

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

КОМБОГЛІЗА XR (KOMBOGLYZA XR™)

Склад:

діючі речовини: саксагліптин, метформін;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 2,79 мг саксагліптину гідрохлориду безводного у перерахуванні на саксагліптин 2,5 мг та 1005 мг метформіну гідрохлориду у перерахуванні на метформін 1000 мг;

або 5,58 мг саксагліптину гідрохлориду безводного у перерахуванні на саксагліптин 5 мг та 502,5 мг метформіну гідрохлориду у перерахуванні на метформін 500 мг;

або 5,58 мг саксагліптину гідрохлориду безводного у перерахуванні на саксагліптин 5 мг та 1005 мг метформіну гідрохлориду у перерахуванні на метформін 1000 мг;

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

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

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

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

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група.

Пероральні гіпоглікемізуючі препарати. Інгібітор дипептидил-пептидази (інгібітор ДПП-4). Код АТС А10ВН.

Клінічні характеристики.

Показання.

Як доповнення до дієти та фізичних вправ для покращення глікемічного контролю у дорослих хворих з цукровим діабетом II типу, якщо підходить лікування саксагліптином і метформіном.

Протипоказання.

Препарат не слід застосовувати для лікування цукрового діабету I типу або діабетичного кетоацидозу, оскільки препарат не буде ефективний при таких станах. Препарат не досліджувався в комбінації з інсуліном.

Захворювання нирок або порушення функції нирок (наприклад, на що вказує рівень креатиніну в сироватці крові $\geq 1,5$ мг/дл [у чоловіків], $\geq 1,4$ мг/дл [у жінок] або відхилення у показниках кліренсу креатиніну), які також можуть розвиватися внаслідок таких захворювань, як кардіоваскулярний колапс (шок), гострий інфаркт міокарда та септицемія.

Препарат не слід застосовувати пацієнтам з відомою гіперчутливістю до саксагліптину або до метформіну гідрохлориду.

Гострий або хронічний метаболічний ацидоз, в т. ч. діабетичний кетоацидоз з комою або без неї.

Діабетичний кетоацидоз слід лікувати інсуліном.

Необхідно тимчасово відмінити препарат Комбогліза XR пацієнтам, яким проводять радіологічні обстеження, що передбачають внутрішньосудинне введення йодованих контрастних речовин, оскільки застосування подібних засобів може призвести до гострого погіршення функції нирок.

Спосіб застосування та дози.

При антигіперглікемічній терапії доза препарату Комбогліза XR повинна призначатися в індивідуальному порядку залежно від поточного режиму лікування пацієнта, ефективності та переносимості та не повинна перевищувати максимальну рекомендовану дозу саксагліптину 5 мг і метформіну уповільненого вивільнення 2 000 мг. 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. Якщо терапія комбінованим препаратом, який містить саксагліптин та метформін, вважається доречною, рекомендована доза саксагліптину становить 2,5 мг або 5 мг один раз на добу. Рекомендована початкова доза метформіну гідрохлориду уповільненого вивільнення становить 500 мг один раз на добу, яку можна титрувати до дози 2 000 мг один раз на добу. Максимальна доза препарату Комбогліза XR - саксагліптину 5 мг/метформіну уповільненого вивільнення 2 000 мг, яку застосовують як дві таблетки по 2,5 мг/1 000 мг один раз на добу.

Не проводилося спеціальних досліджень із вивчення безпеки та ефективності препарату Комбогліза XR у пацієнтів, які раніше отримували терапію іншими антигіперглікемічними засобами, а потім були переведені на прийом Комбогліза XR. Будь-які зміни в терапії діабету II типу повинні впроваджуватися обережно та під постійним наглядом, оскільки можуть мати місце зміни глікемічного контролю.

Таблетки Комбогліза XR слід ковтати цілими та не роздавлювати їх, не розламувати і не розжовувати. Іноді неактивні компоненти препарату Комбогліза XR у калі можуть мати вигляд м'якої вологої маси, яка нагадує оригінальну таблетку.

Сильні інгібітори CYP3A4/5.

При

супутньому застосуванню з сильними інгібіторами цитохрому P450 3A4/5 (CYP3A4/5) (наприклад, з кетоконазолом, атазанавіром, кларитроміцином, індинавіром, ітраконазолом, нефазодоном, нелфінавіром, ритонавіром, саквінавіром та телітроміцином) доза саксагліптину становить 2,5 мг один раз на добу

Побічні реакції.

Монотерапія та додаткова комбінована терапія

Саксагліптин

Найчастішими побічними ефектами (про розвиток яких повідомлялося, щонайменше, у 2 пацієнтів, які отримували саксагліптин в дозі 2,5 мг, або, щонайменше, у 2 пацієнтів, які отримували саксагліптин в дозі 5 мг), пов'язаними з достроковою відміною терапії, були лімфопенія (0,1 % та 0,5 % проти 0 %, відповідно), висипання (0,2 % та 0,3 % проти 0,3 %), підвищений рівень креатиніну в крові (0,3% та 0% проти 0%) та підвищений рівень креатинфосфокінази в крові (0,1 % та 0,2 % проти 0 %).

У пацієнтів, які отримували саксагліптин у дозі 2,5 мг, головний біль (6,5 %) був єдиною побічною реакцією, повідомлюваною з частотою ≥ 5 % та набагато частіше, ніж у пацієнтів, які отримували плацебо.

Побічні реакції, про розвиток яких повідомлялося ≥ 2 % пацієнтів, які отримували саксагліптин у дозі 2,5 мг або саксагліптин у дозі 5 мг, та на ≥ 1 % частіше порівняно з плацебо, включали синусит (2,9 % та 2,6 % проти 1,6 %, відповідно), абдомінальний біль (2,4 % та 1,7 % проти 0,5 %), гастроентерит (1,9 % та 2,3 % проти 0,9 %) та блювання (2,2 % та 2,3% проти 1,3 %).

Частота переломів становила 1 та 0,6 на 100 пацієнто-років відповідно для саксагліптину (об'єднаний аналіз доз 2,5 мг, 5 мг та 10 мг) та плацебо. Частота переломів у пацієнтів, які отримували саксагліптин, з часом не збільшувалася. Причинний зв'язок встановлений не був, а доклінічні дослідження не продемонстрували негативного впливу саксагліптину на кістки.

Таке явище, як тромбоцитопенія, що узгоджується з діагнозом «ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура», спостерігалось в ході програми клінічних досліджень. Зв'язок цього явища із саксагліптином невідомий.

Побічні реакції, пов'язані із саксагліптином, що застосовувався з метформіном, у пацієнтів з діабетом II типу, які раніше не отримували лікування

Саксагліптин

у

пацієнтів, які отримували комбіновану терапію саксагліптином та метформіном, як додаткову або як початкову комбіновану терапію, діарея була єдиним явищем з боку ШКТ, яке мало місце у ≥ 5 % пацієнтів у кожній групі лікування. Частота появи діареї дорівнювала 9,9 %, 5,8 % та 11,2 % в групі, яка отримувала саксагліптин у дозі 2,5 мг, 5 мг та в групі плацебо, відповідно, в ході дослідження із додаванням саксагліптину до метформіну. Частота дорівнювала 6,9 % та 7,3 % в групах, які отримували саксагліптин у дозі 5 мг плюс метформін та монотерапію метформіном у дослідженні початкової комбінованої терапії із застосуванням метформіну.

Гіпоглікемія

Саксагліптин

Інформація про побічні реакції «гіпоглікемія» базувалася на всіх звітах про гіпоглікемію. Одночасне вимірювання рівня глюкози не було потрібне. Частота повідомлень про гіпоглікемію становила 3,4 % у пацієнтів без досвіду лікування, яким був призначений саксагліптин у дозі 5 мг плюс метформін, та 4,0 % у пацієнтів, які отримували монотерапію метформіном.

Реакції підвищеної чутливості

Саксагліптин

Про такі побічні реакції як кропив'янка та набряк обличчя, повідомлялося у 1,5 %, 1,5 % та 0,4 % пацієнтів, які отримували саксагліптин у дозі 2,5 мг, саксагліптин у дозі 5 мг та плацебо, відповідно. Жодному із пацієнтів з таким явищем госпіталізація не була потрібна, та про жодне не повідомлялось як про таке, що загрожує життю.

Основні показники стану організму

Саксагліптин

У пацієнтів, які отримували монотерапію саксагліптином або комбіновану терапію з метформіном, клінічно значущих змін у показниках стану організму не спостерігалось.

Монотерапія

Метформіну гідрохлорид

Найчастішими побічними реакціями, що мали місце в дослідженнях, про розвиток яких повідомлялося у >5 % пацієнтів, які отримували лікування метформіну гідрохлоридом уповільненого вивільнення, та частіше, ніж у пацієнтів, які отримували плацебо, були діарея та нудота/блювання.

Лабораторні аналізи

Абсолютна кількість лімфоцитів

Саксагліптин

В клінічних дослідженнях частота відхилень лабораторних показників від норми була подібною у пацієнтів, які приймали саксагліптин в дозі 5 мг, та тих, хто приймав плацебо. Відмічалось невелике зменшення абсолютної кількості лімфоцитів. В аналізі сукупних даних п'яти плацебо-контрольованих клінічних досліджень відмічалось зниження абсолютної кількості лімфоцитів приблизно на 100 клітин/мкл від початкового середнього значення в 2200 клітин/мкл порівняно із групою плацебо. Середня абсолютна кількість лімфоцитів лишалась стабільною та не виходила за межі норми при щоденному застосуванні протягом до 102 тижнів. Зниження кількості лімфоцитів не супроводжувалось клінічно значущими небажаними реакціями. Клінічна значущість такого зниження кількості лімфоцитів порівняно із групою плацебо невідома.

Тромбоцити

Саксагліптин

Саксагліптин не продемонстрував клінічно значущого або стійкого впливу на кількість тромбоцитів.

Рівні вітаміну В₂

Метформіну гідрохлорид

Зниження рівнів вітаміну В₂ в сироватці крові, без клінічних проявів, спостерігалось приблизно у 7% пацієнтів.

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 у людини) не спостерігалось дозозалежних клінічних побічних реакцій та клінічно значущого впливу на інтервал QTc або частоту серцевих скорочень.

У випадку 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

Мало місце передозування метформіну гідрохлоридом, включаючи прийом доз, які перевищували 50 г.

Приблизно у 10 % випадків повідомлялося про гіпоглікемію, але причинного зв'язку з метформіну гідрохлоридом встановлено не було. Приблизно у 32 % випадків передозування метформіном повідомлялося про лактацидоз. Метформін піддається діалізу з кліренсом до 170 мл/хв при добрих

гемодинамічних показників. Отже, гемодіаліз може бути корисним для видалення накопиченого препарату у пацієнтів з підозрою на передозування.

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.

Діти.

Безпека та ефективність препарату Комбогліза XR у пацієнтів дитячого віку не встановлені.

Особливості застосування.

Лактацидоз.

Лактацидоз –

це рідкісне, але серйозне метаболічне ускладнення, що може розвинути внаслідок накопичення метформіну під час лікування препаратом Комбогліза XR; летальність при лактацидозі становить 50 %. Лактацидоз може також розвиватися у зв'язку з деякими патологічними станами, включаючи цукровий діабет, та на тлі вираженої гіперперфузії тканин та гіпоксемії. Лактацидоз характеризується підвищенням рівнів лактату в крові (>5 ммоль/л), зниженням рН, порушенням електролітного складу разом зі збільшенням аніонного інтервалу та підвищенням співвідношення лактат/піруват. Якщо причиною розвитку лактацидозу є метформін, плазмові рівні метформіну, як правило, становлять >5 мкг/мл. Повідомлювана частота розвитку лактацидозу у пацієнтів, які отримують метформіну гідрохлорид, є дуже низькою. У повідомлених випадках лактацидоз мав місце, головним чином, у пацієнтів з діабетом та вираженим порушенням функції нирок, в тому числі з уродженим захворюванням нирок та з гіперперфузією нирок, часто на фоні багатьох супутніх проблем медичного/хірургічного характеру та прийому кількох супутніх препаратів. Ризик розвитку лактацидозу підвищений у пацієнтів із застійною серцевою недостатністю, що вимагає медикаментозного лікування, зокрема, у пацієнтів з нестабільною або гострою застійною серцевою недостатністю з можливістю появи гіперперфузії та гіпоксемії. Ризик розвитку лактацидозу збільшується з підвищенням ступеня порушення функції нирок та з віком пацієнта. Отже, ризик розвитку лактацидозу може бути суттєво зменшений шляхом регулярного моніторингу функції нирок у пацієнтів, які застосовують метформін, та шляхом застосування мінімальної ефективної дози метформіну. Зокрема, при лікуванні літніх пацієнтів необхідно уважно контролювати функцію нирок. Не слід розпочинати терапію метформіном у пацієнтів старше 80 років, якщо тільки визначення кліренсу креатиніну не продемонструвало відсутність погіршення функції нирок, оскільки такі пацієнти є більш схильними до розвитку лактацидозу. Крім того, за наявності будь-якого стану, пов'язаного з розвитком гіпоксемії, дегідратації або сепсису, метформін слід терміново відмінити. Оскільки порушення функції печінки може суттєво обмежити здатність виводити лактат, слід уникати призначення метформіну пацієнтам із захворюванням печінки, що підтверджується клінічними або лабораторними даними. Пацієнтів необхідно попередити про небезпеку надмірного вживання алкогольних напоїв, під час застосування метформіну, оскільки алкоголь посилює вплив метформіну гідрохлориду на метаболізм лактату. Крім того, метформін необхідно тимчасово відмінити перед обстеженням із внутрішньосудинним введенням радіоконтрастної речовини та хірургічним втручанням.

Часто початок розвитку лактацидозу є непомітним та супроводжується тільки неспецифічними симптомами, такими як нездужання, міалгія, респіраторний дистрес, посилення сонливості та неспецифічний абдомінальний дистрес. При більш вираженому ацидозі можуть мати місце гіпотермія, артеріальна гіпотензія та стійка брадіаритмія. Пацієнт та його лікар повинні пам'ятати про важливість таких симптомів, а пацієнта слід попередити про необхідність негайного повідомлення лікаря у випадку їхнього розвитку. Метформін слід відмінити до з'ясування ситуації. Для цього можна визначити рівень електролітів у сироватці крові, рівень кетонів, глюкози в крові та, за наявності показань, значення рН крові, рівні лактату та навіть рівень метформіну в крові. При стабілізації стану пацієнта на тлі прийому будь-якої дози метформіну зв'язок симптомів з боку ШКТ з прийомом препарату, які часто розвиваються на початку терапії, малоймовірний. Пізніший розвиток шлунково-кишкових симптомів може бути пов'язаний з лактацидозом або іншим серйозним захворюванням.

Рівні лактату натще в плазмі венозної крові, що вищі за верхню межу норми, але менші 5 ммоль/л у пацієнтів, які приймають метформін, не обов'язково вказують на загрозу розвитку лактацидозу і можуть пояснюватися іншими механізмами, такими як недостатньо контрольований діабет або ожиріння, надмірна фізична активність або технічні проблеми при обробці зразків.

Лактацидоз слід підозрювати у кожного пацієнта з діабетом за наявності метаболічного ацидозу без ознак кетоацидозу (кетонурія та кетонемія).

Лактацидоз – це невідкладний стан, при якому лікування проводять в умовах стаціонару. Пацієнту з лактацидозом, який приймає метформін, препарат негайно відмінюють і призначають загальні підтримуючі заходи. Метформіну гідрохлорид піддається діалізу (з кліренсом до 170 мл/хв. при добрих гемодинамічних показниках), тому для лікування ацидозу та виведення накопиченого метформіну рекомендоване негайне проведення гемодіалізу. Такі заходи часто приводять до швидкої регресії симптомів та одужання.

Порушення функції печінки

Оскільки порушення функції печінки було пов'язане з кількома випадками лактацидозу, слід уникати призначення препарату Комбогліза XR пацієнтам з клінічними або лабораторними ознаками захворювання печінки.

Оцінювання функції нирок

Пацієнти із сироватковим рівнем креатиніну, що перевищує верхню межу норми для їхнього віку, не повинні отримувати препарат Комбогліза XR. У літніх пацієнтів препарат Комбогліза XR слід уважно титрувати до встановлення мінімальної дози для достатнього глікемічного ефекту, тому що з віком ниркова функція погіршується. У літніх пацієнтів, зокрема у пацієнтів старше 80 років функцію нирок слід регулярно контролювати, та, в цілому, препарат Комбогліза XR необхідно титрувати до максимальної дози метформіну, який входить до складу препарату.

До початку терапії препаратом Комбогліза XR, а потім, щонайменше, 1 раз на рік, необхідно оцінювати функцію нирок та проводити у звичайному порядку. Оцінювання функції нирок у пацієнтів, у яких прогнозується розвиток ниркової дисфункції, слід виконувати частіше, та відмінити прийом препарату Комбогліза XR за наявності доказів ниркової недостатності.

Рівень вітаміну В₁₂

Приблизно у 7 % пацієнтів спостерігалось зниження вітаміну В₁₂ до субнормальних рівнів у сироватці крові, які раніше відповідали нормі, без клінічних проявів. Подібне зниження, можливо, з причини впливу на всмоктування вітаміну В₁₂ із комплексу внутрішнього фактора-В₁₂, дуже рідко пов'язане з анемією та швидко регресує після відміни метформіну або призначення добавок, що містять вітамін В₁₂. Пацієнтам, які приймають препарат Комбогліза XR, рекомендовано щорічно робити загальний клінічний аналіз крові, а будь-які відхилення необхідно відповідним чином з'ясувати та лікувати.

Деякі люди (з недостатнім споживанням або всмоктуванням вітаміну В₁₂ або кальцію) схильні до зниження рівня вітаміну В₁₂ нижче норми. Цим пацієнтам необхідно робити стандартний аналіз рівня вітаміну В₁₂ у сироватці крові з проміжком 2-3 роки.

Вживання алкоголю

Алкоголь посилює вплив метформіну на метаболізм лактату. Пацієнтів необхідно попередити про небезпеку надмірного вживання алкогольних напоїв, як в рідкісних випадках, так і постійно, під час застосування препарату Комбогліза XR.

Хірургічні втручання

Застосування препарату Комбогліза XR слід тимчасово припинити на період проведення хірургічного втручання (крім незначних втручань, не пов'язаних з обмеженням вживання їжі або рідини) і не застосовувати до того часу, доки пацієнт не зможе приймати їжу перорально, а функція нирок не буде визначена як нормальна.

Зміна клінічного статусу пацієнтів з раніше контрольованим діабетом II типу

Пацієнт з діабетом II типу, що раніше добре піддавався контролю при застосуванні препарату Комбогліза XR, у якого виникають відхилення показників лабораторних аналізів або клінічні захворювання (особливо невизначені або нечітко визначені захворювання), повинен швидко бути оцінений на наявність кетоацидозу або лактацидозу. Оцінювання повинне включати визначення сироваткового рівня електролітів та кетонів, глюкози, та, за наявності показань, значення рН крові, рівні лактату, пірувату та метформіну. За наявності будь-якої форми ацидозу прийом препарату Комбогліза XR негайно припиняють.

та призначають відповідні корегуючі заходи.

Застосування з препаратами, які спричиняють гіпоглікемію

Саксагліптин

Стимулятори секреції інсуліну, такі як сульфонілсечовина, призводять до гіпоглікемії. Отже, при застосуванні в комбінації із саксагліптином, для зниження ризику розвитку гіпоглікемії може знадобитися зменшення дози стимулятора секреції інсуліну.

Метформіну гідрохлорид

Гіпоглікемія не розвивається у пацієнтів, які отримують монотерапію метформіном за звичайних умов застосування, але може мати місце 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 літні та ослаблені пацієнти, ті, які погано харчуються, з недостатністю надниркових залоз або гіпофіза, з алкогольною інтоксикацією. У літніх пацієнтів та в пацієнтів, які застосовують бета-адренергічні блокатори, гіпоглікемію може бути складно розпізнати.

Супутні препарати, які впливають на функцію нирок або фармакокінетику метформіну

Супутні препарати, які можуть негативно вплинути на функцію нирок або призвести до виражених гемодинамічних змін, або ж вплинути на фармакокінетику метформіну, такі як катіонні препарати, які виводяться шляхом ниркової канальцевої секреції, слід застосовувати з обережністю.

Радіологічні обстеження, які передбачають внутрішньосудинне введення йодованих контрастних речовин

Дослідження із внутрішньосудинним введенням йодованих контрастних речовин можуть призводити до гострого погіршення ниркової функції та були пов'язані з лактацидозом у пацієнтів, які отримували метформін. Отже, пацієнтам, яким заплановане проведення подібного обстеження, препарат Комбогліза XR слід тимчасово відмінити на час процедури або до неї, а також протягом 48 годин після процедури. Прийом препарату розпочинається знову тільки після повторного оцінювання ниркової функції та підтвердження того, що вона відповідає нормі.

Гіпоксичні стани

З лактацидозом пов'язані кардіоваскулярний колапс (шок) з будь-якої причини, гостра застійна серцева недостатність, гострий інфаркт міокарда та інші захворювання, які характеризуються розвитком гіпоксемії та можуть також призвести до преренальної азотемії. При появі цих захворювань у пацієнтів, які отримують Комбогліза XR, препарат слід терміново відмінити.

Втрата контролю рівня глюкози в крові

Якщо пацієнт, стан якого був стабілізований на будь-якому діабетичному режимі, зазнає такого стану, як гарячка, травма, інфекційне захворювання або хірургічне втручання, може мати місце тимчасова втрата глікемічного контролю. В таких випадках може потребуватися відміна препарату Комбогліза XR та тимчасове введення інсуліну. Прийом препарату Комбогліза XR можна розпочинати знову після регресії гострого нападу.

Вплив на судини

Клінічні дослідження, які б надали переконливі докази зниження ризику розвитку макросудинних захворювань при застосуванні препарату Комбогліза XR або будь-яких інших антидіабетичних засобів, не проводилися.

Застосування у літніх пацієнтів

Оскільки саксагліптин та метформін виводяться частково нирками та дуже часто у літніх пацієнтів функція нирок знижується, препарат Комбогліза XR слід з обережністю призначати пацієнтам старшого віку.

Саксагліптин. Клінічних відмінностей у реакції між літніми та молодшими пацієнтами виявлено не було, але не можна виключити більшу чутливість деяких пацієнтів старшого віку.

Метформіну гідро хлорид. Комбогліза XR слід застосовувати тільки пацієнтам із нормальною функцією нирок. Початкова та підтримуюча доза метформіну повинна бути стабільною у пацієнтів літнього віку через можливість зниження функції нирок у цій групі пацієнтів. Корекція дози повинна виконуватися після ретельної оцінки функції нирок.

Не проводилося спеціальних досліджень із вивчення безпеки та ефективності препарату Комбогліза XR у пацієнтів, які раніше отримували терапію іншими антигіперглікемічними засобами, а потім були переведені на прийом препарату Комбогліза XR.

Будь-які зміни в терапії діабету II типу повинні впроваджуватися обережно та під постійним наглядом, оскільки можуть мати місце зміни глікемічного контролю.

Застосування у пацієнтів з панкреатитом. За час постмаркетингових досліджень були отримані повідомлення про гострий панкреатит. Слід інформувати пацієнтів про характерний симптом гострого панкреатиту: постійний сильний біль у животі. При підозрі на панкреатит прийом Комбоглізи XR слід припинити.

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

Дослідження впливу на здатність керувати автотранспортом та працювати з механізмами не проводилися. Враховуючи наявність запаморочення як побічної реакції, під час лікування препаратом слід утриматись від керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Індуктори ферментів CYP3A4/5

Саксагліптин. Рифампін значно ослаблював експозицію саксагліптину, що не супроводжувалося зміною площі під кривою «концентрація-час» (AUC) його активного метаболіту, 5-гідроксі- саксагліптину. Рифампін не впливав на пригнічення активності дипептидилпептидази-4 в плазмі (ДПП - 4) протягом інтервалу тривалістю 24 години. Отже, коригувати дозу саксагліптину не рекомендовано.

Інгібітори ферментів CYP3A4/5

Помірні інгібітори CYP3A4/5

Саксагліптин. Дилтіазем посилював експозицію саксагліптину. Аналогічні підвищення плазматичної концентрації саксагліптину очікуються в присутності інших помірних інгібіторів цитохрому P450 3A4/5 (CYP3A4/5) (наприклад, ампренавіру, апрепітанту, еритроміцину, флуконазолу, фосампренавіру, грейпфрутового соку та верапамілу). Проте коригувати дозу саксагліптину не рекомендовано.

Сильні інгібітори CYP3A4/5

Саксагліптин

Кетоконазол суттєво посилював експозицію саксагліптину. Аналогічні значні підвищення плазматичної концентрації саксагліптину очікуються в присутності інших сильнодіючих інгібіторів CYP3A4/5 (наприклад, атазанавіру, кларитроміцину індинавіру, ітраконазолу, нефазодону, нелфінавіру, ритонавіру, саквінавіру та телітроміцину). При спільному прийомі із сильнодіючим інгібітором CYP3A4/5 дозу саксагліптину слід обмежити до 2,5 мг.

Катіонні препарати

Метформіну гідрохлорид

Теоретично катіонні препарати (наприклад, амілорид, дигоксин, морфін, прокаїнамід, хінідин, хінін, ранітидин, триамтерен, триметоприм або ванкоміцин), які виводяться за допомогою ниркової канальцевої секреції, можуть взаємодіяти з метформіном, конкуруючи за спільну тубулярну транспортну систему. Подібні види взаємодії між метформіном та циметидином для перорального застосування спостерігалися у здорових добровольців у дослідженнях взаємодії метформіну та циметидину як при прийомі одноразової дози, так і при прийомі багаторазових доз, при чому спостерігалось підвищення максимальної концентрації (C_{max}) метформіну в плазмі та в цільній крові на 60 % та підвищення значення AUC метформіну 40 % у плазмі та в цільній крові на 40 %. У дослідженні із застосуванням одноразової дози період напіввиведення не змінювався. Метформін не впливав на фармакокінетику циметидину. Хоча подібні взаємодії залишаються теоретичними (окрім взаємодії з циметидином), рекомендовано часто перевіряти стан пацієнтів та коригувати дозу препарату Комбогліза XR і/або інтерферуючих препаратів, якщо ці пацієнти приймають катіонні препарати, що виводяться через проксимальну ниркову тубулярну систему виділення.

Глібурид

Метформіну гідрохлорид

У дослідженні взаємодії із застосуванням одноразової дози у пацієнтів з діабетом II типу спільний прийом метформіну та глібуриду не змінював ані фармакокінетику, ані фармакодинаміку метформіну. Спостерігалось зниження значення AUC та C_{max} глібуриду, але ці явища були дуже мінливими. Оскільки в цьому дослідженні застосовувалася одноразова доза, а кореляція між рівнями глібуриду в крові та впливом на фармакодинаміку була відсутня, клінічна значущість цієї взаємодії лишається невизначеною.

Фуросемід

Метформіну гідрохлорид

Дослідження взаємодії між метформіном та фуросемідом із застосуванням одноразової дози за участі здорових добровольців продемонструвало вплив спільного прийому на фармакокінетичні показники обох препаратів. Фуросемід підвищував C_{max} метформіну в плазмі та крові на 22 % та AUC у крові на 15 %, при чому нирковий кліренс метформіну суттєвих змін не зазнав. При прийомі з метформіном C_{max} та AUC фуросеміду були меншими на 31 % та 12 %, відповідно, ніж при монотерапії, а кінцевий період напіввиведення був знижений на 32 %, при чому нирковий кліренс фуросеміду суттєвих змін не зазнав. Інформація про взаємодію метформіну та фуросеміду при тривалому прийомі відсутня.

Ніфедипин

Метформіну гідрохлорид

Дослідження взаємодії метформіну та ніфедипину із застосуванням одноразової дози за участі здорових добровольців продемонструвало, що спільний прийом з ніфедипином підвищував значення C_{max} та AUC метформіну в плазмі крові на 20 % та 9 % відповідно та збільшував кількість препарату, яка виводилася із сечею. Значення T_{max} та періоду напіввиведення змін не зазнали. Ніфедипин посилював всмоктування метформіну. Вплив метформіну на ніфедипін був мінімальний.

Застосування з іншими препаратами

Метформіну гідрохлорид

Деякі препарати здатні призводити до гіперглікемії та можуть сприяти втраті контролю за рівнем глюкози в крові. Такі препарати включають тiazиди та інші діуретики, кортикостероїди, фенотiazиди, препарати тиреоїдних гормонів, естрогени, оральні контрацептиви, фенітоїн, нікотинову кислоту, симпатоміметики, блокатори кальцієвих каналів та ізоніазид. При призначенні таких засобів пацієнту, який отримує препарат Комбогліза XR, необхідно пильно спостерігати стосовно ознак втрати контролю рівня глюкози крові у пацієнта. При відміні таких препаратів у пацієнта, який отримує препарат Комбогліза XR, необхідно пильно спостерігати стосовно симптомів розвитку гіпоглікемії у пацієнта.

У здорових добровольців при спільному прийомі в рамках досліджень взаємодії з одноразовим прийомом дози, фармакокінетика метформіну та пропанололу, а також метформіну та ібупрофену змін не зазнала. Метформін незначною мірою зв'язується з білками плазми крові, отже його взаємодія з препаратами, які значною мірою зв'язуються з білками (такими як саліцилати, сульфонаміди, хлорамфенікол та пробенецид), є мало ймовірною, порівняно з сульфонілсечовиною, що екстенсивно зв'язується з білками сироватки крові.

Взаємодії з лікарськими засобами

Саксагліптин та метформіну гідрохлорид

Супутній прийом разових доз саксагліптину (100 мг) та метформіну (1000 мг) не змінював фармакокінетику саксагліптину або метформіну у здорових добровольців.

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

Саксагліптин

In vitro аналіз взаємодії між лікарськими засобами

Метаболізм саксагліптину опосередкований, головним чином, CYP3A4/5.

В *in vitro* дослідженнях саксагліптин та його активний метаболіт не пригнічували CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 або 3A4 та не індуквали CYP1A2, 2B6, 2C9 або 3A4. Отже, не очікується, що саксагліптин змінюватиме метаболічний кліренс препаратів, які приймаються одночасно та метаболізуються цими ферментами. Саксагліптин належить до субстратів Р-глікопротеїну (P-gp), але не є значним інгібітором або індуктором Р-глікопротеїну.

Зв'язування саксагліптину та його активного метаболіту з білками *in vitro* в сироватці крові людини є незначним. Отже, зв'язування з білками не матиме суттєвого впливу на фармакокінетику саксагліптину або інших препаратів.

In vivo аналіз взаємодії з лікарськими засобами

Вплив саксагліптину на інші препарати

У дослідженнях саксагліптин не змінював суттєво фармакокінетику метформіну, глібуриду, піоглітазону, дигоксину, симвастатину, дилтіазему та кетоконазолу.

Метформін. Одночасне застосування разової дози саксагліптину (100 мг) та метформіну (1000 мг), субстрату hOCT-1 та hOCT-2, не змінювало фармакокінетику метформіну у здорових осіб. Отже, саксагліптин не є інгібітором hOCT-1 та hOCT-2-опосередкованого транспорту.

Глібурид. У результаті супутнього прийому одноразової дози саксагліптину (10 мг) та глібуриду (5 мг), субстрату CYP2C9, значення C_{max} глібуриду в плазмі крові підвищувалося на 16 %. Проте, значення AUC глібуриду не змінювалося. Отже, саксагліптин майже не інгібує метаболізм, опосередкований CYP2C9.

Піоглітазон. У результаті супутнього прийому (один раз на добу) багаторазових доз саксагліптину (10 мг) та піоглітазону (45 мг), субстрату CYP2C8, значення C_{max} піоглітазону в плазмі крові підвищувалося на 14 %. Проте значення AUC піоглітазону не змінювалося. Таким чином, саксагліптин несуттєво уповільнював або посилював метаболізм CYP2C8.

Дигоксин. У результаті супутнього прийому (один раз на добу) багаторазових доз саксагліптину (10 мг) та дигоксину (0,25 мг), субстрату P-gp, фармакокінетика дигоксину не змінювалася. Отже, саксагліптин не є ані інгібітором, ані індуктором переносу, опосередкованого P-gp.

Симвастатин. У результаті супутнього прийому (один раз на добу) багаторазових доз саксагліптину (10 мг) та симвастатину (40 мг), субстрату CYP3A4/5, фармакокінетика симвастатину не змінювалася. Отже, саксагліптин не є ані інгібітором, ані індуктором метаболізму, опосередкованого CYP3A4/5.

Дилтіазем. У результаті супутнього прийому (один раз на добу) багаторазових доз саксагліптину (10 мг) та дилтіазему (360 мг, лікарська форма пролонгованої дії при рівноважному стані), помірного інгібітору CYP3A4/5, значення C_{max} дилтіазему в плазмі крові підвищувалося на 16 %. Проте значення AUC дилтіазему не змінювалося.

Кетоконазол. У результаті супутнього прийому одноразової дози саксагліптину (100 мг) та багаторазових доз кетоконазолу (200 мг кожні 12 годин у рівноважному стані), сильнодіючого інгібітору CYP3A4/5 та P-gp, значення C_{max} та AUC кетоконазолу в плазмі крові знижувалося на 16 % та 13 % відповідно. Таким чином, не очікується що саксагліптин викликає значні зміни у фармакокінетиці інгібіторів CYP3A4/5 та P-gp.

Оральні контрацептиви. Одночасне застосування раз на добу саксагліптину (5 мг) та Орто-Циклену® (0,035 мг етинілестрадіолу/0,250 мг норгестімату), комбінованого орального контрацептиву, протягом 21 дня не змінювало фармакокінетику стаціонарного стану переважно активного естрогенового компоненту (етинілестрадіолу) або переважно активного прогестинного компоненту (норелгестроміну). При одночасному застосуванні саксагліптину та Орто-Циклену® плазмова AUC норгестрелу, активного метаболіту норелгестроміну, зростала на 13%, а C_{max} норгестрелу в плазмі збільшувалася на 17%. Такі невеликі зміни AUC та C_{max} норгестрелу не вважаються клінічно значущими. На підставі цих даних, не очікується, що саксагліптин істотно змінюватиме фармакокінетику естроген/прогестинних комбінованих оральних контрацептивів.

Вплив інших препаратів на саксагліптин

В дослідженнях у здорових добровольців, описаних нижче, фармакокінетика саксагліптину, його основного метаболіту або експозиція до сукупності активних компонентів саксагліптину (вихідної сполуки + метаболіту) не зазнавали істотних змін внаслідок застосування метформіну, глібуриду, піоглітазону, дігоксину, симвастатину, дилтіазему, кетоконазолу, рифампіну, омепразолу, комбінації гідроксиду алюмінію + гідроксиду магнію + симетикону, або фамотидину.

Глібурид. У результаті супутнього прийому одноразової дози саксагліптину (10 мг) та глібуриду (5 мг), субстрату CYP2C9, значення C_{max} саксагліптину в плазмі крові підвищувалося на 8 %. Проте значення AUC саксагліптину не змінювалося. Тому істотної взаємодії саксагліптину із іншими субстратами CYP2C9 не очікується.

Піоглітазон: У результаті супутнього прийому (один раз на добу) багаторазових доз саксагліптину (10 мг) та піоглітазону (45 мг), субстрату CYP2C8 (основного) та CYP3A4 (другорядного), фармакокінетика саксагліптину не змінювалася. Тому істотної взаємодії саксагліптину із іншими субстратами CYP2C8 не очікується.

Дигоксин. У результаті супутнього прийому (один раз на добу) багаторазових доз саксагліптину (10 мг) та дигоксину (0,25 мг), субстрату Р-гр, фармакокінетика саксагліптину не змінювалася.

Тому істотної взаємодії саксагліптину із іншими субстратами Р-глікопротеїну не очікується.

Симвастатин. У результаті супутнього прийому (один раз на добу) багаторазових доз саксагліптину (10 мг) та симвастатину (40 мг), субстрату СYP3A4/5, значення C_{max} саксагліптину підвищувалося на 21 %.

Проте, значення AUC саксагліптину не змінювалася. Тому істотної взаємодії саксагліптину із іншими субстратами СYP3A4/5 не очікується.

Дилтіазем. У результаті супутнього прийому разової дози саксагліптину (10 мг) та дилтіазему (360 мг лікарська форма пролонгованої дії при рівноважному стані), помірного інгібітору СYP3A4/5, значення C_{max} саксагліптину підвищувалося на 63 %, а значення AUC всіх активних складових саксагліптину на 21%.

Тому істотної взаємодії саксагліптину із іншими помірними інгібіторами СYP3A4/5 не очікується.

Кетоконазол. У результаті супутнього прийому разової дози саксагліптину (100 мг) та кетоконазолу (200 мг кожні 12 годин у рівноважному стані), сильнодіючого інгібітору СYP3A4/5 та Р-гр, значення C_{max} саксагліптину збільшилося на 62 %, а значення всіх активних компонентів саксагліптину на 13%. Тому істотної взаємодії саксагліптину із іншими потужними інгібіторами СYP3A4/5 та Р-глікопротеїну не очікується.

Рифампін (Ріфампіцин). У результаті супутнього прийому одноразової дози саксагліптину (5 мг) та рифампіну (600 мг один раз на добу у рівноважному стані) потужного індуктора СYP3A4/5 та Р-глікопротеїну, знижувало C_{max} саксагліптину на 53% та AUC всіх активних компонентів саксагліптину на 26%. Пригнічення активності плазмової ДПП-4 саксагліптинном протягом інтервалу між його прийомами (24 години) не зазнавало істотних змін при одночасному застосуванні рифампіну.

Омепразол. У результаті супутнього прийому (один раз на добу) багаторазових доз саксагліптину (10 мг) та омепразолу (40 мг), субстрату СYP2C19 (основного) та субстрату СYP3A4, інгібітору СYP2C19 та індуктору MRP-3, фармакокінетика саксагліптину не змінювалася. Тому значної взаємодії саксагліптину із іншими інгібіторами СYP2C19 або індукторами MRP-3 не очікується.

Гідроксид алюмінію + гідроксид магнію + симетикон. У результаті супутнього прийому одноразової дози саксагліптину (10 мг) та рідини, яка містить гідроксид алюмінію (2 400 мг), гідроксид магнію (2 400 мг) та симетикон (240 мг) значення C_{max} саксагліптину зменшувалося на 26 %, однак значення AUC саксагліптину незмінилося. Тому значної взаємодії саксагліптину із антацидами та вітрогонними засобами подібного типу не очікується.

Фамотидин. У результаті прийому одноразової дози саксагліптину (10 мг) через 3 години після одноразового прийому фамотидину (40 мг), інгібітору hOCT-1, hOCT-2 та hOCT-3, значення C_{max} саксагліптину підвищилося на 14 %. Проте значення AUC саксагліптину не змінилося. Тому значної взаємодії саксагліптину із іншими інгібіторами hOCT-1, hOCT-2, та hOCT-3 не очікується.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Саксагліптин

У пацієнтів з цукровим діабетом II типу прийом саксагліптину пригнічує активність ферменту ДПП-4 на період тривалістю 24 години. Після перорального навантаження глюкозою або прийому їжі пригнічення ДПП-4 призводило до підвищення циркулюючих рівнів активних 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 екскурсією глюкози після перорального навантаження глюкозою або прийому їжі. Лікування саксагліптинном у дозі 5 мг та метформіном уповільненого вивільнення при прийомі один раз на день ввечері, під час вживання їжі, упродовж 4 тижнів призводив до суттєвого зниження загальної концентрації глюкози упродовж інтервалу між прийомами дози тривалістю 24 години при порівнянні з плацебо плюс метформін уповільненого вивільнення.

Спостерігалось значне зниження концентрації глюкози через 2 години після вживання їжі та 2-денного середнього рівня глюкози натщесерце.

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 за максимальну рекомендовану дозу 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 у пацієнтів з цукровим діабетом II типу.

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

Метформіну гідрохлорид

Медіана періоду досягнення C_{max} метформіну уповільненого вивільнення становить 7 годин. Ступінь всмоктування метформіну із метформіну уповільненого вивільнення у вигляді 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 (T_{max}) 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 досягнення C_{max} дорівнює 7 годинам та має діапазон від 4 до 8 годин.

Ступінь всмоктування метформіну (виміряний за допомогою AUC) із метформіну уповільненого вивільнення в таблетках підвищується майже на 50 % при прийомі з їжею, впливу їжі на C_{max} та T_{max} метформіну не спостерігалось. 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 P450 3A4/5 (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 в таблетках 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

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 лактацидозу, 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

В дослідженнях у пацієнтів з діабетом II типу гіпоглікемічний ефект метформіну був співставним у жінок та у чоловіків.

Пацієнти літнього віку

Саксагліптин

Не рекомендовано коригувати дозу на основі лише віку.

Метформіну гідрохлорид

Препарат Комбогліза XR не призначають пацієнтам у віці старше 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 з діабетом II типу (12-16 років) та здорових дорослих, підібраними за статтю та масою тіла (20-45 років). 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.

Фармацевтичні характеристики.**Основні фізико-хімічні властивості:**

таблетки по 5 мг/500 мг: двоопуклі таблетки у формі капсули, від світло-коричневого до коричневого кольору, вкриті плівковою оболонкою, з написом 5/500 з одного боку та 4221 з іншого, нанесеним синіми чорнилами;

таблетки по 5 мг/1000 мг: двоопуклі таблетки у формі капсули, рожевого кольору, вкриті плівковою оболонкою, з написом 5/1000 з одного боку та 4223 з іншого, нанесеним синіми чорнилами;

таблетки 2,5 мг/1000 мг: двоопуклі таблетки у формі капсули, від блідо-жовтого до світло-жовтого кольору, вкриті плівковою оболонкою, з написом 2,5/1000 з одного боку та 4222 з іншого, нанесеним синіми чорнилами.

Термін придатності. 2 роки.

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

Упаковка. По 7 таблеток у блістері. По 4 блістери в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Брістол-Майєрс Сквібб Компані, США/Bristol-Myers Squibb Company, USA.

Місцезнаходження.

4601 Хайуей 62 Іст, Маунт Вернон, штат Індіана 47620, США/
4601 Highway 62 East, Mount Vernon, Indiana, 47620, USA.