дегидратация (при рвоте, диарее), лихорадка, тяжелые инфекционные заболевания, состояния гипоксии (шок, сепсис, инфекции мочевыделительной системы, бронхо-легочные заболевания);
- Острый или хронический метаболический ацидоз, включая диабетический кетоацидоз, с комой или без комы;
- Клинически выраженные проявления острых и хронических заболеваний, которые могут привести к развитию тканевой гипоксии (дыхательная недостаточность,

- сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда);
- Серьезные хирургические операции и травмы (когда показано проведение инсулинотерапии);
  - Нарушения функции печени;
  - Хронический алкоголизм и острое отравление этанолом;
  - Лактоацидоз (в т.ч. в анамнезе);
  - Период не менее 48 ч до и в течение 48 ч после проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований с введением йодсодержащих контрастных средств;
  - Соблюдение гипокалорийной диеты (<1000 ккал/сут).

### **С осторожностью**

У лиц в возрасте старше 60 лет, выполняющих тяжелую физическую работу (повышенная опасность развития лактоацидоза); у пациентов с панкреатитом в анамнезе (связь между приемом препарата и повышенным риском развития панкреатита не установлена); у пациентов с сердечной недостаточностью в анамнезе; у пациентов с почечной недостаточностью средней и тяжелой степени в анамнезе.

### **Применение в период беременности и грудного вскармливания**

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

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

### **Способ применения и дозы**

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

Дозу следует подбирать индивидуально.

Обычно при терапии комбинированным препаратом, содержащим саксаглиптин и метформин, доза саксаглиптина составляет 5 мг один раз в сутки. Рекомендуемой начальной дозой метформина модифицированного высвобождения является 500 мг один раз в сутки, ее можно повысить до 2000 мг один раз в сутки, что обеспечивается приемом 2 таблеток 1000 мг + 2,5 мг, принятых 1 раз в сутки. Дозу метформина повышают постепенно, чтобы уменьшить риск побочных эффектов со стороны желудочно-

кишечного тракта. 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 СД2 следует с осторожностью и при соответствующем контроле концентрации глюкозы в крови.

#### ***Комбинированная терапия с препаратами инсулина или препаратами, повышающими секрецию инсулина (производными сульфонилмочевины)***

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.

#### ***Совместное применение с мощными ингибиторами изоферментов СYP3A4/5***

При совместном применении с мощными ингибиторами изоферментов СYP3A4/5 (например, кетоконазол, атазанавир, кларитромицин, индинавир, итраконазол, нефазодон, нелфинавир, ритонавир, саквинавир и телитромицин) доза саксаглиптина должна составлять 2,5 мг один раз в сутки.

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

#### ***Применение у особых групп пациентов***

##### ***Пациенты пожилого возраста***

Так как саксаглиптин и метформин частично выводятся почками, а у пожилых пациентов вероятно снижение функции почек, то следует с осторожностью применять препарат Комбоглиз Пролонг® у пожилых людей.

##### ***Саксаглиптин***

Не отмечено различий в безопасности или эффективности препарата у пациентов в возрасте  $\geq 65$  лет,  $\geq 75$  лет и пациентов молодого возраста.

##### ***Метформин***

Контролируемые клинические исследования метформина не включали достаточного количества пожилых пациентов для определения различий в ответе на терапию по сравнению с пациентами молодого возраста, хотя клинический опыт не установил различий в ответе у пожилых и пациентов молодого возраста. Как известно, метформин в значительной степени выводится почками, и поэтому существует риск развития серьезных

нежелательных явлений у пациентов с почечной недостаточностью. Препарат Комбоглиз Пролонг® следует назначать только пациентам с нормальной функцией почек. Начальные и поддерживающие дозы метформина должны назначаться пациентам пожилого возраста с учетом возможного снижения функции почек. Любая коррекция дозы должна проводиться после внимательной оценки функции почек.

### Дети

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

## **Побочное действие**

### ***Нежелательные реакции в исследованиях контроля гликемии при применении саксаглиптина в монотерапии и при добавлении к другим препаратам***

#### *Саксаглиптин*

В Таблице 1 представлены нежелательные явления, отмеченные в ходе клинических исследований (вне зависимости от оценки исследователем причинной связи) у  $\geq 5\%$  пациентов, получавших саксаглиптин 5 мг, и с большей частотой, чем в группе плацебо, по данным объединенного анализа 24-недельных исследований.

**Таблица 1. Нежелательные явления**

	Количество (%) пациентов	
	Саксаглиптин 5 мг N=882	Плацебо N=799
Инфекции верхних дыхательных путей	68 (7,7)	61 (7,6)
Инфекции мочевыводящих путей	60 (6,8)	49 (6,1)
Головная боль	57 (6,5)	47 (5,9)

5 плацебоконтролируемых исследований, включенных в этот анализ, представляют собой два исследования монотерапии и по одному исследованию комбинированной терапии с добавлением саксаглиптина к метформину, тиазолидиндионам или глибенкламиду.

У пациентов, принимавших саксаглиптин в дозе 2,5 мг, головная боль (6,5%) была единственным нежелательным явлением, отмеченным с частотой  $\geq 5\%$  и развивавшимся чаще, чем в группе плацебо.

По данным этого же объединенного анализа, нежелательные явления, отмеченные у  $\geq 2\%$  пациентов, принимавших саксаглиптин в дозе 2,5 мг или саксаглиптин в дозе 5 мг, и развивавшиеся на  $\geq 1\%$  чаще, чем в группе плацебо, включали синусит (2,9% и 2,6% по сравнению с 1,6%, соответственно), боль в животе (2,4% и 1,7% по сравнению с 0,5%),

гастроэнтерит (1,9% и 2,3% по сравнению с 0,9%) и рвоту (2,2% и 2,3% по сравнению с 1,3%).

Частота развития переломов составила 1,0 и 0,6 на 100 пациенто-лет, соответственно, при приеме саксаглиптина (объединенный анализ доз 2,5 мг, 5 мг и 10 мг) и плацебо. Частота переломов у пациентов, принимавших саксаглиптин, не увеличивалась во времени. Не установлена причинная связь, и доклинические исследования не показали нежелательного влияния саксаглиптина на костную ткань.

В ходе клинической программы наблюдалось развитие тромбоцитопении, соответствующей диагнозу идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура. Связь развития этого явления с приемом саксаглиптина не известна.

В исследовании саксаглиптина в качестве добавления к препаратам инсулина частота развития нежелательных явлений, включая серьезные и приводившие к отмене препарата, была сопоставима в группах саксаглиптина и плацебо, за исключением случаев подтвержденной гипогликемии.

***Нежелательные явления, связанные с совместным приемом саксаглиптина и метформина при лечении пациентов с СД2, ранее не получавших терапии, в исследованиях контроля гликемии***

*Саксаглиптин*

В Таблице 2 представлены нежелательные явления, отмеченные (вне зависимости от оценки исследователем причинной связи) у  $\geq 5\%$  пациентов, участвовавших в дополнительном 24-недельном, с активным контролем исследовании совместного применения саксаглиптина и метформина у пациентов, ранее не получавших терапии.

**Таблица 2. Нежелательные явления**

	Количество (%) пациентов	
	Саксаглиптин 5 мг + метформин* N=320	Метформин* N=328
Головная боль	24 (7,5)	17 (5,2)
Назофарингит	22 (6,9)	13 (4,0)

\* Начальную дозу метформина 500 мг/сутки повышали до максимальной дозировки 2000 мг/сутки.

У пациентов, получавших саксаглиптин дополнительно к терапии метформином или в виде изначальной комбинированной терапии, диарея была единственным желудочно-кишечным нежелательным явлением, которое развилось у  $\geq 5\%$  пациентов в любой группе. Частота развития диареи составила 9,9%, 5,8% и 11,2% в группе саксаглиптина 2,5

мг, саксаглиптина 5 мг и плацебо, соответственно, в исследовании добавления саксаглиптина к метформину; частота развития диареи составила 6,9% и 7,3% в группе комбинированной терапии саксаглиптином 5 мг и метформинном и группе монотерапии метформинном в исследовании изначально комбинированной терапии с метформинном.

### Гипогликемия

#### *Саксаглиптин*

Сведения о гипогликемии как нежелательном явлении были собраны на основе сообщений о гипогликемии; не требовалось сопутствующее измерение концентрации глюкозы. Частота развития гипогликемии при применении саксаглиптина 2,5 мг, саксаглиптина 5 мг и плацебо (все в виде монотерапии) составила 4%, 5,6% и 4,1%, соответственно, и 7,8%, 5,8% и 5%, соответственно, при добавлении метформина. Частота развития гипогликемии составила 3,4% у ранее не получавших лечение пациентов, принимавших саксаглиптин в дозе 5 мг в комбинации с метформинном, и 4% у пациентов на монотерапии метформинном.

В исследовании саксаглиптина в качестве добавления к препаратам инсулина общая частота развития гипогликемии составила 18,4% в группе саксаглиптина 5 мг и 19,9% в группе плацебо, при этом частота подтвержденных эпизодов гипогликемии, сопровождаемых симптомами, составила 5,3% и 3,3%, соответственно. На фоне инсулинотерапии в комбинации с метформинном частота подтвержденных эпизодов гипогликемии, сопровождаемых симптомами, составила 4,8% в группе саксаглиптина и 1,9% в группе плацебо.

В исследовании саксаглиптина в качестве добавления к метформину и производным сульфонилмочевины общая частота развития гипогликемии составила 10,1% у пациентов, получавших саксаглиптин 5 мг, и 6,3% у пациентов, получавших плацебо, частота подтвержденных случаев гипогликемии составила 1,6% и 0%, соответственно.

### Реакции гиперчувствительности

#### *Саксаглиптин*

В ходе анализа пяти объединенных исследований нежелательные явления, связанные с гиперчувствительностью (такие как крапивница и отек лица) отмечены у 1,5%, 1,5% и 0,4% пациентов, получавших саксаглиптин в дозе 2,5 мг, саксаглиптин в дозе 5 мг и плацебо, соответственно. По мнению исследователей, ни одно из этих явлений у пациентов, получавших саксаглиптин, не потребовало госпитализации и не угрожало жизни пациентов. В этом анализе объединенных данных один пациент, получавший саксаглиптин, был исключен из исследования из-за развития генерализованной крапивницы и отека лица.

## Показатели физиологических функций

### *Саксаглиптин*

У пациентов, получавших саксаглиптин в виде монотерапии или в комбинации с метформином, не выявлено клинически значимых изменений показателей физиологических функций.

### **Монотерапия**

#### *Метформин*

В ходе плацебоконтролируемых исследований наиболее частыми нежелательными явлениями, отмеченными у > 5% пациентов, получавших метформин модифицированного высвобождения, и развившимися чаще, чем в плацебо группе, были диарея и тошнота/рвота.

### Нежелательные реакции саксаглиптина в исследовании SAVOR

В исследовании SAVOR 8240 пациентов получали саксаглиптин в дозе 2,5 мг или 5 мг один раз в сутки, а 8173 пациента получали плацебо. Средняя длительность терапии саксаглиптином независимо от перерывов в лечении составила 1,8 лет. У 3698 пациентов (45%) длительность терапии саксаглиптином составила 2-3 года.

Общая частота нежелательных явлений в этом исследовании в группе пациентов, принимавших саксаглиптин (72,5%), была сопоставима с частотой нежелательных явлений в группе плацебо (72,2%). Частота отмены терапии из-за нежелательных явлений была сопоставима у пациентов, принимавших саксаглиптин (4,9%) и плацебо (5%).

В исследовании SAVOR оценивалось влияние саксаглиптина на частоту сердечно-сосудистых осложнений. Было показано, что добавление саксаглиптина к терапии не увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений (таких как сердечно-сосудистая смертность, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный ишемический инсульт) у пациентов с СД2 по сравнению с плацебо (ОР 1,00; 95% ДИ 0,89, 1,12; P < 0,001 для гипотезы сопоставимости саксаглиптина и плацебо).

Частота панкреатита, подтвержденного в соответствии с протоколом исследования, составила 0,3% в группах саксаглиптина и плацебо в популяции всех рандомизированных пациентов.

Частота реакций гиперчувствительности составила 1,1% в группах саксаглиптина и плацебо.

### *Гипогликемия*

Общая частота случаев гипогликемии (отмеченных в дневниках пациентов) в исследовании SAVOR составила 17,1% в группе саксаглиптина и 14,8% в группе плацебо.

Доля пациентов, у которых на фоне терапии возникла тяжелая гипогликемия

(гипогликемия, потребовавшая помощи третьих лиц), была выше в группе саксаглиптина по сравнению с группой плацебо (2,1% и 1,6%, соответственно).

Повышенный риск гипогликемии в целом, а также тяжелой гипогликемии в группе саксаглиптина, главным образом, отмечен у пациентов, получавших препараты сульфонилмочевины, но не у пациентов, получавших инсулин или метформин в качестве базовой терапии.

Повышенный риск гипогликемии в целом, а также тяжелой гипогликемии, главным образом, отмечен у пациентов с исходным значением HbA1c < 7%.

### ***Постмаркетинговое применение***

В ходе постмаркетингового применения саксаглиптина зарегистрированы следующие нежелательные реакции: острый панкреатит, артралгия и реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию, ангионевротический отек, сыпь и крапивницу. За период постмаркетингового наблюдения также были выявлены следующие нежелательные реакции: головокружение, астения (слабость), диспепсия (изжога). Достоверно оценить частоту развития данных явлений невозможно, поскольку сообщения получены спонтанно, от популяции неустановленного размера (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»).

### **Лабораторные исследования**

#### *Абсолютное число лимфоцитов*

##### *Саксаглиптин*

При применении саксаглиптина наблюдалось дозозависимое среднее снижение абсолютного числа лимфоцитов. При анализе объединенных данных пяти 24-недельных, плацебоконтролируемых исследований отмечено среднее снижение примерно на 100 и 120 клеток/мкл абсолютного числа лимфоцитов от исходного среднего числа 2200 клеток/мкл при применении саксаглиптина в дозе 5 мг и 10 мг, соответственно, по сравнению с плацебо. Подобный эффект наблюдался при приеме саксаглиптина в дозе 5 мг в исходной комбинации с метформином по сравнению с монотерапией метформином. Не выявлено различий между терапией саксаглиптином в дозе 2,5 мг и плацебо. Доля пациентов, у которых число лимфоцитов было  $\leq 750$  клеток/мкл, составила 0,5%, 1,5%, 1,4%, и 0,4% в группах терапии саксаглиптином в дозе 2,5 мг, в дозе 5 мг, в дозе 10 мг и плацебо, соответственно. У большинства пациентов при повторном применении саксаглиптина не наблюдалось рецидива, хотя у некоторых пациентов число лимфоцитов повторно снижалось при возобновлении терапии саксаглиптином, что привело к отмене саксаглиптина. Снижение числа лимфоцитов не сопровождалось клиническими проявлениями.



В исследовании SAVOR снижение количества лимфоцитов в группе саксаглиптина отмечено у 0,5% пациентов, в группе плацебо – у 0,4% пациентов.

Причины снижения числа лимфоцитов при терапии саксаглиптином по сравнению с плацебо неизвестны. В случае развития необычной или длительной инфекции необходимо измерить число лимфоцитов. Неизвестно влияние саксаглиптина на число лимфоцитов у пациентов с отклонениями в количестве лимфоцитов (например, вирус иммунодефицита человека).

#### *Тромбоциты*

#### *Саксаглиптин*

Саксаглиптин не оказывал клинически значимого или последовательного влияния на количество тромбоцитов в ходе шести двойных слепых, контролируемых клинических исследований безопасности и эффективности.

#### *Концентрация витамина В<sub>12</sub>*

В контролируемых клинических исследованиях метформина длительностью 29 недель примерно у 7% пациентов наблюдалось снижение в сыворотке крови ранее нормальной концентрации витамина В<sub>12</sub> до субнормальных значений без клинических проявлений. Однако такое снижение очень редко сопровождается развитием анемии и быстро восстанавливается после отмены метформина или дополнительного приема витамина В<sub>12</sub>.

### **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 ч).

#### *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 лактоацидоз. Метформин выводится при диализе, при этом клиренс достигает 170 мл/мин.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия**

### *Саксаглиптин*

Метаболизм саксаглиптина преимущественно опосредован системой изоферментов цитохрома P450 3A4/5 (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. Поэтому не ожидается влияния саксаглиптина на метаболический клиренс препаратов, в метаболизме которых участвуют указанные изоферменты, при их совместном применении. Саксаглиптин не является значимым ингибитором или индуктором P-гр.

### *Метформин*

Некоторые препараты усиливают гипергликемию (тиазидные и другие диуретики, глюкокортикостероиды, фенотиазины, препараты йодсодержащих гормонов щитовидной железы, эстрогены, пероральные контрацептивы, фенитоин, никотиновая кислота, симпатомиметики, блокаторы «медленных» кальциевых каналов и изониазид). При назначении или отмене таких препаратов у пациента, принимающего Комбоглиз Пролонг<sup>®</sup>, следует тщательно контролировать концентрацию глюкозы в крови. Степень связывания метформина с белками плазмы крови невелика, поэтому маловероятно, что он будет вступать во взаимодействие с препаратами, в значительной степени связывающимися с белками плазмы, такими как салицилаты, сульфонамиды, хлорамфеникол и пробенецид (в отличие от производных сульфонилмочевины, которые в значительной степени связываются с белками сыворотки крови).

### ***Индукторы изоферментов CYP3A4/5***

#### *Саксаглиптин*

Рифампицин существенно снижает экспозицию саксаглиптина без изменения AUC его активного метаболита, 5-гидрокси-саксаглиптина. Рифампицин не влияет на ингибирование ДПП-4 в плазме крови в течение 24-часового интервала терапии.

### ***Ингибиторы изоферментов CYP3A4/5***

#### *Саксаглиптин*

Дилтиазем усиливает эффект саксаглиптина при совместном применении. Увеличение концентрации саксаглиптина в плазме крови ожидается при применении ампренавира, апрепитанта, эритромицина, флуконазола, фосампренавира, грейпфрутового сока и верапамила; однако дозу саксаглиптина корректировать не рекомендуется.

Кетоконазол значительно повышает концентрацию саксаглиптина в плазме. Подобное значимое увеличение концентрации саксаглиптина в плазме крови ожидается при применении других мощных ингибиторов изоферментов CYP3A4/5 (например, атазанавир, кларитромицин, индинавир, итраконазол, нефазодон, нелфинавир, ритонавир,

саквинавир и телитромицин). При совместном применении с мощным ингибитором изоферментов СYP3A4/5 следует понизить дозу саксаглиптина до 2,5 мг.

### ***Катионные препараты***

#### ***Метформин***

Катионные препараты (например, амилорид, дигоксин, морфин, прокаинамид, хинидин, хинин, ранитидин, триамтерен, триметоприм или ванкомицин), которые выводятся почками за счет клубочковой фильтрации, теоретически могут вступать во взаимодействие с метформином, конкурируя за общие транспортные системы почечных канальцев. В ходе исследований лекарственного взаимодействия метформина и циметидина с однократным и повторным приемом препарата наблюдалось взаимодействие метформина и циметидина при приеме внутрь у здоровых добровольцев; при этом отмечено 60% повышение максимальной концентрации метформина в плазме и цельной крови и 40% увеличение AUC метформина в плазме и цельной крови. В ходе исследования с однократным приемом препарата не отмечено изменения периода полувыведения. Метформин не влияет на параметры фармакокинетики циметидина. Рекомендуется вести тщательное наблюдение за пациентами и при необходимости корректировать дозу у пациентов, принимающих катионные препараты, которые выводятся через систему проксимальных почечных канальцев.

### ***Глибенкламид***

#### ***Метформин***

В ходе исследования взаимодействия с однократным приемом препарата у пациентов с СД2 совместное применение метформина и глибенкламида не влияет на параметры фармакокинетики или фармакодинамики.

### ***Фуросемид***

#### ***Метформин***

В ходе исследования лекарственного взаимодействия метформина и фуросемида с однократным приемом препарата, проведенного на здоровых добровольцах, выявлено их фармакокинетическое взаимодействие. Фуросемид повышает  $C_{max}$  метформина в плазме и крови на 22% и AUC в крови на 15% без существенного изменения почечного клиренса метформина. При совместном приеме с метформином  $C_{max}$  и AUC фуросемида понижаются на 31% и 12%, соответственно, а период полувыведения уменьшается на 32% без заметного изменения почечного клиренса фуросемида. Отсутствуют данные о взаимодействии метформина и фуросемида при совместном длительном применении.

### ***Нифедипин***

#### ***Метформин***

В ходе исследования лекарственного взаимодействия метформина и нифедипина с однократным приемом препарата, проведенного с участием здоровых добровольцев, нифедипин повышает  $C_{\max}$  метформина в плазме на 20% и AUC на 9%, и увеличивает выведение почками.  $T_{\max}$  и период полувыведения не изменялись. Нифедипин увеличивает абсорбцию метформина. Метформин практически не оказывает воздействия на фармакокинетику нифедипина.

#### *Саксаглиптин и метформин*

Совместное применение однократных доз саксаглиптина (100 мг) и метформина (1000 мг) не оказывает значимого влияния на фармакокинетику саксаглиптина или метформина у здоровых добровольцев.

Не проводились специальные фармакокинетические исследования лекарственного взаимодействия с применением препарата Комбоглиз Пролонг<sup>®</sup>, хотя такие исследования были проведены с его отдельными компонентами: саксаглиптином и метформином.

#### ***Влияние других препаратов на саксаглиптин***

*Глибенкламид:* Совместное однократное применение саксаглиптина (10 мг) и глибенкламида (5 мг), субстрата изофермента CYP2C9, повышало  $C_{\max}$  саксаглиптина на 8%, однако AUC саксаглиптина не меняется.

*Пиоглитазон:* Совместное повторное применение саксаглиптина один раз в сутки (10 мг) и пиоглитазона (45 мг), субстрата изофермента CYP2C8 (сильного) и CYP3A4 (слабого), не влияет на параметры фармакокинетики саксаглиптина.

*Дигоксин:* Совместное повторное применение саксаглиптина один раз в сутки (10 мг) и дигоксина (0,25 мг), субстрата Р-гликопротеина, не влияет на параметры фармакокинетики саксаглиптина.

*Симвастатин:* Совместное повторное применение саксаглиптина один раз в сутки (10 мг) и симвастатина (40 мг), субстрата изоферментов CYP3A4/5, повышало  $C_{\max}$  саксаглиптина на 21%, однако AUC саксаглиптина не меняется.

*Дилтиазем:* Совместное однократное применение саксаглиптина (10 мг) и дилтиазема (360 мг пролонгированная лекарственная форма в равновесном состоянии), умеренного ингибитора изоферментов CYP3A4/5, повышает  $C_{\max}$  саксаглиптина на 63%, а AUC – в 2,1 раза. Это сопровождается соответствующим уменьшением  $C_{\max}$  и AUC активного метаболита на 44% и 36%, соответственно.

*Кетоконазол:* Совместное применение однократной дозы саксаглиптина (100 мг) и кетоконазола (200 мг каждые 12 часов в равновесном состоянии), повышает  $C_{\max}$  и AUC саксаглиптина в 2,4 и 3,7 раз, соответственно. Это сопровождается соответствующим уменьшением  $C_{\max}$  и AUC активного метаболита на 96% и 90%, соответственно.

*Рифампицин:* Совместное применение однократной дозы саксаглиптина (5 мг) и рифампицина (600 мг один раз в сутки в равновесном состоянии) понижает  $C_{\max}$  и AUC саксаглиптина на 53% и 76%, соответственно, с соответствующим увеличением  $C_{\max}$  (39%), но без существенного изменения AUC активного метаболита.

*Омепразол:* Совместное многократное применение саксаглиптина в дозе 10 мг один раз в сутки и омепразола в дозе 40 мг, субстрата изофермента CYP2C19 (сильного) и изофермента CYP3A4 (слабого), ингибитора изофермента CYP2C19 и индуктора MRP-3, не влияет на фармакокинетику саксаглиптина.

*Алюминия гидроксид+магния гидроксид+симетикон:* Совместное применение однократных доз саксаглиптина (10 мг) и суспензии, содержащей алюминия гидроксид (2400 мг), магния гидроксид (2400 мг) и симетикон (240 мг), понижает  $C_{\max}$  саксаглиптина на 26%, однако AUC саксаглиптина не меняется.

*Фамотидин:* Прием однократных доз саксаглиптина (10 мг) через 3 часа после однократной дозы фамотидина (40 мг), ингибитора hOCT-1, hOCT-2 и hOCT-3, увеличивает  $C_{\max}$  саксаглиптина на 14%, однако AUC саксаглиптина не меняется.

## **Особые указания**

### ***Лактоацидоз***

Лактоацидоз – это редкое, серьёзное метаболическое осложнение, которое может развиваться в результате кумуляции метформина во время терапии препаратом Комбоглиз Пролонг®. При развитии лактоацидоза вследствие приема метформина его концентрация в плазме крови превышает 5 мкг/мл.

У пациентов с сахарным диабетом лактоацидоз чаще развивается при выраженной почечной недостаточности, в том числе вследствие врожденного заболевания почек и недостаточной перфузии почек, особенно при приеме нескольких препаратов. У пациентов с сердечной недостаточностью, в частности, у пациентов с нестабильной стенокардией или острой сердечной недостаточностью и риском гипоперфузии и гипоксемии, существует повышенный риск развития лактоацидоза. Риск развития лактоацидоза увеличивается пропорционально степени почечной недостаточности и возрасту пациента. Следует проводить регулярный мониторинг функции почек у пациентов, принимающих метформин, и назначать минимальную эффективную дозу метформина. У пожилых пациентов необходим контроль функции почек. Не следует назначать метформин пациентам в возрасте 80 лет и старше, если нарушена функция почек (по данным КК), так как эти пациенты более склонны к развитию лактоацидоза. Кроме того, необходимо немедленно отменить терапию метформином при развитии

состояний, сопровождающихся гипоксемией, обезвоживанием или сепсисом. Так как печеночная недостаточность может существенно ограничить способность выводить лактат, не следует назначать метформин пациентам с клиническими или лабораторными признаками заболевания печени.

Начало развития лактоацидоза часто протекает незаметно и сопровождается неспецифическими симптомами, такими как недомогание, миалгия, дыхательная недостаточность, повышенная сонливость, боль и дискомфорт в животе. Может отмечаться гипотермия, гипотония и резистентная брадиаритмия. Пациент должен немедленно сообщать обо всех указанных симптомах врачу. При обнаружении таких симптомов терапию метформином следует отменить, проводить мониторинг сывороточных электролитов, кетоновых тел, глюкозы крови, и, если показано, рН крови, концентрации лактата и концентрации метформина в крови. Желудочно-кишечные симптомы, развивающиеся на поздней стадии терапии метформином, могут быть вызваны лактоацидозом или другим заболеванием.

Концентрация лактата в плазме венозной крови натощак, превышающая верхнюю границу нормы, но ниже 5 ммоль/л, у пациентов, принимающих метформин, может указывать на приближающееся развитие лактоацидоза, а также может объясняться другими причинами, такими как некомпенсированный сахарный диабет, ожирение, чрезмерная физическая нагрузка.

Наличие лактоацидоза следует проверять у всех пациентов с сахарным диабетом и метаболическим ацидозом без признаков кетоацидоза (кетонурия и кетонемия).

Лактоацидоз требует лечения в условиях стационара. При выявлении лактоацидоза у пациента, принимающего метформин, следует немедленно прекратить прием препарата и безотлагательно начать проведение общих поддерживающих мероприятий. Рекомендуется немедленно начать диализ для коррекции ацидоза и выведения кумулированного метформина.

Как известно, алкоголь потенцирует эффект метформина на метаболизм лактата, что повышает риск развития лактоацидоза. Следует ограничить употребление алкоголя во время приема препарата Комбоглиз Пролонг®.

### ***Печеночная недостаточность***

Применение препарата Комбоглиз Пролонг® противопоказано у пациентов с клиническими и лабораторными признаками заболевания печени ввиду риска развития лактоацидоза.

### ***Оценка функции почек***

До начала терапии препаратом Комбоглиз Пролонг® и, как минимум, ежегодно

впоследствии необходимо проверять функцию почек. У пациентов с предполагаемым нарушением функции почек следует чаще оценивать функцию почек (как минимум, 2-4 раза в год) и прекращать терапию препаратом Комбоглиз Пролонг® при появлении признаков почечной недостаточности.

### ***Хирургические процедуры***

Следует временно приостановить прием препарата Комбоглиз Пролонг® перед любой хирургической процедурой (кроме малых процедур, не связанных с ограничением приема пищи и жидкости), и не возобновлять его применение до тех пор, пока пациент не будет способен к приему лекарств внутрь и не подтвердится нормальная функция почек.

### ***Изменение в клиническом состоянии пациентов с ранее контролируемым СД2***

У пациента с СД2, который ранее хорошо контролировался на терапии препаратом Комбоглиз Пролонг®, и у которого выявлены отклонения в лабораторных показателях или развилось заболевание (особенно в случае неясного диагноза), необходимо немедленно оценить признаки кетоацидоза или лактоацидоза. Оценка должна включать определение электролитов в сыворотке крови, кетонов, глюкозы крови и, если показано, рН крови, концентрации лактата, пирувата и метформина. Если развилась любая форма ацидоза, следует немедленно отменить препарат Комбоглиз Пролонг® и назначить другой гипогликемический препарат.

### ***Применение препаратов, которые могут вызвать гипогликемию***

#### ***Саксаглиптин***

Производные сульфонилмочевины и инсулин могут вызвать гипогликемию. Поэтому для уменьшения риска гипогликемии при одновременном применении с саксаглиптином может потребоваться снижение дозы производных сульфонилмочевины или инсулина.

#### ***Метформин***

Гипогликемия не развивается у пациентов, принимающих только метформин в обычном режиме, но может развиваться при недостаточном потреблении углеводов, когда активная физическая нагрузка не компенсируется приемом углеводов, или при сопутствующем применении с другими гипогликемическими препаратами (такими как производные сульфонилмочевины и инсулин) или алкоголем. Пожилые, ослабленные или плохо питающиеся пациенты и пациенты с недостаточностью надпочечников или гипофиза или алкогольной интоксикацией наиболее чувствительны к гипогликемическим эффектам. У пожилых людей и пациентов, принимающих бета-адреноблокаторы, диагностика гипогликемии может быть затруднена.

### ***Сопутствующая терапия, оказывающая влияние на функцию почек или распределение метформина***

Следует с осторожностью применять сопутствующие препараты (такие как катионные препараты, выводящиеся путем секреции в почечных канальцах), которые могут повлиять на функцию почек, привести к значительным гемодинамическим изменениям или нарушить распределение метформина (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

#### ***Радиологические исследования с внутрисосудистым введением йодсодержащих контрастных веществ***

При проведении радиологических исследований с внутрисосудистым введением йодсодержащих контрастных веществ выявлены острые нарушения функции почек, которые могут сопровождаться развитием лактоацидоза у пациентов, получающих метформин. Пациентам, которым запланировано такое исследование, необходимо за 48 ч отменить терапию препаратом Комбоглиз Пролонг® до выполнения такой процедуры, воздержаться от приема препарата в течение 48 ч после процедуры и возобновить терапию только после подтверждения нормальной функции почек.

#### ***Гипоксические состояния***

Сердечно-сосудистый коллапс (шок) любого происхождения, острая сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда и другие состояния, сопровождающиеся гипоксией и лактоацидозом, могут вызвать преренальную азотемию. При развитии таких явлений необходимо сразу же отменить терапию препаратом Комбоглиз Пролонг®.

#### ***Изменение концентрации глюкозы в крови***

Лихорадка, травма, инфекция, хирургическое вмешательство могут приводить к изменению концентрации глюкозы в крови, которую ранее удавалось контролировать с помощью препарата Комбоглиз Пролонг®. В этих случаях может потребоваться временная отмена терапии и перевод пациента на инсулинотерапию. После стабилизации концентрации глюкозы в крови и улучшения общего состояния пациента лечение препаратом Комбоглиз Пролонг® можно возобновить.

#### ***Реакции гиперчувствительности***

В ходе постмаркетингового применения саксаглиптина отмечены серьёзные реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию и ангионевротический отек. При развитии серьёзной реакции гиперчувствительности следует прекратить применение препарата, оценить другие возможные причины развития явления и назначить альтернативную терапию сахарного диабета (см. разделы «Противопоказания» и «Побочное действие»).

#### ***Панкреатит***

В рамках постмаркетингового применения саксаглиптина получены спонтанные сообщения о случаях острого панкреатита. Пациенты, принимающие препарат Комбоглиз



Пролонг<sup>®</sup>, должны быть проинформированы о характерных симптомах острого панкреатита: продолжительная, интенсивная боль в области живота. При подозрении на развитие панкреатита следует прекратить прием препарата Комбоглиз Пролонг<sup>®</sup> (см. разделы «С осторожностью» и «Побочное действие»).

Частота панкреатита в исследовании SAVOR, подтвержденного в соответствии с протоколом исследования, составила 0,3% в группах саксаглиптина и плацебо в популяции всех рандомизированных пациентов.

#### ***Пациенты пожилого возраста***

Из 16492 пациентов, рандомизированных в исследовании SAVOR, 8561 пациент (51,9%) был в возрасте 65 лет и старше, и 2330 пациентов (14,1%) были в возрасте 75 лет и старше. Из них 4290 пациентов в возрасте 65 лет и старше и 1169 пациентов в возрасте 75 лет и старше получали саксаглиптин.

По данным клинических исследований, показатели эффективности и безопасности у пациентов в возрасте 65 лет и старше, 75 лет и старше не отличались от аналогичных показателей у пациентов более молодого возраста.

#### ***Сердечная недостаточность***

В исследовании SAVOR было отмечено увеличение частоты госпитализации по поводу сердечной недостаточности в группе саксаглиптина по сравнению с группой плацебо, хотя причинно-следственная связь не установлена. Следует соблюдать осторожность при применении препарата Комбоглиз Пролонг<sup>®</sup> у пациентов с факторами риска развития сердечной недостаточности, такими как сердечная недостаточность или почечная недостаточность средней и тяжелой степени в анамнезе. Пациенты должны быть проинформированы о характерных симптомах сердечной недостаточности и необходимости немедленно сообщать о таких симптомах (см. раздел «Фармакодинамика», Клиническая эффективность и безопасность).

#### ***Артралгия***

В постмаркетинговых сообщениях описана боль в суставах, в том числе сильная, при применении ингибиторов ДПП-4. 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 приема препарата в каждом отдельном случае (см. раздел «Побочное действие»).

#### ***Пол, раса и этническая принадлежность***

Пол, раса и этническая принадлежность пациентов не влияют на дозу саксаглиптина. Гипогликемический эффект метформина у мужчин и женщин был сопоставим. Исследования метформина в зависимости от расы пациентов не проводились.

### **Влияние на способность управлять транспортными средствами и другими механизмами**

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

Следует учитывать, что саксаглиптин может вызывать головную боль.

### **Форма выпуска**

*Таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой 1000 мг + 2,5 мг*

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

*Таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой 500 мг + 5 мг*

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

*Таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой 1000 мг + 5 мг*

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

### **Условия хранения**

При температуре не выше 30 °С.

Хранить в местах недоступных для детей.

### **Срок годности**

3 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

### **Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

**Наименование и юридический адрес держателя (владельца) регистрационного удостоверения**

АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания

1 Френсис Крик Авеню, Кембридж Биомедикал Кампус, Кембридж, Великобритания CB2 0AA

*AstraZeneca UK Limited, United Kingdom*

*1 Francis Crick Avenue, Cambridge Biomedical Campus, Cambridge, United Kingdom CB2 0AA*

**Производитель, фасовщик (первичная упаковка), упаковщик (вторичная (потребительская) упаковка), выпускающий контроль качества**

АстраЗенека Фармасьютикалс ЛП, США

4601 Хайуэй 62 Ист, Маунт Вернон, Индиана, 47620, США

*AstraZeneca Pharmaceuticals LP, USA*

*4601 Highway 62 East, Mount Vernon, Indiana, 47620, USA*

**Наименование, адрес организации, уполномоченной держателем или владельцем регистрационного удостоверения лекарственного препарата для медицинского применения на принятие претензий от потребителя:**

Представительство АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания, в г. Москве и

ООО АстраЗенека Фармасьютикалз

125284 Москва, ул. Беговая д. 3, стр. 1

тел. +7 (495) 799 56 99

факс: +7 (495) 799 56 98