ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

КОМБОГЛІЗА XR

(KOMBOGLYZA XR™)

–

Склад:

діючі речовини: саксагліптин, метформіну гідрохлорид;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 2,79 мг саксагліптину гідрохлориду безводного що еквівалентно саксагліптину 2,5 мг та метформіну гідрохлориду 1000 мг;

або 5,58 мг саксагліптину гідрохлориду безводного що еквівалентно саксагліптину 5 мг та метформіну гідрохлориду 500 мг;

або 5,58 мг саксагліптину гідрохлориду безводного що еквівалентно саксагліптину 5 мг та метформіну гідрохлориду 1000 мг;

допоміжні речовини: натрію кармелоза, гіпромелоза, магнію стеарат, целюлоза мікрокристалічна (для 5 мг/500 мг);

барвники для 2,5 мг/1000 мг: Опадрай II білий, Опадрай II жовтий, Опакод синій (для напису);

барвники для 5 мг/500 мг: Опадрай II білий, Опадрай II світло-коричневий, Опакод синій (для напису);

барвники для 5 мг/1000 мг: Опадрай II білий, Опадрай II рожевий, Опакод синій (для напису).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 2,5 мг/1000 мг: двоопуклі таблетки у формі капсул, вкриті плівковою оболонкою; від блідо-жовтого до світло-жовтого кольору з написами 2,5/1000 на одному боці та 4222 на іншому, нанесеними синіми чорнилами;

таблетки по 5 мг/500 мг: двоопуклі таблетки у формі капсул, вкриті плівковою оболонкою; від світло-коричневого до коричневого кольору з написами 5/500 на одному боці та 4221 на іншому, нанесеними синіми чорнилами;

таблетки по 5 мг/1000 мг: двоопуклі таблетки у формі капсул, вкриті плівковою оболонкою; рожевого кольору з написами 5/1000 на одному боці та 4223 на іншому, нанесеними синіми чорнилами.

Фармакотерапевтична група. Комбіновані пероральні гіпоглікемізуючі препарати. Метформін і саксагліптин. Код АТХ A10BD10.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Саксагліптин

У пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу прийом саксагліптину пригнічує активність ферменту дипептидилпептидази 4 (ДПП-4) на 24 години. Після перорального навантаження глюкозою або прийому їжі пригнічення ДПП-4 призводило до підвищення циркулюючих рівнів активних глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1) та GIP у 2–3 рази, зниження концентрації глюкагону та збільшення глюкозозалежної секреції інсуліну із бета-клітин підшлункової залози. Підвищення рівня інсуліну та зниження рівня глюкагону були пов’язані з нижчою концентрацією глюкози натще та зменшеною концентрацією глюкози після перорального навантаження глюкозою або прийому їжі.

Лікування саксагліптином у дозі 5 мг та метформіном уповільненого вивільнення при прийомі один раз на день ввечері під час вживання їжі протягом 4 тижнів суттєво знижувало загальну концентрацію глюкози упродовж інтервалу між прийомами дози тривалістю 24 години при порівнянні з відповідним показником при застосуванні плацебо плюс метформін уповільненого вивільнення.

Спостерігалося значне зниження концентрації глюкози через 2 години після вживання їжі та показника 2-денного середнього рівня глюкози натще.

Електрофізіологія серця

Саксагліптин

Прийом саксагліптину не був пов’язаний з клінічно значущим подовженням інтервалу QTc або збільшенням частоти серцевих скорочень при добових дозах до 40 мг (у 8 разів більше, ніж максимальна рекомендована доза у людини).

Фармакокінетика.

Препарат КОМБОГЛІЗА XR є біоеквівалентним супутньому прийому відповідних доз саксагліптину (Онгліза) та метформіну гідрохлориду у вигляді окремих таблеток.

Саксагліптин

Фармакокінетика саксагліптину та його активного метаболіту 5-гідрокси саксагліптину була подібною у здорових добровольців та пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу.

У разі повторного прийому будь-якої дози один раз на добу кумуляції ані саксагліптину, ані його активного метаболіту, яку можна було б визначити, не спостерігалося. Кліренс саксагліптину та його активного метаболіту не залежав від дози та часу прийому протягом 14 днів прийому саксагліптину один раз на добу в дозах від 2,5 до 400 мг.

Метформіну гідрохлорид

Медіана часу до досягнення C_{max} метформіну уповільненого вивільнення становить 7 годин. Ступінь всмоктування метформіну при застосуванні метформіну уповільненого вивільнення у формі таблеток підвищується майже на 50 % при прийомі з їжею.

Після повторного прийому метформіну уповільненого вивільнення метформін не накопичується у плазмі крові. Метформін виводиться у незміненому вигляді із сечею та не зазнає метаболізму в печінці.

Всмоктування

Саксагліптин

Медіана часу до досягнення максимальної концентрації (Tmax) після прийому дози 5 мг один раз на добу дорівнювала 2 години для саксагліптину та 4 години для його активного метаболіту. Саксагліптин можна приймати як з їжею, так і без неї.

Метформіну гідрохлорид

Після одноразового перорального прийому метформіну уповільненого вивільнення медіана часу до досягнення C_{max} дорівнює 7 годин та має діапазон від 4 до 8 годин.

Ступінь всмоктування метформіну (виміряний за допомогою AUC) при застосуванні метформіну уповільненого вивільнення у формі таблеток підвищується майже на 50 % при прийомі з їжею. Впливу їжі на C_{max} та T_{max} метформіну не спостерігалося. Їжа як з високим, так і з низьким вмістом жирів має однаковий ефект на фармакокінетику метформіну уповільненого вивільнення.

Розподіл

Саксагліптин

Зв’язування саксагліптину та його активного метаболіту з білками сироватки крові *in vitro* є незначним, тому зміна рівня білка в крові при різних захворюваннях (наприклад при порушенні функції нирок або печінки) не повинна впливати на розподіл саксагліптину.

Метформіну гідрохлорид

Дослідження розподілу із застосуванням метформіну уповільненого вивільнення не проводилися. Метформін незначною мірою зв’язується з білками плазми крові, на відміну від сульфонілсечовини, ступінь зв’язування з білками якої дорівнює більше 90 %. Метформін проникає в еритроцити і дуже вірогідно, що цей процес посилюється з часом.

Метаболізм

Саксагліптин

Метаболізм саксагліптину опосередковується, головним чином, цитохромом Р450 3А4/5 (CYP3A4/5). Головним метаболітом саксагліптину є також інгібітор ДПП-4, сила дії майже вдвічі менша за таку силу саксагліптину. Отже, сильнодіючі інгібітори та індуктори CYP3A4/5 впливатимуть на фармакокінетику саксагліптину та його активного метаболіту.

Метформіну гідрохлорид

Дослідження метаболізму із застосуванням метформіну уповільненого вивільнення у формі таблеток не проводилися.

Виведення

Саксагліптин

Саксагліптин виводиться як нирками, так і печінкою. Після одноразового перорального прийому саксагліптину в дозі 5 мг здоровими добровольцями середній кінцевий період напіввиведення із плазми крові ($t_{1/2}$) саксагліптину та його активного метаболіту дорівнював 2,5 та 3,1 години відповідно.

Метформіну гідрохлорид

Основним шляхом виведення метформіну є канальцева секреція. Після перорального застосування приблизно 90 % всмоктаного препарату виводиться нирками протягом перших 24 годин, при цьому період напіввиведення із плазми крові дорівнює приблизно 6,2 години. Період напіввиведення із крові становить приблизно 17,6 години.

Окремі групи пацієнтів

Порушення функції нирок

Препарат КОМБОГЛІЗА XR не слід застосовувати пацієнтам з порушенням функції нирок.

Саксагліптин

Корекція дози пацієнтам з легким порушенням функції нирок не рекомендована.

Метформіну гідрохлорид

У пацієнтів зі зниженою функцією нирок (на основі виміряного кліренсу креатиніну) період напіввиведення метформіну із плазми та крові подовжується, а нирковий кліренс знижується пропорційно зниженню кліренсу креатиніну.

Порушення функції печінки

Саксагліптин

Пацієнтам з порушенням функції печінки корекція дози не рекомендована.

Метформіну гідрохлорид

Дослідження фармакокінетики метформіну у пацієнтів з порушенням функції печінки не проводилися.

Оскільки порушення функції печінки було пов’язане з кількома випадками лактоацидозу, слід уникати призначення препарату КОМБОГЛІЗА XR пацієнтам з клінічними або лабораторними ознаками захворювання печінки.

Індекс маси тіла

Саксагліптин

Не рекомендовано коригувати дозу на основі індексу маси тіла.

Стать

Саксагліптин

Не рекомендовано коригувати дозу залежно від статі.

Метформіну гідрохлорид

У дослідженнях за участю пацієнтів з діабетом 2 типу гіпоглікемічний ефект метформіну був зіставним у жінок та чоловіків.

Пацієнти літнього віку

Саксагліптин

Не рекомендовано коригувати дозу на основі лише віку.

Метформіну гідрохлорид

Препарат КОМБОГЛІЗА XR не призначають пацієнтам віком понад 80 років, якщо тільки аналіз кліренсу креатиніну не підтвердив відсутність зниження функції нирок.

Пацієнти дитячого віку

Саксагліптин

Дослідження фармакокінетики саксагліптину у пацієнтів дитячого віку не проводилися.

Метформіну гідрохлорид

Після одноразового перорального прийому метформіну в дозі 500 мг (у вигляді таблеток) з їжею середнє геометричне значення C_{max} та AUC метформіну відрізнялося менше ніж на 5 % у дітей (12–16 років) з діабетом 2 типу та здорових дорослих (20–45 років), підібраних за статтю та масою тіла. Функція нирок була нормальною у всіх категорій пацієнтів.

Расова та етнічна приналежність

Саксагліптин

Не рекомендовано коригувати дозу залежно від расової приналежності.

Метформіну гідрохлорид

Дослідження фармакокінетичних показників метформіну залежно від раси не проводилися.

Клінічні характеристики.

Показання.

Препарат КОМБОГЛІЗА XR показаний як доповнення до дієти та фізичних вправ для покращення глікемічного контролю у дорослих хворих з цукровим діабетом 2 типу, якщо

підходить лікування саксагліптином і метформіном.

Протипоказання.

Препарат КОМБОГЛІЗА XR протипоказаний пацієнтам з тяжким порушенням функції нирок (рШКФ нижче 30 мл/хв/1,73 м^2).

Препарат КОМБОГЛІЗА XR не призначається для лікування цукрового діабету 1 типу або діабетичного кетоацидозу через відсутність ефективності при таких станах.

Застосування цього лікарського засобу не вивчалося в комбінації з інсуліном.

Цей лікарський засіб не слід призначати пацієнтам з відомою підвищеною чутливістю до саксагліптину або метформіну гідрохлориду. Наявність в анамнезі серйозної реакції підвищеної чутливості, такої як анафілаксія, *анафілактичний шок, анафілактична реакція,* ангіоневротичний набряк або ексфоліативні захворювання шкіри, *до будь-якого інгібітора дипептидилпептидази-4 (ДПП-4).*

Гострий або хронічний метаболічний ацидоз, у тому числі *лактоацидоз*, діабетичний кетоацидоз з комою або без коми.

Діабетична прекома.

При діабетичному кетоацидозі слід застосовувати інсулін.

Гострі стани, що можуть впливати на функцію нирок, такі як:

- дегідратація,

- тяжка інфекція,

- шок.

Гостре або хронічне захворювання, що може призводити до гіпоксії тканин, таке як:

- серцева або легенева недостатність,

- нещодавно перенесений інфаркт міокарда,

- шок,

- порушення функції печінки,

- гостра алкогольна інтоксикація, алкоголізм,

- період годування груддю.

Необхідно тимчасово припинити застосування препарату КОМБОГЛІЗА XR пацієнтам, які проходять рентгенологічні дослідження, що включають в себе внутрішньосудинну ін’єкцію йодовмісних контрастних речовин, оскільки застосування таких препаратів може призвести до

гострого погіршення функції нирок.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Спеціальних досліджень фармакокінетичної взаємодії лікарських засобів із застосуванням препарату КОМБОГЛІЗА XR не проводилося, хоча подібні дослідження проводилися із застосуванням окремо саксагліптину та окремо метформіну.

Вивчалися взаємодії лікарських засобів щодо ефективності цукрознижувальної активності:

- Одночасне застосування саксагліптину з метформіном уповільненого вивільнення хворим на цукровий діабет 2 типу. Додавання саксагліптину до метформіну.

- Комбінована терапія саксагліптином з метформіном уповільненого вивільнення та гліпізидом.

- Комбінована терапія саксагліптином з метформіном та сульфонілсечовиною.

- Комбінована терапія саксагліптином з комбінацією з інсуліном (з негайним вивільненням метформіну або без нього).

- Саксагліптин як комбінована терапія з метформіном та інгібітором SGLT2.

In vitro аналіз взаємодії між лікарськими засобами

У дослідженнях *in vitro* саксагліптин та його активний метаболіт не пригнічували CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 або 3A4 та не індукували CYP1A2, 2B6, 2C9 або 3A4. Отже, немає підстав очікувати, що саксагліптин впливатиме на метаболічний кліренс лікарських засобів, які приймаються одночасно та метаболізуються за участю цих ферментів. Саксагліптин – субстрат Р-глікопротеїну (P-gp), але не є значним інгібітором або індуктором Р-глікопротеїну.

Оцінювання взаємодії з лікарськими засобами *in vivo*

Таблиця 1

Вплив одночасно введених лікарських засобів на системну експозицію саксагліптину та його активного метаболіту (5-гідроксисаксагліптину)

Одночасно введений препарат	Дозування одночасно введеного препарату*	Дозування саксагліптину*	Відношення середніх геометричних значень (відношення з/без одночасного введення препарату) Відсутність ефекту – 1,00		
				AUC†	C_{max}
Корекція дозування не потрібна					
Метформін	1000 мг	100 мг	Саксагліптин 5-гідроксисаксагліптин	0,98 0,99	0,79 0,88
Глібурид	5 мг	10 мг	Саксагліптин 5-гідроксисаксагліптин	0,98 НВ	1,08 НВ

Піоглітазон‡	45 мг QD протягом 10 днів	10 мг QD протягом 5 днів	Саксагліптин 5-гідроксисаксагліптин	1,11 НВ	1,11 НВ
Дигоксин	0,25 мг кожні 6 год в перший день, далі кожні 12 год на другий день, далі QD протягом 5 днів	10 мг QD протягом 7 днів	Саксагліптин 5-гідроксисаксагліптин	1,05 1,06	0,99 1,02
Дапагліфлозин	10 мг одноразово	5 мг одноразово	Саксагліптин 5-гідроксисаксагліптин	↓1% ↑9%	↓7% ↑6%
Симвастатин	40 мг QD протягом 8 днів	10 мг QD протягом 4 днів	Саксагліптин 5-гідроксисаксагліптин	1,12 1,02	1,21 1,08
Дилтіазем	360 мг LA QD протягом 9 днів	10 мг	Саксагліптин 5-гідроксисаксагліптин	2,09 0,66	1,63 0,57
Рифампін§	600 мг QD протягом 6 днів	5 мг	Саксагліптин 5-гідроксисаксагліптин	0,24 1,03	0,47 1,39
Омепразол	40 мг QD протягом 5 днів	10 мг	Саксагліптин 5-гідроксисаксагліптин	1,13 НВ	0,98 НВ
Алюмінію гідроксид магнію гідроксид симетикон	алюмінію гідроксид – 2400 мг магнію гідроксид – 2400 мг симетикон – 240 мг	10 мг	Саксагліптин 5-гідроксисаксагліптин	0,97 НВ	0,74 НВ
Фамотидин	40 мг	10 мг	Саксагліптин 5-гідроксисаксагліптин	1,03 НВ	1,14 НВ
Слід обмежувати прийом препарату КОМБОГЛІЗА XR дозуванням 2,5 мг/1000 мг один раз на добу, якщо його застосовують одночасно з потужними інгібіторами CYP3A4/5 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та розділ «Спосіб застосування та дозі»):					
Кетоконазол	200 мг BID протягом 9 днів	100 мг	Саксагліптин 5-гідроксисаксагліптин	2,45 0,12	1,62 0,05
Кетоконазол	200 мг BID протягом 7 днів	20 мг	Саксагліптин 5-гідроксисаксагліптин	3,67 НВ	2,44 НВ

* Одноразовий прийом, якщо не вказано інше. Доза саксагліптину 10 мг не є схваленим дозуванням.

† AUC = AUC(INF) для лікарських засобів, що приймалися одноразово, та AUC = AUC(TAU) для лікарських засобів, що приймалися багаторазово.

‡ У результати не включено дані одного пацієнта.

§ Рифампін не впливав на інгібування активності дипептидилпептидази-4 (ДПП-4) плазми протягом 24-годинного інтервалу дозування.

НВ – не визначали; QD – один раз на добу; BID – двічі на добу; LA – тривалої дії.

Таблиця 2

Вплив саксагліптину на системну експозицію одночасно введених лікарських засобів

Одночасно введений препарат	Дозування одночасно введеного препарату*	Дозування саксагліптину*	Відношення середніх геометричних значень (відношення з/без одночасного введення препарату) Відсутність ефекту – 1,00		
				AUC†	C_{max}
Корекція дозування не потрібна					
Метформін	1000 мг	100 мг	Метформін	1,20	1,09
Глібурид	5 мг	10 мг	Глібурид	1,06	1,16
Піоглітазон‡	45 мг QD протягом 10 днів	10 мг QD протягом 5 днів	Піоглітазон Гідроксипіоглітазон	1,08 НВ	1,14 НВ
Дигоксин	0,25 мг кожні 6 год в перший день, кожні 12 год на другий день, далі QD протягом 5 днів	10 мг QD протягом 7 днів	Дигоксин	1,06	1,09
Симвастатин	40 мг QD протягом 8 днів	10 мг QD протягом 4 днів	Симвастатин Симвастатинова кислота	1,04 1,16	0,88 1,00
Дилтіазем	360 мг LA QD протягом 9 днів	10 мг	Дилтіазем	1,10	1,16
Кетоконазол	200 мг BID протягом 9 днів	100 мг	Кетоконазол	0,87	0,84
Етинілестрадіол та норгестимат	етинілестрадіол –0,035 мг та норгестимат –0,250 мг протягом 21 дня	5 мг QD протягом 21 дня	Етинілестрадіол Норелгестромін Норгестрел	1,07 1,10 1,13	0,98 1,09 1,17

* Одноразовий прийом, якщо не вказано інше. Доза саксагліптину 10 мг не є схваленим дозуванням.

† AUC = AUC(INF) для лікарських засобів, що приймалися одноразово, та AUC = AUC(TAU) для лікарських засобів, що приймалися багаторазово.

‡ У результати включено дані всіх пацієнтів.

НВ – не визначали; QD – один раз на добу; BID – двічі на добу; LA – тривалої дії.

Таблиця 3

Вплив одночасно введених лікарських засобів на плазмову системну експозицію метформіну

Одночасно введений препарат	Дозування одночасно введеного препарату*	Дозування саксагліптину*	Відношення середніх геометричних значень (відношення з/без одночасного введення препарату) Відсутність ефекту – 1,00		
				AUC†	C_{max}
Корекція дозування не потрібна					
Глібурид	5 мг	850 мг	Метформін	0,91‡	0,93‡
Фуросемід	40 мг	850 мг	Метформін	1,09‡	1,22‡
Ніфедипін	10 мг	850 мг	Метформін	1,16	1,21
Пропранолол	40 мг	850 мг	Метформін	0,90	0,94
Ібупрофен	400 мг	850 мг	Метформін	1,05‡	1,07‡
Лікарські засоби, що виводяться шляхом ниркової канальцевої секреції, можуть збільшувати накопичення метформіну (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).					
Циметидин	400 мг	850 мг	Метформін	1,40	1,61

* Метформін та одночасно застосовувані лікарські засоби приймалися одноразово.

† AUC = AUC(INF)

‡ Відношення середніх арифметичних значень

Таблиця 4

Вплив метформіну на системну експозицію одночасно введених лікарських засобів

Одночасно введений препарат	Дозування одночасно введеного препарату*	Дозування саксагліптину*	Відношення середніх геометричних значень (відношення з/без одночасного введення метформіну) Відсутність ефекту – 1,00		
				AUC†	C_{max}
Корекція дозування не потрібна					
Глібурид	5 мг	850 мг	Глібурид	0,78‡	0,63‡
Фуросемід	40 мг	850 мг	Фуросемід	0,87‡	0,69‡
Ніфедипін	10 мг	850 мг	Ніфедипін	1,10§	1,08
Пропранолол	40 мг	850 мг	Пропранолол	1,01§	1,02
Ібупрофен	400 мг	850 мг	Ібупрофен	0,97¶	1,01¶
Циметидин	400 мг	850 мг	Циметидин	0,95§	1,01

* Метформін та одночасно застосовувані лікарські засоби приймалися одноразово.

† AUC AUC(INF), якщо не вказано інше.

‡ Відношення середніх арифметичних значень, р-значення відмінності <0,05.

§ Повідомляється AUC(0-24 год).

¶ Відношення середніх арифметичних значень.

Потужні інгібітори ферментів CYP3A4/5

Кетоконазол суттєво підвищував експозицію саксагліптину. Подібне значне зростання плазмових концентрацій саксагліптину очікується в разі застосування інших потужних інгібіторів CYP3A4/5 (таких як атазанавір, кларитроміцин, індинавір, ітраконазол, нефазодон, нелфінавір, ритонавір, саквінавір та телітроміцин). У разі одночасного застосування з потужним інгібітором CYP3A4/5 доза саксагліптину не повинна перевищувати 2,5 мг (див. розділ «Спосіб застосування та дози» та «Фармакокінетика»).

Інгібітори карбоангідрази

Топірамат або інші інгібітори карбоангідрази (наприклад зонісамід, ацетазоламід або дихлорфенамід) часто спричиняють зниження рівнів бікарбонату сироватки та індукують неаніонний інтервал, гіпохлоремічний метаболічний ацидоз. Одночасне застосування цих лікарських засобів з препаратом КОМБОГЛІЗА XR може підвищувати ризик розвитку лактоацидозу.

Лікарські засоби, що знижують кліренс метформіну

Одночасне застосування лікарських засобів, які виводяться за допомогою ниркової канальцевої секреції, задіяної у виведенні метформіну нирками (наприклад транспортер органічних катіонів-2 [TOK-2] / інгібітори множинної екструзії лікарських засобів і токсинів [MATE], таких як ранолазин, вандетаніб, долутегравір і циметидин), можуть призводити до зростання системної експозиції метформіну та підвищення ризику розвитку лактоацидозу (див. розділ «Фармакокінетика»). Слід ретельно зважити користь та ризики одночасного застосування цих препаратів.

Алкоголь

Підвищення ризику лактоацидозу під час алкогольної інтоксикації, особливо при голодуванні, недоїданні або порушенні функції печінки, пов’язане з наявністю метформіну в складі препарату КОМБОГЛІЗА XR. Слід уникати вживання алкоголю та лікарських засобів, що містять спирт.

Застосування йодовмісних контрастних препаратів

Внутрішньосудинне введення йодовмісних контрастних речовин може викликати контраст-індуковану нефропатію, що призводить до накопичення метформіну та збільшення ризику розвитку лактоацидозу. Прийом препарату КОМБОГЛІЗА XR слід припинити до або під час проведення процедури візуалізації та не поновлювати раніше ніж через 48 годин після процедури, лише після повторної оцінки та встановлення стабільного стану функції нирок.

Стимулятори секреції інсуліну або інсулін

У дослідженнях саксагліптину при додаванні стимуляторів секреції інсуліну, таких як сульфонілсечовина, частіше спостерігалися гіпоглікемії, порівняно з такими при прийомі плацебо. Отже, при застосуванні стимуляторів секреції інсуліну (наприклад сульфонілсечовини) або інсуліну може бути потрібне зменшення дози стимулятора секреції інсуліну або інсуліну, щоб звести до мінімуму ризик гіпоглікемії.

Застосування інших лікарських засобів

Деякі лікарські засоби можуть зумовлювати схильність до розвитку гіперглікемії та можуть сприяти втраті контролю за рівнем глюкози в крові. До таких лікарських засобів належать тіазиди та інші діуретики, кортикостероїди, фенотіазини, препарати гормонів щитоподібної залози, естрогени, оральні контрацептиви, фенітоїн, нікотинова кислота, симпатоміметики, блокатори кальцієвих каналів та ізоніазид. Якщо такі лікарські засоби призначаються пацієнту, який приймає препарат КОМБОГЛІЗА XR, необхідно пильно спостерігати стосовно ознак втрати контролю за глікемією. Якщо такі лікарські засоби відміняють пацієнту, який приймає препарат КОМБОГЛІЗА XR, пацієнт потребує ретельного спостереження стосовно розвитку симптомів гіпоглікемії.

Деякі лікарські засоби можуть негативно впливати на функцію нирок, що може збільшити ризик розвитку лактоацидозу, наприклад НПЗП, включаючи селективні інгібітори циклооксигенази (ЦОГ) II, інгібітори АПФ, антагоністи рецепторів ангіотензину II та діуретики, особливо петльові діуретики. Необхідне ретельне спостереження за функцією нирок на початку та протягом застосування таких лікарських засобів у комбінації з метформіном.

Особливості застосування.

Лактоацидоз

Лактоацидоз – це дуже рідкісне, але серйозне метаболічне ускладнення, найчастіше виникає при різкому погіршенні функції нирок або захворюваннях кардіореспіраторної системи, або сепсисі. Накопичення метформіну відбувається при різкому погіршенні функції нирок зі збільшенням ризику розвитку лактоацидозу.

У разі дегідратації (тяжка діарея або блювання, гарячка, жар, зменшення споживання рідини) слід тимчасово припинити лікування цим лікарським засобом і рекомендується звернутися до медичних працівників.

У післяреєстраційний період були випадки метформін-асоційованого лактоацидозу, в тому числі летальні. Ці випадки характеризувалися непомітним початком і супроводжувалися такими неспецифічними симптомами, як загальне нездужання, міалгія, біль у животі, респіраторний дистрес або підвищена сонливість; однак гіпотермія, артеріальна гіпотензія та резистентна брадиаритмія спостерігалися лише у разі тяжкого ацидозу.

Лікарські засоби, які можуть швидко погіршити функцію нирок (такі як антигіпертензивні засоби, діуретики та НПЗП), слід починати приймати з обережністю пацієнтам, які лікуються метформіном. Інші фактори ризику розвитку лактоацидозу – надмірне вживання алкоголю, печінкова недостатність, погано контрольований діабет, кетоз, тривале голодування та будь-які стани, що супроводжуються гіпоксією, а також одночасне застосування лікарських засобів, які можуть викликати лактоацидоз.

Метформін-асоційований лактоацидоз характеризується підвищенням концентрації лактату в крові (> 5 ммоль/л), ацидозом з аніонним інтервалом (без ознак кетонурії чи кетонемії) та зростанням співвідношення лактат/піруват, а також підвищенням рівнів метформіну в плазмі крові зазвичай > 5 мкг/мл. Метформін зменшує поглинання лактату печінкою, внаслідок чого зростають рівні лактату в крові, підвищуючи ризик розвитку лактоацидозу, особливо у пацієнтів груп ризику.

За наявності підозри на метформін-асоційований лактоацидоз слід негайно вжити загальних

підтримувальних заходів в умовах лікарняного стаціонару, а також негайно відмінити препарат КОМБОГЛІЗА XR.

Пацієнтам, які приймають препарат КОМБОГЛІЗА XR, з діагностованим або обґрунтовано підозрюваним лактоацидозом рекомендується негайне проведення гемодіалізу з метою корекції ацидозу та виведення накопиченого метформіну (метформіну гідрохлорид виводиться шляхом діалізу з кліренсом до 170 мл/хвилину за умови задовільної гемодинаміки). Гемодіаліз часто забезпечує усунення симптомів та одужання.

Пацієнтів та членів їхніх сімей необхідно попередити про симптоми лактоацидозу та про необхідність припинити прийом препарату КОМБОГЛІЗА XR і звернутися до лікаря в разі появи цих симптомів.

Пацієнти та/або опікуни повинні бути проінформовані про ризик розвитку лактоацидозу. Лактоацидоз характеризується ацидозною задишкою, болем у животі, м'язовими спазмами, астенією та гіпотермією з подальшим розвитком коми. При підозрі на розвиток таких симптомів необхідно припинити застосування препарату КОМБОГЛІЗА XR і негайно звернутися за медичною допомогою. Лабораторні показники: зниження pH крові (< 7,35), підвищення плазматичної концентрації лактату вище 5 ммоль/л, а також збільшення аніонного проміжку і співвідношення лактат/піруват.

Нижче наведено рекомендації щодо зниження ризику та лікування метформін-асоційованого лактоацидозу для кожного з відомих та можливих факторів ризику.

Порушення функції нирок. У післяреєстраційний період випадки метформін-асоційованого лактоацидозу спостерігалися переважно в пацієнтів зі значним порушенням функції нирок. Ризик накопичення метформіну та розвитку метформін-асоційованого лактоацидозу зростає зі зростанням тяжкості порушення функції нирок, оскільки метформін виводиться переважно нирками. Нижче наведено клінічні рекомендації залежно від функції нирок пацієнта (див. розділ «Фармакокінетика»).

- Перед початком лікування препаратом КОМБОГЛІЗА XR визначте розрахункову швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ).

- Препарат КОМБОГЛІЗА XR протипоказаний пацієнтам з рШКФ <30 мл/хв/1,73 м^2.

Розпочинати застосування препарату КОМБОГЛІЗА XR пацієнтам з рШКФ від 30 до 45 мл/хв/1,73 м^2 не рекомендується.

- У всіх пацієнтів, які приймають препарат КОМБОГЛІЗА XR, рШКФ слід оцінювати щонайменше щорічно. У пацієнтів з підвищеним ризиком розвитку порушення функції нирок (наприклад у пацієнтів літнього віку) функцію нирок слід оцінювати частіше.

- Для пацієнтів, які приймають препарат КОМБОГЛІЗА XR, чиї показники рШКФ нижче 45 мл/хв/1,73 м^2, необхідно оцінити користь та ризик продовження терапії.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами. Одночасне застосування препарату КОМБОГЛІЗА XR з деякими іншими лікарськими засобами може зумовити підвищення ризику метформін-асоційованого лактоацидозу; це стосується препаратів, що погіршують функцію нирок, зумовлюють значні зміни кровообігу, впливають на кислотно-лужну рівновагу або посилюють накопичення метформіну (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Отже, такі пацієнти потребують більш частого моніторингу.

Вік понад 65 років. Ризик метформін-асоційованого лактоацидозу зростає з віком пацієнта, оскільки у пацієнтів літнього віку порушення функції печінки, нирок або серця є більш ймовірними, ніж у пацієнтів молодшого віку. Функцію нирок у пацієнтів літнього віку слід оцінювати частіше.

Рентгенологічні дослідження з контрастуванням. Дослідження із внутрішньосудинним введенням йодованих контрастних речовин можуть призводити до гострого погіршення ниркової функції та були пов'язані з лактоацидозом у пацієнтів, які отримували метформін. Препарат КОМБОГЛІЗА XR слід тимчасово відмінити під час або перед проведенням процедури візуалізації з використанням йодованого контрастного засобу пацієнтам з рШКФ від 30 до 60 мл/хв/1,73 $м^2$, захворюванням печінки, алкоголізмом або серцевою недостатністю в анамнезі, а також пацієнтам, яким йодовмісний контрастний засіб вводитимуть інтраартеріально. Прийом препарату розпочинається знову тільки після повторного оцінювання ниркової функції через 48 годин після процедури візуалізації та підтвердження того, що функція нирок стабільна.

Хірургічні втручання та інші процедури. Утримання від вживання їжі та рідин під час хірургічного втручання або інших процедур може зумовити підвищення ризику дегідратації, артеріальної гіпотензії та порушення функції нирок. Прийом препарату КОМБОГЛІЗА XR слід тимчасово призупинити на період обмеження споживання пацієнтом їжі та рідини.

Гіпоксичні стани. У післяреєстраційний період було кілька випадків метформін-асоційованого лактоацидозу на фоні гострої застійної серцевої недостатності (що супроводжувалася, зокрема, гіпоперфузією та гіпоксемією). Серцево-судинний колапс (шок), гострий інфаркт міокарда, сепсис та інші стани, асоційовані з гіпоксемією, супроводжуються розвитком лактоацидозу і також можуть спричинити преренальну азотемію. У таких випадках слід припинити лікування препаратом КОМБОГЛІЗА XR.

Зловживання алкоголем. Алкоголь посилює вплив метформіну на метаболізм лактату, що може призвести до підвищення ризику розвитку метформін-асоційованого лактоацидозу. Пацієнтів слід попереджати про те, що не можна зловживати алкоголем, приймаючи препарат КОМБОГЛІЗА XR.

Порушення функції печінки. У пацієнтів з порушенням функції печінки були випадки метформін-асоційованого лактоацидозу. Причиною могло бути порушення кліренсу лактату, що призвело до підвищення рівнів лактату в крові. Тому слід уникати застосування препарату КОМБОГЛІЗА XR пацієнтам із клінічними або лабораторними ознаками захворювання печінки.

Гострий панкреатит

За час постмаркетингових досліджень були отримані повідомлення про гострий панкреатит. Пацієнтів слід проінформувати про характерні симптоми гострого панкреатиту, зокрема стійкий, сильний біль у животі. За наявності підозри на панкреатит слід припинити застосування цього лікарського засобу; при підтвердженні діагнозу гострого панкреатиту не слід поновлювати застосування препарату. Слід дотримуватися обережності при лікуванні пацієнтів з панкреатитом в анамнезі. При застосуванні саксагліптину у післяреєстраційний період були спонтанні повідомлення про таку побічну реакцію, як гострий панкреатит. Після початку лікування препаратом КОМБОГЛІЗА XR слід спостерігати за станом пацієнта щодо ознак та симптомів панкреатиту.

Серцева недостатність

У дослідженні SAVOR частота госпіталізації через серцеву недостатність у пацієнтів, які

застосовували саксагліптин, була вищою, ніж у тих, хто отримував плацебо, хоча причинно-наслідковий зв'язок встановлений не був. Пацієнти з серцевою недостатністю в анамнезі та пацієнти з порушенням функції нирок мали вищий ризик госпіталізації з приводу серцевої недостатності незалежно від призначеного лікування.

Слід обов'язково зважити ризики та користь від лікування препаратом КОМБОГЛІЗА XR для пацієнтів з підвищеним ризиком серцевої недостатності. Під час терапії потрібно забезпечити спостереження за станом пацієнта щодо ознак та симптомів серцевої недостатності. Пацієнтів слід ознайомити з типовими симптомами серцевої недостатності та порадити їм негайно повідомляти про такі симптоми. Якщо розвивається серцева недостатність, потрібне обстеження та лікування згідно з сучасними стандартами; слід розглянути можливість відміни препарату КОМБОГЛІЗА XR.

Концентрації вітаміну B_{12}

Приблизно у 7% пацієнтів у сироватці крові спостерігалося зниження концентрації вітаміну B_{12}, яка раніше відповідала нормі, до субнормальних рівнів без клінічних проявів. Подібне зниження, можливо, з причини впливу на всмоктування вітаміну B_{12} із комплексу внутрішнього фактора-B12, дуже рідко пов'язане з анемією та швидко регресує після відміни метформіну або призначення добавок, що містять вітамін B_{12}. Пацієнтам, які приймають препарат КОМБОГЛІЗА XR, рекомендовано щорічно робити загальний клінічний аналіз крові, а будь-які відхилення необхідно відповідним чином з'ясувати та лікувати (див. розділ «Побічні реакції»).

Деякі люди (ті, хто споживає недостатньо вітаміну B_{12} або кальцію, а також ті, в кого ці речовини погано всмоктуються), вочевидь, є більш схильними до розвитку субнормальних рівнів вітаміну B_{12}. Для таких пацієнтів може бути корисним регулярне визначення рівнів вітаміну B_{12} у сироватці з 2- або 3-річним інтервалом.

Зміна клінічного стану пацієнтів з раніше контрольованим цукровим діабетом 2 типу

Якщо в пацієнта з раніше добре контрольованим на фоні прийому препарату КОМБОГЛІЗА XR цукровим діабетом 2 типу з'являються відхилення від норми лабораторних показників або захворювання з клінічними проявами (особливо невизначеного або недостатньо визначеного характеру), слід негайно провести обстеження щодо виявлення ознак кетоацидозу або лактоацидозу. Обстеження має складатися з визначення рівнів електролітів та кетонових тіл у сироватці крові, рівня глюкози крові та, за наявності показань, pH та рівнів лактату, пірувату й метформіну в крові. Якщо розвивається будь-яка форма ацидозу, необхідно негайно відмінити препарат КОМБОГЛІЗА XR та розпочати інші відповідні коригувальні заходи.

Гіпоглікемія на фоні одночасного застосування сульфонілсечовини або інсуліну

Саксагліптин

У разі застосування саксагліптину в комбінації з сульфонілсечовиною або інсуліном (ліками, здатними спричиняти гіпоглікемію) частота випадків підтвердженої гіпоглікемії була підвищеною порівняно з такою при прийомі плацебо в комбінації з сульфонілсечовиною або інсуліном (див. розділ «Побічні реакції»). Тому у разі застосування стимуляторів секреції інсуліну або інсуліну в комбінації з препаратом КОМБОГЛІЗА XR може виникнути потреба у зменшенні дози стимулятора секреції інсуліну або інсуліну (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Метформіну гідрохлорид

Гіпоглікемія не розвивається у пацієнтів, які отримують монотерапію метформіном за звичайних умов застосування, але можлива при споживанні недостатньо калорійної їжі, коли інтенсивні фізичні навантаження не компенсуються калорійними добавками, або на тлі супутнього застосування інших препаратів, що знижують рівень глюкози (таких як сульфонілсечовина та інсулін), або етилового спирту. Особливо чутливими до гіпоглікемічного впливу є пацієнти літнього віку та ослаблені пацієнти, ті, хто погано харчується, з недостатністю надниркових залоз або гіпофіза, з алкогольною інтоксикацією. У пацієнтів літнього віку та пацієнтів, які застосовують бета-адренергічні блокатори, гіпоглікемію може бути складно розпізнати.

Розлади з боку шкіри

У доклінічних токсикологічних дослідженнях саксагліптину на кінцівках у мавп спостерігалися виразкові та некротичні шкірні ураження. Частота ураження шкіри у клінічних дослідженнях не була підвищеною. Описано післяреєстраційні повідомлення про висипання на тлі застосування класу інгібіторів ДПП-4. Висипання зазначені також як побічна реакція (ПР) саксагліптину. Тому у процесі рутинного лікування пацієнтів з діабетом рекомендується моніторинг уражень шкіри, таких як утворення пухирців, виразок або висипання.

Реакції гіперчутливості

У післяреєстраційний період повідомлялося про серйозні реакції гіперчутливості у пацієнтів, які приймали саксагліптин. Цими реакціями були анафілаксія, ангіоневротичний набряк та ексфоліативний дерматит. Розвиток таких реакцій спостерігався протягом перших 3 місяців після початку лікування саксагліптином; в деяких випадках реакції виникали після першого прийому препарату. Якщо виникає підозра на серйозну реакцію гіперчутливості, слід припинити прийом препарату КОМБОГЛІЗА XR та застосовувати альтернативне лікування цукрового діабету (див. розділ «Побічні реакції»).

Необхідно проявляти обережність при лікуванні пацієнтів з ангіоневротичним набряком на фоні застосування інших інгібіторів дипептидилпептидази-4 (ДПП-4), оскільки невідомо, чи є такі пацієнти схильними до розвитку ангіоневротичного набряку на фоні застосування препарату КОМБОГЛІЗА XR.

Тяжка та інвалідизуюча артралгія

У післяреєстраційний період повідомлялося про випадки тяжкої та інвалідизуючої артралгії у пацієнтів, які приймали інгібітори ДПП-4. Час до появи симптомів після початку терапії коливався від одного дня до кількох років. Після відміни цих препаратів спостерігалося полегшення симптомів. У частини пацієнтів розвивався рецидив симптомів після поновлення лікування тим самим препаратом або іншим інгібітором ДПП-4. Інгібітори ДПП-4 слід вважати можливою причиною сильного болю в суглобах і за необхідності припинити застосування лікарського засобу.

Пацієнти з порушенням функції імунної системи

Пацієнти з порушенням функції імунної системи, наприклад пацієнти, які перенесли трансплантацію органів, або пацієнти, в яких діагностовано синдром імунодефіциту, не брали участі у дослідженнях у рамках програми клінічної розробки саксагліптину. Тому профілі

ефективності та безпеки саксагліптину для таких пацієнтів не встановлені.

Бульозний пемфігоїд

У післяреєстраційний період повідомлялося про випадки бульозного пемфігоїду, що зумовили потребу в госпіталізації, на фоні застосування інгібітора ДПП-4. У випадках, про які повідомляється, пацієнти одужали після застосування місцевого або системного імуносупресивного лікування та припинення прийому інгібітора ДПП-4. За наявності підозри на бульозний пемфігоїд лікування препаратом КОМБОГЛІЗА XR слід припинити й направити пацієнта до дерматолога для діагностики та лікування.

Макросудинні наслідки

Клінічні дослідження, які б надали переконливі докази зниження ризику макросудинних ускладнень при застосуванні препарату КОМБОГЛІЗА XR, не проводилися.

Застосування пацієнтам літнього віку

КОМБОГЛІЗА XR

У пацієнтів літнього віку вища ймовірність зниження функції нирок. Оцінювання функції нирок у пацієнтів літнього віку слід виконувати частіше (див. розділ «Фармакокінетика»).

Саксагліптин

Клінічних відмінностей за реакцією на препарат між літніми та молодшими пацієнтами виявлено не було, але не можна виключити більшу чутливість у деяких пацієнтів старшого віку.

Метформіну гідрохлорид

Контрольовані дослідження метформіну не включали достатню кількість пацієнтів літнього віку, щоб встановити, чи реагують вони на лікування інакше, ніж молодші пацієнти, хоча інші повідомлення про клінічний досвід застосування препарату свідчать про відсутність відмінностей за відповіддю на лікування між літніми та молодшими пацієнтами. Відомо, що метформін значною мірою виводиться нирками. У більшості випадків вибір дози для пацієнтів літнього віку потрібно здійснювати з обережністю, починаючи з нижнього рівня діапазону дозування, з огляду на вищу частоту зниження функції печінки, нирок або серця та супутніх захворювань або іншої медикаментозної терапії, а також вищий ризик розвитку лактоацидозу. Оцінювати функцію нирок у пацієнтів літнього віку слід частіше (див. розділи «Протипоказання» та «Фармакокінетика»).

Порушення функції нирок

Саксагліптин

Частота небажаних явищ, у тому числі серйозних небажаних явищ, та відміни досліджуваного препарату була приблизно однаковою в групах саксагліптину й плацебо. Загальна частота повідомлень про гіпоглікемію становила 20 % у пацієнтів, які приймали саксагліптин 2,5 мг, і 22 % у пацієнтів, які приймали плацебо. У чотирьох пацієнтів групи саксагліптину (4,7 %) та в трьох пацієнтів групи плацебо (3,5 %) було зареєстровано принаймні по одному епізоду підтвердженої гіпоглікемії з клінічними проявами.

Метформіну гідрохлорид

Оцінюйте функцію нирок пацієнта, перш ніж розпочати лікування препаратом КОМБОГЛІЗА XR та періодично надалі.

Метформін значною мірою виводиться нирками, тому ризик накопичення метформіну та розвитку лактоацидозу підвищується при порушенні функції нирок. Якщо у пацієнта, який приймає препарат КОМБОГЛІЗА XR, спостерігається подальше зменшення показника рШКФ нижче 45 мл/хв/1,73 м^2, слід оцінити переваги та ризики продовження лікування і зменшити дозу саксагліптину до 2,5 мг один раз на добу. Препарат КОМБОГЛІЗА XR протипоказаний пацієнтам з тяжким порушенням функції нирок та пацієнтам з розрахованою швидкістю клубочкової фільтрації (рШКФ) нижче 30 мл/хв/1,73 м^2 (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Протипоказання» та «Фармакокінетика»).

Порушення функції печінки

Застосування метформіну пацієнтам з порушенням функції печінки асоціювалося з рядом випадків лактоацидозу. Препарат КОМБОГЛІЗА XR не рекомендується пацієнтам з порушенням функції печінки.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Адекватних даних щодо застосування препарату вагітними жінками немає.

Препарат не слід застосовувати під час вагітності.

У разі необхідності лікування слід припинити годування груддю.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Не було проведено ніяких досліджень щодо впливу на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами. Враховуючи наявність запаморочення як побічної реакції, під час лікування препаратом слід утриматись від керування автотранспортом та роботи з іншими механізмами. Крім того, пацієнти повинні знати про ризик гіпоглікемії, що виникає внаслідок застосування препарату КОМБОГЛІЗА XR в комбінації з іншими антидіабетичними лікарськими засобами, що, як відомо, можуть спричиняти гіпоглікемію (такими як інсулін, сульфонілсечовина).

Спосіб застосування та дози.

Рекомендоване дозування

Дозування препарату КОМБОГЛІЗА XR призначають індивідуально, залежно від поточного режиму лікування пацієнта, ефективності та переносимості. Як правило, препарат КОМБОГЛІЗА XR слід застосовувати один раз на добу, ввечері, під час вживання їжі, поступово підвищуючи дозу для зменшення побічних ефектів з боку ШКТ, пов’язаних з прийомом метформіну.

Доступні такі форми випуску:

- КОМБОГЛІЗА XR, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 5 мг/500 мг,

- КОМБОГЛІЗА XR, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 5 мг/1000 мг,

- КОМБОГЛІЗА XR, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 2,5 мг/1000 мг.

Рекомендована початкова доза препарату КОМБОГЛІЗА XR для пацієнтів з потребою у 5 мг саксагліптину, які на даний момент не приймають метформін, становить 5 мг саксагліптину/500 мг метформіну уповільненого вивільнення один раз на добу з поступовим підвищенням дози та не повинна перевищувати максимальну рекомендовану дозу саксагліптину 5 мг і метформіну уповільненого вивільнення 2 000 мг.

У пацієнтів, які приймають метформін, дозування препарату КОМБОГЛІЗА XR повинно забезпечувати прийом метформіну в тій же дозі, яку вже приймає пацієнт, або в найближчій доцільній терапевтичній дозі.

Після переходу з метформіну з негайним вивільненням на метформін уповільненого вивільнення необхідні ретельний контроль глікемії й відповідне коригування дозування.

Пацієнти з добовою потребою 2,5 мг саксагліптину в комбінації з метформіном уповільненого вивільнення можуть приймати препарат КОМБОГЛІЗА XR 2,5 мг/1000 мг. Пацієнти з добовою потребою 2,5 мг саксагліптину, які раніше не приймали метформін або яким потрібна доза метформіну понад 1000 мг, повинні приймати компоненти комбінації у вигляді окремих препаратів.

Будь-які зміни у лікуванні цукрового діабету 2 типу повинні впроваджуватися обережно, з забезпеченням постійного нагляду за рівнем глікемії.

Як правило, таблетки КОМБОГЛІЗА XR слід ковтати цілими; їх не можна ламати, не можна розрізати і не можна розжовувати. Іноді неактивні інгредієнти препарату КОМБОГЛІЗА XR виводяться з калом у вигляді м’якої гідратованої маси, яка може нагадувати на вигляд оригінальну таблетку.

Корекція дозування у разі одночасного застосування потужних інгібіторів CYP3A4/5

Максимальна рекомендована доза саксагліптину становить 2,5 мг один раз на добу в умовах одночасного застосування потужних інгібіторів цитохрому P450 3A4/5 (CYP3A4/5) (наприклад кетоконазолу, атазанавіру, кларитроміцину, індинавіру, ітраконазолу, нефазодону, нелфінавіру, ритонавіру, саквінавіру й телітроміцину). У таких випадках слід обмежити дозу препарату КОМБОГЛІЗА XR дозуванням 2,5 мг/1000 мг один раз на добу (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакокінетика»).

Окремі групи пацієнтів

Порушення функції печінки

Цей лікарський засіб не слід застосовувати пацієнтам з порушеннями функції печінки.

Пацієнти літнього віку (≥ 65 років)

Оскільки метформін та саксагліптин виділяються нирками, цей лікарський засіб слід

застосовувати з обережністю пацієнтам літнього віку. Моніторинг функції нирок необхідний для запобігання асоційованому з метформіном лактоацидозу, особливо у пацієнтів літнього віку.

Діти

Безпека та ефективність застосування препарату КОМБОГЛІЗА XR пацієнтам дитячого віку не встановлені.

Передозування.

Саксагліптин

У контрольованих клінічних дослідженнях із пероральним прийомом саксагліптину здоровими добровольцями один раз на добу в дозах до 400 мг протягом 2 тижнів (у 80 разів більше за максимальну рекомендовану дозу для людини) не спостерігалося дозозалежних клінічних побічних реакцій та клінічно значущого впливу на інтервал QTc або частоту серцевих скорочень.

У разі передозування слід розпочинати відповідне підтримуюче лікування залежно від клінічного стану пацієнта. Саксагліптин та його активні метаболіти виводяться за допомогою гемодіалізу (23 % дози протягом 4 годин).

Метформіну гідрохлорид

Спостерігалися випадки передозування метформіну гідрохлориду, включаючи прийом доз, які перевищували 50 г. Приблизно у 10 % випадків повідомлялося про гіпоглікемію, але причинного зв’язку з метформіну гідрохлоридом встановлено не було. Значне передозування або супутні ризики застосування метформіну можуть призводити до лактоацидозу. Приблизно у 32 % випадків передозування метформіном повідомлялося про лактоацидоз (див. розділ «Особливості застосування»). Лактоацидоз вимагає надання невідкладної медичної допомоги і лікування в стаціонарі. Найбільш ефективним методом виведення лактату і метформіну є гемодіаліз. Метформін виводиться за допомогою діалізу з кліренсом до 170 мл/хв при добрих гемодинамічних показниках. Отже, гемодіаліз може бути корисним для виведення накопиченого препарату у пацієнтів з підозрою на передозування.

Побічні реакції

Описано такі серйозні побічні реакції:

- панкреатит (див. розділ «Особливості застосування»);

- серцева недостатність (див. розділ «Особливості застосування»);

- гіпоглікемія на фоні одночасного застосування сульфонілсечовини або інсуліну (див. розділ «Особливості застосування»);

- реакції гіперчутливості (див. розділ «Особливості застосування»);
- тяжка та інвалідизуюча артралгія (див. розділ «Особливості застосування»);
- бульозний пемфігоїд (див. розділ «Особливості застосування»).

Досвід клінічних досліджень

Оскільки клінічні дослідження проводяться в умовах, що значною мірою різняться, частоту небажаних реакцій у клінічних дослідженнях лікарського засобу не можна безпосередньо порівнювати з частотою побічних реакцій у клінічних дослідженнях іншого лікарського засобу, а також ця частота може не відповідати тій, що спостерігатиметься на практиці.

Побічні реакції, що спостерігалися в дослідженнях ефективності

Метформіну гідрохлорид

У плацебо-контрольованих дослідженнях монотерапії метформіном уповільненого вивільнення діарея та нудота/блювання спостерігалися у >5% пацієнтів, які приймали метформін, і частіше, ніж у пацієнтів, які приймали плацебо (9,6% та 2,6% для діареї і 6,5% та 1,5% для нудоти/блювання). Діарея зумовила необхідність відміни досліджуваного препарату лише у 0,6% пацієнтів, які приймали метформін уповільненого вивільнення.

Саксагліптин

Дані, представлені в таблиці 5, отримано за результатами 5 плацебо-контрольованих клінічних досліджень, у ході яких саксагліптин приймали 882 пацієнти, середня тривалість лікування саксагліптином становила 21 тиждень. Середній вік пацієнтів становив 55 років, 1,4% мали вік від 75 років, 48,4% були чоловічої статі. 67,5% досліджуваних становили пацієнти європеоїдної раси, 4,6% − пацієнти негроїдної раси (у т.ч. афроамериканці), 17,4% − пацієнти монголоїдної раси, а 10,5% та 9,8% мали іспанське або латиноамериканське етнічне походження. На вихідному рівні учасники дослідження страждали на цукровий діабет у середньому протягом 5,2 року і мали середній показник HbA1c 8,2%. Вихідний розрахований показник функції нирок відповідав нормальному або легкому ступеню порушення (рШКФ ≥60 мл/хв/1,73 м^2) у 91% пацієнтів.

У таблиці 5 показано часті побічні реакції, за винятком гіпоглікемії, що асоціювалися із застосуванням саксагліптину. Ці побічні реакції спостерігалися частіше в групі лікування саксагліптином, ніж у групі плацебо, і були зареєстровані не менш як у 5% пацієнтів, які приймали саксагліптин.

Таблиця 5

Побічні реакції в плацебо-контрольованих дослідженнях,* що спостерігалися у ≥5% пацієнтів, які приймали саксагліптин 5 мг, і частіше, ніж у пацієнтів, які приймали плацебо

Побічні реакції	Кількість (%) пацієнтів	
	Саксагліптин 5 мг N=882	Плацебо N=799
Інфекція верхніх дихальних шляхів	7,7	7,6
Інфекція сечовивідних шляхів	6,8	6,1
Головний біль	6,5	5,9

* Серед 5 плацебо-контрольованих досліджень два були дослідженнями монотерапії, одне – дослідженням додаткової комбінованої терапії з одним із таких препаратів: метформін, тіазолідиндіон або глібурид. У таблиці 5 показано дані за 24-тижневий період незалежно від лікарських засобів, що застосовувалися в невідкладних випадках, пов'язаних зі змінами рівня глюкози крові.

У пацієнтів, які приймали саксагліптин у дозі 2,5 мг, головний біль (6,5%) був єдиною небажаною реакцією, що спостерігалася з частотою ≥5% і частіше, ніж у пацієнтів, які приймали плацебо.

У дослідженні додаткової терапії з TZD (тіазолідиндіон) частота периферичних набряків була вищою в групі саксагліптину 5 мг порівняно з плацебо (8,1% та 4,3% відповідно). Частота периферичних набряків у групі лікування саксагліптином 2,5 мг становила 3,1%. У жодного з пацієнтів периферичні набряки не зумовили потребу у відміні досліджуваного препарату. Частота периферичних набряків у групах саксагліптину 2,5 мг та саксагліптину 5 мг порівняно з плацебо становила 3,6% та 2% порівняно з 3% в умовах монотерапії, 2,1% та 2,1% порівняно з 2,2% в умовах додаткової терапії до метформіну та 2,4% і 1,2% порівняно з 2,2% в умовах додаткової терапії до глібуриду.

Частота переломів становила 1,0 та 0,6 на 100 пацієнто-років відповідно для саксагліптину (аналіз об'єднаних даних для доз 2,5 мг, 5 мг та 10 мг) і плаце бо. Дозування саксагліптину 10 мг не є схваленою дозою. Зростання з часом частоти переломів у пацієнтів, які приймали саксагліптин, не спостерігалося. Причинно-наслідковий зв'язок переломів із застосуванням препарату встановлений не був; небажаний вплив саксагліптину на кісткову тканину не був доведений у доклінічних дослідженнях.

Дані про взаємозв'язок ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури із саксагліптином відсутні.

Досліджуване лікування було відмінено внаслідок побічних реакцій у 2,2%, 3,3% та 1,8% пацієнтів, які приймали саксагліптин 2,5 мг, саксагліптин 5 мг і плацебо відповідно. Найбільш частими побічними реакціями (що спостерігалися принаймні у 2 пацієнтів, які приймали саксагліптин 2,5 мг, або принаймні у 2 пацієнтів, які приймали саксагліптин 5 мг), асоційованими з достроковою відміною терапії, були лімфопенія (0,1% та 0,5% порівняно з 0% відповідно), висип (0,2% та 0,3% порівняно з 0,3%), підвищення рівня креатиніну крові (0,3% та 0% порівняно з 0%) та підвищення рівня креатинфосфокінази крові (0,1% та 0,2% порівняно з 0%).

Побічні реакції на фоні одночасного застосування інсуліну

У дослідженні додаткової терапії до інсуліну частота побічних явищ, в тому числі серйозних побічних реакцій та відміни досліджуваного лікування через побічні явища, була приблизно однаковою в групах саксагліптину і плацебо.

Побічні реакції, асоційовані із саксагліптином, що приймався одночасно з метформіном з негайним вивільненням, у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу, які раніше не отримували лікування

У таблиці 6 показано побічні реакції, що спостерігалися (незалежно від оцінки дослідником причинно-наслідкового зв'язку) у ≥5% пацієнтів, які брали участь у додатковому 24-тижневому активно контрольованому дослідженні, в якому раніше не ліковані пацієнти одночасно приймали саксагліптин і метформін.

Таблиця 6

Одночасний прийом саксагліптину й метформіну з негайним вивільненням пацієнтами, які раніше не отримували лікування: побічні реакції, що спостерігалися у ≥5% пацієнтів, які отримували комбіновану терапію саксагліптином 5 мг та метформіном з негайним вивільненням (і частіше, ніж у пацієнтів, які приймали тільки метформін з негайним вивільненням)

Побічні реакції	Кількість (%) пацієнтів	
	Саксагліптин 5 мг метформін*, N=320	Плацебо метформін*, N=328
Головний біль	24 (7,5)	17 (5,2)
Назофарингіт	22 (6,9)	13 (4,0)

* Прийом метформіну з негайним вивільненням починали з дози 500 мг на добу й поступово збільшували дозу до 2000 мг на добу.

У разі застосування комбінації саксагліптину й метформіну з негайним вивільненням або у вигляді доповнення саксагліптину до метформіну з негайним вивільненням, або у вигляді одночасного прийому, у пацієнтів, які раніше не отримували лікування, діарея була єдиним побічним явищем з боку шлунково-кишкового тракту, що спостерігалося з частотою ≥5% в усіх групах лікування обох досліджень. У дослідженні додавання саксагліптину до метформіну з негайним вивільненням частота діареї становила 9,9%, 5,8% та 11,2% у групах саксагліптину 2,5 мг, 5 мг і плацебо відповідно. У разі одночасного прийому саксагліптину й метформіну з негайним вивільненням у пацієнтів, які раніше не отримували лікування, частота діареї становила 6,9% у групі саксагліптин 5 мг метформін з негайним вивільненням і 7,3% у групі плацебо метформін з негайним вивільненням.

Гіпоглікемія

У клінічних дослідженнях саксагліптину частоту гіпоглікемічних небажаних реакцій визначали на основі усіх повідомлень про випадки гіпоглікемії. Одночасне визначення рівня глюкози не вимагалося або в деяких пацієнтів, рівень глюкози був нормальним. Тому неможливо остаточно визначити, чи усі з цих повідомлень відображають істинну гіпоглікемію.

Частота повідомлень про гіпоглікемію при застосуванні саксагліптину 2,5 мг і саксагліптину 5 мг порівняно з плацебо в умовах монотерапії становила 4% і 5,6% порівняно з 4,1% відповідно. У дослідженні додавання до метформіну з негайним вивільненням частота повідомлень про гіпоглікемію становила 7,8% при застосуванні саксагліптину 2,5 мг, 5,8% при застосуванні саксагліптину 5 мг і 5% при прийомі плацебо. В умовах одночасного прийому саксагліптину й метформіну з негайним вивільненням у пацієнтів, які раніше не отримували лікування, частота повідомлень про гіпоглікемію становила 3,4% у групі саксагліптин 5 мг метформін з негайним вивільненням і 4% у групі плацебо метформін з негайним вивільненням.

В активно контрольованому дослідженні, в якому порівнювали додаткову терапію саксагліптином 5 мг з гліпізидом у пацієнтів з недостатнім контролем глікемії на фоні тільки метформіну, частота повідомлень про гіпоглікемію становила 3% (19 явищ у 13 пацієнтів) при застосуванні саксагліптину 5 мг порівняно з 36,3% (750 явищ у 156 пацієнтів) при застосуванні гліпізиду. Підтверджена гіпоглікемія з клінічними проявами (з наданням результату вимірювання глюкози у взятій з пальця краплі крові за допомогою тест-смужки ≤50 мг/дл) не спостерігалася у жодного з пацієнтів, які приймали саксагліптин, і спостерігалась у 35 пацієнтів, які приймали гліпізид (8,1%) (p<0,0001).

У дослідженні саксагліптину як доповнення до інсуліну загальна частота повідомлень про гіпоглікемію становила 18,4% для саксагліптину 5 мг і 19,9% для плацебо. Однак частота підтвердженої гіпоглікемії з клінічними проявами (з наданням результату вимірювання глюкози у взятій з пальця краплі крові за допомогою тест-смужки ≤50 мг/дл) була вищою при застосуванні саксагліптину 5 мг (5,3%), ніж при прийомі плацебо (3,3%). У пацієнтів, які приймали інсулін у комбінації з метформіном, частота підтвердженої гіпоглікемії з клінічними проявами становила 4,8% при застосуванні саксагліптину порівняно з 1,9% при прийомі плацебо.

У дослідженні саксагліптину як доповнення до комбінації метформіну з сульфонілсечовиною загальна частота повідомлень про гіпоглікемію становила 10,1% при застосуванні саксагліптину 5 мг і 6,3% при прийомі плацебо. Підтверджена гіпоглікемія спостерігалася у 1,6% пацієнтів, які приймали саксагліптин, і в жодного з пацієнтів групи плацебо (див. розділ «Особливості застосування»).

Реакції гіперчутливості

Саксагліптин

Явища, пов’язані з індивідуальною гіперчутливістю, такі як кропив’янка та набряк обличчя, спостерігалися в 1,5%, 1,5% та 0,4% пацієнтів, які приймали саксагліптин 2,5 мг, саксагліптин 5 мг і плацебо відповідно. Жодне з цих явищ у пацієнтів, які приймали саксагліптин, не зумовило потребу в госпіталізації і не розцінювалося як загрозливе для життя. Один пацієнт у групі саксагліптину, включений в аналіз об’єднаних даних досліджень, припинив лікування досліджуваним препаратом через генералізовану кропив’янку і набряк обличчя.

Порушення функції нирок

У дослідженні SAVOR небажані реакції, пов’язані з порушенням функції нирок, у тому числі зміни лабораторних показників (тобто подвоєння показників рівня креатиніну сироватки порівняно з вихідним рівнем та рівень креатиніну сироватки >6 мг/дл), спостерігалися в 5,8% (у 483 з 8280) пацієнтів, які приймали саксагліптин, і в 5,1% (у 422 з 8212) пацієнтів, які приймали плацебо. Найбільш частими небажаними реакціями були порушення функції нирок (2,1% порівняно з 1,9%), гостра ниркова недостатність (1,4% порівняно з 1,2%) та ниркова недостатність (0,8% порівняно з 0,9%) в групах саксагліптину й плацебо відповідно. Протягом періоду від вихідного рівня до закінчення лікування спостерігалося середнє зниження рШКФ на 2,5 мл/хв/1,73 $м^2$ у пацієнтів, які приймали саксагліптин, та середнє зниження на 2,4 мл/хв/1,73 $м^2$ у пацієнтів, які приймали плацебо. Зниження рШКФ від > 50 мл/хв/1,73 $м^2$ (що відповідає нормі або легкому ступеню порушення функції нирок) до ≤ 50 мл/хв/1,73 $м^2$ (що відповідає помірному або тяжкому порушенню функції нирок) спостерігалося у більшої кількості пацієнтів, рандомізованих у групу саксагліптину (у 421 з 5227, 8,1%), порівняно з пацієнтами, рандомізованими у групу плацебо (у 344 з 5073, 6,8%). Частка пацієнтів з небажаними реакціями з боку нирок зростала з погіршенням вихідної функції нирок та зі

збільшенням віку незалежно від призначеного лікування.

Інфекції

Саксагліптин

Спонтанних повідомлень про випадки туберкульозу, асоційованого із застосуванням саксагліптину, не було; причинно-наслідковий зв'язок не встановлений.

Спонтанних повідомлень про випадки опортуністичних інфекцій, асоційованих із застосуванням саксагліптину, не було.

Основні життєві показники

Саксагліптин

Клінічно значущих змін основних життєвих показників у пацієнтів, які приймали саксагліптин окремо або в комбінації з метформіном, не спостерігалося.

Лабораторні аналізи

Абсолютна кількість лімфоцитів

Саксагліптин

Зменшення кількості лімфоцитів не супроводжувалося клінічно значущими небажаними реакціями. Дозування саксагліптину 10 мг не є схваленою дозою.

Клінічне значення зменшення кількості лімфоцитів відносно плацебо остаточно не з'ясоване. За наявності клінічних показань, таких як незвичайна або тривала інфекція, необхідно визначити кількість лімфоцитів. Вплив саксагліптину на кількість лімфоцитів у пацієнтів з лімфоцитарними аномаліями (наприклад вірус імунодефіциту людини) невідомий.

Концентрації вітаміну B_{12}

Метформіну гідрохлорид

Метформін може спричиняти зниження концентрацій вітаміну B_{12} у сироватці крові (див. розділ «Особливості застосування»).

Досвід застосування препарату в післяреєстраційний період

У післяреєстраційний період було ідентифіковано додаткові побічні реакції. Оскільки про ці реакції відомо зі спонтанних повідомлень, отриманих від популяції невизначеної чисельності, звичайно неможливо достовірно оцінити їхню частоту або встановити наявність причинно-наслідкового зв'язку із застосуванням препарату.

Про реакції підвищеної чутливості повідомлялося як про нечасті побічні реакції.

Часто повідомлялося про інфекції верхніх дихальних шляхів, інфекції сечових шляхів, гастроентерит, синусит, назофарингіт (тільки при початковому комбінаційному лікуванні).

Про панкреатит повідомлялося як про нечасту побічну реакцію.

Повідомлялося про такі порушення шлунково-кишкового тракту з відповідною частотою: нудота – часто, блювання – часто, панкреатит – нечасто, запор – невідомо.

Саксагліптин

- Реакції гіперчутливості, в тому числі анафілаксія, ангіоневротичний набряк та ексфоліативні ураження шкіри (див. розділ «Протипоказання» та «Особливості застосування»)

- Панкреатит (див. розділ «Особливості застосування»)

- Тяжка та інвалідизуюча артралгія (див. розділ «Особливості застосування»)

- Бульозний пемфігоїд (див. розділ «Особливості застосування»)

Метформіну гідрохлорид

- Холестатичне, печінковоклітинне та змішане печінковоклітинне ураження печінки.

Про лактоацидоз повідомлялося як про дуже рідку побічну реакцію.

Про розлади функції печінки, гепатит повідомлялося як про дуже рідкі побічні реакції.

Про шлунково-кишкові розлади (шлунково-кишкові симптоми: нудота, блювання, діарея, болі в животі і втрата апетиту) повідомлялося як про дуже часті побічні реакції.

Про дефіцит вітаміну B_{12} повідомлялося як про дуже рідку побічну реакцію (довготривале лікування метформіном пов'язане зі зниженням всмоктування вітаміну B_{12}, що дуже рідко може призвести до клінічно значущого дефіциту вітаміну B_{12} (наприклад до мегалобластної анемії)).

Термін придатності.

36 місяців.

Умови зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці при температурі не вище 25 °С.

Упаковка. По 7 таблеток у блістері, по 4 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

АстраЗенека Фармасьютикалс ЛП.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

4601 Хайуей 62 Іст, Маунт Вернон, IN, 47620, США.