

# ЯРОЛЕКС ПЛЮС

## Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

**Торговое название:** Яролекс Плюс.

**Международное непатентованное название:** ситаглиптин + метформин.

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

**Состав:** каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

Ситаглиптин (в виде фосфата моногидрата) 50 мг;

Метформина гидрохлорид 1000 мг.

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

**Код АТХ:** A10BD07.

**Фармакологическое действие:**

**Фармакодинамика:**

Препарат представляет собой комбинацию двух гипогликемических препаратов с взаимодополняющим механизмом действия, предназначенную для улучшения контроля гликемии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: ситаглиптин, ингибитора фермента дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), и метформина, представителя класса бигуанидов.

**Метформин.**

Метформин является гипогликемическим препаратом, повышающим толерантность к глюкозе у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, снижая базальную и постпрандиальную концентрацию глюкозы в крови. Его фармакологические механизмы действия отличаются от механизмов действия пероральных гипогликемических препаратов других классов.

Метформин снижает синтез глюкозы в печени, снижает всасывание глюкозы в кишечнике и повышает чувствительность к инсулину путем усиления периферического захвата и утилизации глюкозы. В отличие от производных сульфонилмочевины метформин не вызывает гипогликемии ни у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, ни у здоровых людей (за исключением некоторых обстоятельств) и не вызывает гиперинсулинемии. Во время лечения метформинном секрета инсулина не изменяется, при этом концентрация инсулина натощак и суточное значение плазменной концентрации инсулина могут снизиться.

**Ситаглиптин.**

Ситаглиптин является активным при приеме внутрь, высокоселективным ингибитором фермента ДПП-4, предназначенным для лечения сахарного диабета 2 типа. Фармакологические эффекты класса препаратов-ингибиторов ДПП-4 опосредованы активацией инкретинов. Ингибиторы ДПП-4, ситаглиптин повышает концентрацию двух известных активных гормонов семейства инкретинов: глюкозоподобного пептида 1 (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП). Инкретины являются частью внутренней физиологической системы регуляции гомеостаза глюкозы. При нормальной или повышенной концентрации глюкозы крови ГПП-1 и ГИП способствуют увеличению синтеза и секреции инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы. ГПП-1 также подавляет секрецию глюкагона  $\alpha$ -клетками поджелудочной железы, таким образом, синтез глюкозы в печени. Этот механизм действия отличается от механизма действия производных сульфонилмочевины, которые стимулируют высвобождение инсулина и при низких концентрациях глюкозы крови, что чревато развитием сульфонил-индуцированной гипогликемии не только у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, но и у здоровых лиц.

Ситаглиптин в терапевтических концентрациях не подавляет активности родственных ферментов ДПП-8 или ДПП-9. Ситаглиптин отличается по химической структуре и фармакологическому действию от аналогов ГПП-1, инсулина, производных сульфонилмочевины или мелглитинидов, бигуанидов, агонистов  $\alpha$ -рецепторов, активаторов  $\beta$ -адренергическим пероксином (PPAR $\gamma$ ), ингибиторов альфа-глюкозидазы и аналогов амиллина.

Пероральный прием одной дозы ситаглиптина пациентам с сахарным диабетом 2 типа приводит к подавлению активности фермента ДПП-4 на 24 ч, что сопровождается 2-3-кратным увеличением концентрации циркулирующих активных ГПП-1 и ГИП, увеличением плазменной концентрации инсулина и С-пептида, снижением концентрации глюкагона и плазменной концентрации глюкозы натощак, а также уменьшением амплитуды колебаний гликемии после глюкозной или пищевой нагрузки.

**Фармакокинетика:**

Результаты исследования по определению биоэквивалентности у здоровых добровольцев продемонстрировали, что комбинированные таблетки метформин + ситаглиптин 1000мг + 50мг биоэквивалентны раздельному приему ситаглиптина и метформина в соответствующих дозах.

**Метформин.**

Абсолютная биодоступность метформина при приеме натощак в дозе 500 мг составляет 50-60%. Результаты исследований однократного приема таблеток метформина в дозах от 500 мг до 1500 мг и от 850 мг до 2550 мг свидетельствуют о нарушении дозо-пропорциональности с увеличением дозы, что скорее обусловлено снижением всасыванием, нежели ухудшением выведения. Одновременный прием препарата с пищей снижает скорость и количество всасываемого метформина, что подтверждается снижением значения Сmax в плазме примерно на 40%, снижением значения AUC примерно на 25%, а также 35-минутной задержкой в достижении Сmax после однократного приема метформина в дозе 850 мг одновременно с пищей по сравнению со значениями соответствующих параметров после приема аналогичной дозы препарата натощак.

Клиническая значимость снижения значений фармакокинетических параметров не установлена.

Vd метформина после однократного приема внутрь в дозе 850 мг составлял

в среднем 654±358 л. Метформин лишь в очень незначительной степени связывается с белками плазмы. Метформин частично и временно распределяется в эритроциты. При применении метформина в рекомендованных дозах плазменные концентрации равновесного состояния (обычно <1 мкг/мл) достигаются примерно через 24-48 ч. По данным контролируемых исследований Стах в плазме препарата не превышали значения 5 мкг/мл даже после приема препарата в максимальных дозах.

**Ситаглиптин.**

Абсолютная биодоступность ситаглиптина составляет примерно 87%. Прием ситаглиптина одновременно с жирной пищей не оказывает влияния на фармакокинетику препарата.

Приблизительно 79% ситаглиптина выводится в неизменном виде почками, метаболическая трансформация препарата минимальна.

**Фармакокинетика у отдельных групп пациентов.**

Фармакокинетика ситаглиптина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа подобна фармакокинетике у здоровых индивидов. При сохранной функции почек фармакокинетические параметры после однократного и повторных приемов метформина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа у здоровых индивидов одинаковы, кумуляции препарата при приеме терапевтических доз не происходит.

Препарат не следует назначать пациентам с почечной недостаточностью. У пациентов с умеренной почечной недостаточностью отмечали примерно 2-кратное увеличение плазменной AUC ситаглиптина, а у пациентов с тяжелой и терминальной стадией (на гемодиализе) увеличение значения AUC было 4-кратным по сравнению с контрольными значениями у здоровых добровольцев. У пациентов со сниженной почечной функцией (по КК) T1/2 препарата удлинится, а почечный клиренс снижается пропорционально снижению КК.

**Показания к применению:**

**Моноterapia.**

Показана в качестве стартовой терапии больным сахарным диабетом типа 2 для улучшения контроля над гликемией, адекватного соблюдения диеты и режима физических нагрузок не позволяют добиться адекватного контроля.

Показана в качестве дополнения к диете и режиму физических нагрузок для улучшения контроля над гликемией у больных сахарным диабетом типа 2, не достигших адекватного контроля на фоне монотерапии метформинном или ситаглиптинном, либо после неуспешного комбинированного лечения двумя ДВ.

**Комбинированная терапия.**

Показана пациентам с сахарным диабетом типа 2 для улучшения контроля гликемии в комбинации с производными сульфонилмочевины (тройная комбинация: метформин + ситаглиптин + производное сульфонилмочевины), когда диета и режим физических нагрузок в сочетании с двумя из этих трех препаратов: метформин, ситаглиптин или производные сульфонилмочевины не приводят к адекватному гликемическому контролю.

Показана пациентам с сахарным диабетом типа 2 для улучшения контроля гликемии в комбинации с тиазолидинонами (агонистами PPAR $\gamma$ -рецепторов, активируемых пролифератором пероксином), когда диета и режим физических нагрузок в сочетании с двумя из трех этих препаратов: метформин, ситаглиптин или тиазолидинион не приводят к адекватному гликемическому контролю.

Показана пациентам с сахарным диабетом типа 2 для улучшения контроля гликемии в комбинации с инсулином, когда диета и режим физических нагрузок в сочетании с инсулином не приводят к адекватному гликемическому контролю.

**Противопоказания:**

Известная повышенная чувствительность к ситаглиптину, метформину; сахарный диабет типа 1; заболевание почек или снижение функции почек (при концентрации креатинина сыворотки  $\geq 1,5$  и  $\geq 1,4$  мг/дл у мужчин и женщин соответственно или снижении клиренса креатинина (<60 мл/мин), в т.ч. вследствие сердечно-сосудистого коллапса (шока), острого инфаркта миокарда или септицемии; острые состояния, протекающие с риском развития нарушений функции почек: дегидратация (при диарее, рвоте), лихорадка, тяжелые инфекционные заболевания, состояния гипоксии (шок, сепсис, почечные инфекции, бронхолегочные заболевания); острый или хронический метаболический ацидоз, включая диабетический ketoацидоз (с комой или без); клинически выраженные проявления острых и хронических заболеваний, которые могут приводить к развитию тяжелой гипоксии (в т.ч. сердечная или дыхательная недостаточность, острый инфаркт миокарда); обширные хирургические операции и травмы, когда показано проведение инсулинотерапии; печеночная недостаточность, нарушение функции печени; хронический алкоголизм, острое отравление алкоголем; лактоацидоз (в т.ч. в анамнезе); применение в течение не менее 48 ч до и в течение 48 ч после проведения радиационных или рентгенологических исследований с введением йодсодержащего контрастного вещества; соблюдение гипокалорийной диеты (менее 1000 ккал/сут); беременность, период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет (безопасность у детей и подростков моложе 18 лет не изучалась).

**С осторожностью:**

Поскольку основным путем выведения ситаглиптина и метформина являются почки, и т.к. с возрастом выделительная функция почек снижается, следует соблюдать осторожность при назначении препарата пожилым пациентам. Необходимо тщательно подбирать дозу и регулярно

контролировать функцию почек с целью предупреждения развития метформин-ассоциированного лактацидоза.

**Беременность и период лактации:**

Применение препарата в периоды беременности и лактации противопоказано.

**Способ применения и дозы:**

Режим дозирования препарата подбирают индивидуально, исходя из текущей терапии, эффективности, переносимости, но не превышая максимальную рекомендованную суточную дозу метформина 2000 мг и ситаглиптина 100 мг. Объемно назначают 2 раза в день во время еды. Дозу препарата следует повышать постепенно, чтобы уменьшить нежелательные реакции со стороны ЖКТ, обусловленные действием метформина.

Начальная доза препарата зависит от текущей гипогликемической терапии. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа с неадекватным гликемическим контролем на фоне соблюдения диеты и режима физических нагрузок рекомендуемая стартовая доза составляет 500 мг метформина + 50 мг ситаглиптина 2 раза в сутки. Впоследствии дозу можно увеличить до 1000 мг метформина + 50 мг ситаглиптина 2 раза в сутки.

У пациентов, не достигших адекватного контроля на монотерапии метформинном, рекомендуемая начальная доза препарата должна быть эквивалентна 100 мг ситаглиптина и принимаемой дозе метформина.

У пациентов, принимающих комбинацию препаратов ситаглиптин и метформин, при переходе с комбинированной терапии ситаглиптинном и метформинном начальная доза препарата может быть эквивалентна дозам принимаемых ситаглиптина и метформина.

У пациентов, принимающих два из перечисленных трех гипогликемических препаратов (ситаглиптин, метформин или производные сульфонилмочевины), начальная доза препарата должна обещать рекомендованную терапевтическую суточную дозу ситаглиптина 100 мг. При определении стартовой дозы метформина следует учитывать уровень гликемического контроля и текущую (если пациент принимает метформин) дозу метформина. Также следует учитывать, что для снижения количества нежелательных реакций со стороны ЖКТ, обусловленных действием метформина, дозу метформина необходимо увеличивать постепенно. Пациентам, получающим или начинающим принимать производное сульфонилмочевины, может потребоваться уменьшение дозы производного сульфонилмочевины для снижения риска развития сульфонил-индуцированной гипогликемии.

У пациентов, принимающих два из перечисленных трех гипогликемических препаратов (ситаглиптин, метформин или агонисты PPAR $\gamma$ -рецепторов (тиаозолидиноны), начальная доза препарата должна соответствовать суточной дозе ситаглиптина 100 мг. При определении стартовой дозы метформина следует учитывать уровень гликемического контроля и текущую (если пациент принимает метформин) дозу метформина. Также следует учитывать, что для снижения количества нежелательных реакций со стороны ЖКТ, обусловленных действием метформина, дозу необходимо увеличивать постепенно.

У пациентов, принимающих два из перечисленных трех гипогликемических препаратов (ситаглиптин, метформин или инсулин), начальная доза препарата должна соответствовать суточной дозе ситаглиптина 100 мг. При определении стартовой дозы метформина следует учитывать уровень гликемического контроля и текущую (если пациент принимает метформин) дозу метформина. Также следует учитывать, что для снижения количества нежелательных реакций со стороны ЖКТ, обусловленных действием метформина, дозу метформина необходимо увеличивать постепенно. Пациентам, получающим или начинающим получать инсулинотерапию, может потребоваться уменьшение дозы инсулина для снижения риска развития инсулин-индуцированной гипогликемии.

Специальных исследований по оценке безопасности и эффективности терапии препаратом у пациентов, ранее получавших лечение другими гипогликемическими средствами для приема внутрь и перешедших на терапию комбинированным препаратом, не проводилось. Любые изменения в терапии сахарного диабета 2 типа следует проводить с осторожностью и под контролем соответствующих параметров с учетом возможных изменений гликемического контроля.

Не следует применять препарат у пациентов с почечной недостаточностью или дисфункцией почек, например, при концентрации креатинина сыворотки  $>1,5$  мг/дл (у мужчин) и  $>1,4$  мг/дл (у женщин) соответственно, или со снижением КК.

Применение препарата у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени не рекомендуется.

Препарат следует применять с осторожностью у пациентов пожилого возраста, поскольку метформин и ситаглиптин выводятся почками. Необходимо осуществлять мониторинг функции почек с целью предупреждения развития метформин-ассоциированного лактацидоза, особенно у пожилых пациентов.

**Побочные действия:**

В placebo-контролируемых исследованиях комбинированное лечение ситаглиптинном и метформинном в целом хорошо переносилось пациентами с сахарным диабетом типа 2. Частота побочных эффектов при комбинированном лечении ситаглиптинном и метформинном была сравнимой с частотой при приеме метформина в комбинации с placebo.

**Комбинированное лечение ситаглиптинном и метформинном.**

**Стартовая терапия.**

В 24-недельном placebo-контролируемом факториальном исследовании начальной комбинированной терапии ситаглиптинном и метформинном (ситаглиптин 50 мг + метформин 500 или 1000 мг 2 раза в сутки) в группе комбинированной терапии по сравнению с группами монотерапии метформинном (500 или 1000 мг 2 раза в сутки), ситаглиптинном (100 мг 1 раз в сутки) или placebo наблюдались следующие связанные с приемом препарата нежелательные реакции, наблюдавшиеся с частотой  $\geq 1\%$  в группе комбинированного лечения и чаще, чем в группе placebo: диарея (ситаглиптин + метформин — 3,5%, метформин — 3,3%, ситаглиптин — 0%, placebo — 1,1%), тошнота (1,6; 2,5; 0 и 0,6%), диспепсия (1,3; 1,0 и 0%), метеоризм (1,3; 0,5; 0 и 0%), рвота (1,1; 0,3; 0 и 0%), головная боль (1,3; 1,1; 0,6 и 0%) и гипогликемия (1,1; 0,5; 0,6 и 0%).

**Добавление ситаглиптина к текущей терапии метформинном.**

В 24-недельном placebo-контролируемом исследовании по добавлению

ситаглиптина в дозе 100 мг/сут к текущему лечению метформинном единственной нежелательной реакцией, связанной с совместным приемом и наблюдавшейся с частотой  $\geq 1\%$  в группе лечения с ситаглиптинном и чаще, чем в группе с placebo, была тошнота (ситаглиптин + метформин — 1,1%, placebo + метформин — 0,4%).

**Гипогликемия и нежелательные реакции со стороны ЖКТ.**

В placebo-контролируемых исследованиях комбинированного лечения ситаглиптинном и метформинном частота развития гипогликемии (независимо от причинно-следственной связи) в группах комбинированной терапии была сопоставимой с частотой в группах лечения метформинном в сочетании с placebo (1,3–1,6 и 2,1% соответственно). Частота отслеживаемых нежелательных реакций со стороны ЖКТ (независимо от причинно-следственной связи) в группах комбинированного лечения ситаглиптинном и метформинном была сопоставимой с частотой в группах монотерапии метформинном: диарея (ситаглиптин + метформин — 7,5%, метформин — 7,7%), тошнота (4,8; 6,5%), рвота (2,1; 0,5%), боль в животе (3; 3,8%). Во всех исследованиях нежелательные реакции в виде гипогликемии регистрировались на основании всех сообщений о клинически выраженных симптомах гипогликемии; дополнительное измерение концентрации глюкозы в крови не требовалось.

**Комбинированное лечение ситаглиптинном, метформинном и производным сульфонилмочевины.**

В 24-недельном placebo-контролируемом исследовании с применением ситаглиптина в дозе 100 мг/сут на фоне текущего комбинированного лечения глимепиридом в дозе  $\geq 4$  мг/сут и метформинном в дозе  $\geq 1500$  мг/сут наблюдались следующие связанные с приемом нежелательные реакции, наблюдавшиеся с частотой  $\geq 1\%$  в группе лечения с ситаглиптинном и чаще, чем в группе с placebo: гипогликемия (ситаглиптин — 13,8%, placebo — 0,9%), запор (1,7 и 0%).

**Комбинированное лечение ситаглиптинном, метформинном и агонистом PPAR $\gamma$ .**

По данным placebo-контролируемого исследования с применением ситаглиптина в дозе 100 мг/сут на фоне текущего комбинированного лечения росиглитазоном и метформинном, на 18-й неделе лечения наблюдались следующие связанные с приемом нежелательные реакции, наблюдавшиеся с частотой  $\geq 1\%$  в группе лечения ситаглиптинном и чаще, чем в группе с placebo: головная боль (ситаглиптин — 2,4%, placebo — 0%), диарея (1,8; 1,1%), тошнота (1,2; 1,1%), гипогликемия (1,2; 0%), рвота (1,2; 0%). На 54-й нед комбинированного лечения наблюдались следующие связанные с приемом нежелательные реакции, наблюдавшиеся с частотой  $\geq 1\%$  в группе лечения с ситаглиптинном и чаще, чем в группе с placebo: головная боль (ситаглиптин — 2,4%, placebo — 0%), гипогликемия (2,4; 0%), инфекции верхних дыхательных путей (1,8; 0%), тошнота (1,2; 1,1%), кашель (1,2; 0%), грибовидные инфекции кожи (1,2; 0%), периферические отеки (1,2; 0%), рвота (1,2; 0%).

**Комбинированное лечение ситаглиптинном, метформинном и инсулином.**

В 24-недельном placebo-контролируемом исследовании с применением ситаглиптина в дозе 100 мг/сут на фоне текущего комбинированного лечения метформинном в дозе  $\geq 1500$  мг/сут и постоянной дозы инсулина единственной нежелательной реакцией, связанной с приемом препарата и наблюдавшейся с частотой  $\geq 1\%$  в группе лечения с ситаглиптинном и чаще, чем в группе с placebo, была гипогликемия (ситаглиптин — 10,9%, placebo — 2,2%). В другом 24-недельном исследовании, в котором пациенты получали ситаглиптин в качестве дополнительной терапии к терапии инсулином (с или без метформина), единственной нежелательной реакцией, наблюдавшейся с частотой  $\geq 1\%$  в группе лечения ситаглиптинном и метформинном, и чаще чем в группе placebo и метформина, была рвота (ситаглиптин и метформин — 1,1%, placebo и метформин — 0,4%).

**Панкреатит.**

В обобщенном анализе 19 двойных слепых рандомизированных клинических исследований применения ситаглиптина (в дозе 100 мг/сут) или ЛС контроля (активного или placebo) частота развития острого панкреатита составила 0,1 случая на 100 пациенто-лет лечения в каждой группе.

Клинически значимых отклонений показателей жизненно важных функций или ЭКГ (включая длительность интервала QTc) на фоне комбинированной терапии ситаглиптинном и метформинном не наблюдали.

**Нежелательные реакции, обусловленные применением ситаглиптина.**

У пациентов не наблюдались нежелательных реакций, обусловленных приемом ситаглиптина, частота которых составила 1%.

**Нежелательные реакции, обусловленные применением метформина.**

Нежелательными реакциями, наблюдавшимися в группе метформина  $>5\%$  пациентов и чаще, чем в группе с placebo, являлись диарея, тошнота/рвота, метеоризм, астения, диспепсия, дискомфорт в области живота и головная боль.

**Поствизрационные наблюдения.**

В ходе поствизрационного мониторинга при применении комбинации метформин + ситаглиптин или ситаглиптин, входящего в ее состав, в монотерапии и/или в комбинированной терапии с другими гипогликемическими ЛС были выявлены дополнительные нежелательные явления. Поскольку эти данные были получены добровольно от популяции неопределенного размера, частоту и причинно-следственную связь данных нежелательных явлений с терапией определить невозможно. К этим нежелательным явлениям относятся реакции гиперчувствительности, в т.ч. анафилаксия; ангионевротический отек; кожная сыпь; крапивница; кожный васкулит; экзfolиативные кожные заболевания, включая синдром Стивенса-Джонсона; острый панкреатит, включая геморрагическую и некротическую формы с летальным и без летального исхода; ухудшение функции почек, включая острую почечную недостаточность (иногда требующая диализа); инфекции верхних дыхательных путей; назофарингит; запор; рвота; головная боль; артралгия; миалгия; боль в конечностях; боль в спине; зуд.

**Изменение лабораторных показателей.**

**Ситаглиптин.** Частота отклонений лабораторных показателей в группах лечения ситаглиптинном и метформинном была сравнимой с частотой в группах лечения placebo и метформинном. В большинстве, но не во всех клинических исследованиях отмечали небольшое увеличение содержания лейкоцитов (приблизительно на 200/мкл по сравнению с placebo, среднее

содержание в начале лечения 6600/мкл), обусловленное увеличением количества нейтрофилов. Данное изменение не рассматривается как клинически значимое.  
**Метформин.** В контролируемых клинических исследованиях метформина продолжительность 29 недель отметили снижение нормальной концентрации цианкобаламина (витамина В12) до субнормальных значений в сыроворотке крови примерно у 7% пациентов, без клинических проявлений. Подобное снижение, обусловленное избирательным нарушением всасывания витамина В12 (а именно нарушением формирования комплекса с внутренним фактором Касла, необходимого для всасывания витамина В12), очень редко приводит к развитию анемии и легко корректируется отменой метформина или дополнительным приемом витамина В12.

#### **Передозировка:** **Ситаглиптин.**

**Симптомы:** во время клинических исследований на здоровых добровольцах наблюдались хорошая переносимость при приеме ситаглиптина в разовой дозе 800 мг. Минимальные изменения интервала QTc, не считающиеся клинически значимыми, отмечались в одном из исследований препарата в указанной дозе. Клинических исследований препарата в дозе более 800 мг/сут не проводилось.

**Лечение:** удаление неабсорбированного препарата из ЖКТ, мониторинг показателей жизнедеятельности, включая ЭКГ, при клинически значимых нарушениях ритмической и проводимости терапий. Ситаглиптин слабо диализуется. В клинических исследованиях только 13,5% дозы удалялось из организма в течение 3-4 часового сеанса диализа. Пропрогнозированный диализ можно назначить в случае клинической необходимости. Данных об эффективности перитонеального диализа ситаглиптина нет.

#### **Метформин.**

Имели место случаи передозировки метформина, включая прием в количествах, превышающих 50 г (50000 мг). Гипогликемия наблюдали примерно в 10% всех случаев передозировки, однако четкая связь с передозировкой метформина не была установлена. Развитие лактоацидоза сопровождало примерно 32% всех случаев передозировки метформина. Возможно экстренное проведение гемодиализа (метформин диализуется со скоростью до 170 мл/мин в условиях хорошей гемодинамики) для ускоренного выведения избытка метформина при подозрении на его передозировку.

#### **Взаимодействия с другими лекарственными препаратами:**

##### *Ситаглиптин и метформин.*

Одновременный прием многократных доз ситаглиптина (по 50 мг 2 раза в сутки) и метформина (по 1000 мг 2 раза в сутки) не сопровождался значимыми изменениями фармакокинетических параметров ситаглиптина или метформина у больных сахарным диабетом 2 типа.  
Исследованиями межлекарственного влияния на фармакокинетические параметры комбинации метформин + ситаглиптин не проводили, однако проведено достаточное количество подобных исследований по каждому из компонентов комбинации — ситаглиптину и метформину.

##### *Сидаглиптин.*

В исследованиях взаимодействия с другими лекарственными средствами ситаглиптин не оказывал клинически значимого действия на фармакокинетику следующих препаратов: метформина, розиглитазона, глибенкламида, симватинаста, варфарина, пероральных контрацептивов. Основываясь на этих данных, ситаглиптин не ингибирует изоферменты CYP3A4, 2C8 или 2C9. Основываясь на данных, полученных *in vitro*, ситаглиптин также вероятно не ингибирует CYP2D6, 1A2, 2C19 или 2B6, а также не индуцирует CYP3A4. Было отмечено небольшое увеличение AUC (11%), а также средней STaх (18%) дигоксина при совместном применении с ситаглиптином. Это увеличение не считается клинически значимым. Не рекомендуется уменьшать дозы ни дигоксина, ни ситаглиптина при их одновременном применении.

Было отмечено увеличение AUC и STaх ситаглиптина на 29% и 68% соответственно у пациентов при совместном применении препарата в разовой дозе 100 мг и циклоспорина (мощного ингибитора р-гликопротеина) в разовой дозе 600 мг. Данные изменения фармакокинетических параметров ситаглиптина не считаются клинически значимыми. Не рекомендуется изменение дозы препарата при совместном применении с циклоспорином и другими ингибиторами р-гликопротеина (например, кетоконазолом). Популяционный фармакокинетический анализ у пациентов и здоровых добровольцев (n=858), получавших широкий спектр сопутствующих препаратов (n=83, приблизительно половина из которых выводятся почками), не выявил какого-либо клинически значимого воздействия **лекарственных средств на фармакокинетику ситаглиптина.**

По данным популяционного фармакокинетического анализа больных сахарным диабетом 2 типа сопутствующая терапия не оказывала клинически значимого влияния на фармакокинетику ситаглиптина. В исследовании оценивали ряд препаратов, наиболее часто используемых больными сахарным диабетом 2 типа, в том числе: гипогликемические препараты (статины, фибраты, эстрогены), антиагреганты (клопидогрел), антигипертензивные препараты (ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, бета-адреноблокаторы, блокаторы «медленных» кальциевых каналов, гидрохлоротиазид), нестероидные противовоспалительные препараты (напроксен, диклофенак, целекоксиб), антидепрессанты (бупропион, флуоксетин, сертралин), антигистаминные препараты (цетиризин), ингибиторы протонной помпы (омепразол, лансопразол) и препараты для лечения эректильной дисфункции (сildenafil/фин).

#### **Метформин.**

**Глибенкламид:** в исследовании межлекарственного взаимодействия однократных доз метформина и глибенкламида у больных сахарным диабетом 2 типа не наблюдали каких-либо изменений фармакокинетических и фармакодинамических параметров метформина. Изменения значений AUC и STaх глибенкламида были высочайшеварьируемы. Недостаточная информация (однократный прием) и несоответствие плазменной концентрации глибенкламида наблюдаемым фармакодинамическим эффектам ставят под вопрос клиническую значимость этого взаимодействия.

**Фуросемид:** в исследовании межлекарственного взаимодействия однократных доз метформина и фуросемида у здоровых добровольцев наблюдали изменение фармакокинетических параметров обоих ЛС.

Фуросемид увеличивал значение STaх метформина в плазме и целевой крови на 22%, значение AUC метформина в целевой крови на 15%, не влияя при этом почечный клиренс препарата. Значения STaх и AUC фуросемида, в свою очередь, снизились на 31 и 12% соответственно, а  $T_{1/2}$  снижился на 32% без существенных изменений почечного клиренса фуросемида. Информации о межлекарственном взаимодействии двух ЛС при длительном совместном применении нет.

**Нифедипин:** при исследовании межлекарственного взаимодействия нифедипина и метформина после однократного приема ЛС здоровыми добровольцами выявили увеличение плазменных STaх и AUC метформина на 20 и 9% соответственно, а также увеличение количества выделяемого почками метформина.  $T_{max}$  и  $T_{1/2}$  метформина не изменились. В основе — увеличение абсорбции метформина в присутствии нифедипина. Влияние метформина на фармакокинетику нифедипина минимально.

**Катионные препараты:** катионные ЛС (т.е. амилорид, дигоксин, морфин, прокаинамид, хинидин, хинин, ранитидин, триамерон, тимопропим или ванкомицин), выделяемые путем канальцевой секреции, теоретически могут вступить во взаимодействие с метформиноом, конкурируя за совместно используемую почечную канальцевую транспортную систему. Подобную конкуренцию наблюдали при одновременном приеме метформина и циметидина здоровыми добровольцами в исследованиях однократных и многократных доз, с 60% увеличением концентрации STaх метформина в плазме и целевой крови и 40% увеличением значения AUC метформина в плазме и целевой крови. В исследовании однократных доз  $T_{1/2}$  метформина не изменялся. Метформин не влиял на фармакокинетику циметидина. И хотя указанные межлекарственные взаимодействия имеют в основном теоретическое значение (за исключением циметидина), рекомендуется тщательное наблюдение за пациентом и коррекция дозы комбинации метформин + ситаглиптин и/или вышеуказанных катионных ЛС, эскрируемых проксимальными отделами почечных канальцев в случаях их одновременного приема.

**Другие:** некоторые ЛС обладают гипергликемическим потенциалом и могут снижать эффективность инсулинов, таких, как инсулин, надлин, инсулин тизардине и другие дуды. ГКС, фенитоины, гормоны щитовидной железы, эстрогены, пероральные контрацептивы, феноитоин, никотиновая кислота, симпатомиметики, БКК и изониазид. При назначении перечисленных ЛС пациенту, получающему комбинацию метформин + ситаглиптин, рекомендуется тщательное наблюдение за параметрами гликемического контроля.

При одновременном приеме здоровыми добровольцами метформина и пропранолола или метформина и этипрофена не наблюдали изменения фармакокинетических параметров двух препаратов.

Лишь незначительная часть метформина связывается с белками плазмы, следовательно межлекарственное взаимодействие метформина с ЛС, активно связывающимися с белками плазмы (салицилаты, сульфаниламиды, хлорамфеникол и бропедона), маловероятны, в отличие от производных сульфонилмочевны, которые также активно связываются с белками плазмы.

#### **Особые указания:**

##### *Панкреатит.*

Были получены сообщения о случаях развития острого панкреатита, включая геморрагический или некротический с летальным исходом и без него, у пациентов, принимающих ситаглиптин. Пациенты должны быть проинформированы о характерных симптомах острого панкреатита: стойкие, сильные боли в животе. Клинические проявления панкреатита исчезали после прекращения приема ситаглиптина. В случае подозрения на панкреатит необходимо прекратить прием препарата и других потенциально опасных лекарственных препаратов.

##### *Мониторинг функции почек.*

Метформин и ситаглиптин выводятся преимущественно почками. Риск накопления метформина и развития лактацидоза возрастает пропорционально степени нарушения функции почек, поэтому препарат не следует назначать пациентам с концентрацией креатинина в сыроворотке крови выше верхней возрастной границы нормы. У пожилых пациентов ввиду возрастного снижения функции почек для достижения адекватного гликемического контроля следует применять минимальную дозу препарата. У пожилых пациентов, особенно в возрасте  $\geq 80$  лет, проводят регулярный мониторинг функции почек. Перед началом терапии препаратом, а также не реже 1 раз в год после начала лечения следует подтверждать нормальную функцию почек с помощью надлежащих анализов. У пациентов с риском развития почечной дисфункции контроль функции почек следует проводить чаще, а при выявлении симптомов дисфункции почек прием препарата следует прекратить. Развитие гипогликемии при одновременном применении с производными сульфонилмочевны или инсулином.

Как и в случае приема других гипогликемических средств, гипогликемия наблюдалась при одновременном применении ситаглиптина и метформина в комбинации с инсулином или производными сульфонилмочевны. Для снижения риска развития гипогликемии, индуцированной приемом производных сульфонилмочевны или инсулина, возможно снижение дозы производного сульфонилмочевны или инсулина.

##### *Ситаглиптин.*

**Развитие гипогликемии при одновременном применении с производными сульфонилмочевны или инсулином.**

В клинических исследованиях ситаглиптина как в монотерапии, так и в комбинации с препаратами, не приводящими к развитию гипогликемии (т.е. метформин или агонистами PPAR $\gamma$  - тиазолидинонами), частота развития гипогликемии у пациентов, принимавших ситаглиптин, была близкой к частоте у пациентов, принимавших плацебо. Как и в случае приема других гипогликемических средств, гипогликемия наблюдалась при одновременном применении ситаглиптина в комбинации с инсулином или производными сульфонилмочевны. Для снижения риска развития гипогликемии, индуцированной приемом производных сульфонилмочевны или инсулина, возможно снижение дозы производного сульфонилмочевны или инсулина.

##### *Реакции гиперчувствительности.*

В ходе пострегистрационного мониторинга применения ситаглиптина, входящего в состав препарата, были получены сообщения о серьезных реакциях гиперчувствительности. Данные реакции включали анафилаксию, ангионевротический отек, эксфолиативные кожные заболевания, включая

синдром Стивенса-Джонсона. Поскольку эти данные получены добровольно от получателей неопределенного размера, как правило, невозможно достоверно определить частоту и причинно-следственную связь данных нежелательных реакций с терапией. Указанные реакции возникли в течение первых 3 месяцев после начала терапии ситаглиптином, некоторые наблюдались после приема первой дозы препарата. Если появилось подозрение на развитие реакции гиперчувствительности, следует прекратить прием препарата, оценить другие возможные причины развития нежелательной реакции и назначить другую гипогликемическую терапию.

##### *Метформин.*

##### *Лактацидоз.*

Лактацидоз - редкое, но серьезное метаболическое осложнение, которое может развиться вследствие накопления метформина во время лечения препаратом, и в случае его возникновения летальность достигает приблизительно 50%. Развитие лактацидоза может также происходить на фоне некоторых патофизиологических заболеваний, в частности, сахарного диабета или любого другого патологического состояния, сопровождающегося выраженной гипоперфузией и гипоксемией тканей и органов. Для лактацидоза характерны повышенная концентрация лактата в крови ( $>5$  ммоль/л), сниженное значение pH крови, электролитные нарушения с нарастающим анионным интервалом, увеличение соотношения лактат/пируват. Если причиной развития лактацидоза является метформин, значение его концентрации в плазме обычно составляет  $>5$  мг/мл.

По имеющимся данным частота развития лактацидоза при терапии метформинном является очень низкой (примерно 0,03 случая на 1000 пациенто-лет, с частотой летальных исходов около 0,015 случаев на 1000 пациенто-лет). За 20 000 пациенто-лет терапии метформинном в рамках клинических исследований не было зарегистрировано ни одного случая развития лактацидоза. Известные случаи были выявлены преимущественно у пациентов с сахарным диабетом с выраженной почечной недостаточностью, включая выраженную патологию почек и гипоперфузию почек, часто в сочетании с сопутствующими множественными соматическими/хирургическими заболеваниями и полипрагматизацией. Риск развития лактацидоза значительно выше у пациентов с застойной сердечной недостаточностью, получающих медикаментозную терапию, в особенности при нестабильной или острой застойной сердечной недостаточности с риском развития гипоперфузии и гипоксемии. Риск развития лактацидоза возрастает пропорционально степени нарушения функции почек и возрасту пациента, поэтому регулярный мониторинг почечной функции у пациентов, принимающих метформин, а также применение минимальной эффективной дозы метформина помогают в значительной мере снизить риск развития лактацидоза. В частности, тщательный мониторинг почечной функции необходим при лечении пожилых пациентов, а пациентам старше 80 лет терапию метформинном следует начинать только после подтверждения адекватной функции почек по результатам оценки КК, поскольку данные пациенты более подвержены риску развития лактацидоза. Кроме того, при любом состоянии, сопровождающемся развитием гипоксемии, дегазации или респираторного, прием метформина следует немедленно прекратить. Поскольку при нарушении функции печени выведение лактата значительно снижается, как правило, следует избегать назначения метформина пациентам с клиническими или лабораторными признаками заболевания печени. Пациента необходимо предупредить, что во время терапии метформинном следует ограничить прием алкоголя (однократный или постоянный), поскольку этанол потенцирует влияние метформина на метаболизм лактата. Кроме того, следует временно прекратить терапию метформинном на период проведения внутрисосудистых рентгеноконтрастных исследований и хирургических вмешательств.

Начало лактацидоза часто трудно выявить, и оно сопровождается только неспецифичными симптомами, такими как недомогание, мигалии, респираторный дистресс-синдром, повышенная сонливость и неспецифичные абдоминальные симптомы. С усугублением течения лактацидоза развиваются следующие симптомы: спутанность сознания, гипотермия, артериальная гипотензия и резистентная брадикардия. Врач и пациент должны знать о серьезности этих симптомов, и пациенту следует незамедлительно проинформировать врача об их появлении. Терапию метформинном следует прекратить до прояснения ситуации. Рекомендуется определять плазменные концентрации электролитов, кетонов, глюкозы крови, а также (по показаниям) значение pH крови, концентрацию лактата, концентрацию метформина в крови. На начальных этапах лечения появление симптомов со стороны ЖКТ связано с приемом метформина, в то время как после стабилизации состояния пациента на любой дозе метформина появление симптомов со стороны ЖКТ маловероятно. Позднее проявление таких симптомов может свидетельствовать о развивающемся лактацидозе или другим серьезном заболевании.

Если на фоне лечения метформинном концентрация лактата натощак в плазме венозной крови превышает  $ВT_n$ , остается не выше 5 ммоль/л, это не является опасно для развивающегося лактацидоза и может быть обусловлено такими состояниями, как плохо контролируемый сахарный диабет или ожирение, либо чрезмерной физической нагрузкой, либо технической оплошностью измерения.

У любого пациента с сахарным диабетом и метаболическим ацидозом при отсутствии симптомов кетоацидоза (кетонурии и кетонемии) существует риск развития лактацидоза. Лактацидоз - состояние, требующее оказания неотложной помощи в условиях медицинского учреждения. У пациента с лактацидозом, принимающего метформин, следует немедленно прекратить терапию препаратом и безотлагательно провести необходимые мероприятия поддерживающей терапии. Поскольку метформин диализуется со скоростью до 170 мл/мин в условиях хорошей гемодинамики, для коррекции ацидоза и выведения накопившегося метформина рекомендуется немедленное проведение гемодиализа. Перечисленные меры должны часто приводить к быстрому исчезновению всех симптомов лактацидоза и восстановлению состояния пациента.

##### *Гипогликемия.*

В обычных условиях при монотерапии метформинном гипогликемия не развивается, однако ее развитие возможно на фоне голодания, после значительной физической нагрузки без последующей компенсации израсходованных калорий или при одновременном приеме других гипогликемических препаратов (таких как производные сульфонилмочевны и инсулина) или алкоголя. Особенно риску развития гипогликемии подвержены пожилые, ослабленные или истощенные

пациенты, пациенты с надпочечниковой или гипопизарной недостаточностью или пациенты, злоупотребляющие алкоголем. Гипогликемию трудно определить у пожилых пациентов и пациентов, принимающих бета-адреноблокаторы.

##### *Сопутствующая терапия.*

Сопутствующую фармакотерапию, которая может приводить к выраженным гемодинамическим изменениям или оказывать влияние на функцию почек и распределение метформина, например, катионные препараты, выходящиеся из организма путем почечной канальцевой секреции, следует назначать с осторожностью.

**Радиологические исследования с внутрисосудистым введением йододеклжающих контрастных препаратов (например, в/е урограмма, в/е холангиография, ангиография, КТ с в/в введением контрастирующих веществ).**

Внутрисосудистое введение йододеклжающих контрастных веществ может вызвать острое нарушение функции почек и связано с развитием лактацидоза у пациентов, принимавших метформин. Поэтому пациенты, которым запланировано подобное исследование, должны временно прекратить прием препарата не менее чем за 48 ч до и в течение 48 ч после исследования. Возобновление терапии допустимо только после подтверждения нормальной функции почек.

##### *Гипоксические состояния.*

Судостатный коллапс (шок) любой этиологии, острая застойная сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда и другие состояния, сопровождающиеся развитием гипоксемии, связаны с развитием лактацидоза и могут вызывать предпочтучную азотемию. Если перечисленные состояния развиваются у пациента на фоне терапии комбинацией метформин-ситаглиптин, прием препарата следует немедленно прекратить.

##### *Хирургические вмешательства.*

Применение препарата следует прекратить на время проведения любого хирургического вмешательства (за исключением незначительных манипуляций, не требующих ограничения питьевого режима и голода) и вплоть до возобновления обычного режима приема пищи, при условии подтверждения нормальной функции почек.

##### *Употребление алкоголя.*

Этанол потенцирует влияние метформина на метаболизм лактата. Пациента следует предупредить об опасности злоупотребления алкоголем (однократного или многократного потребления) в период лечения препаратом.

##### *Нарушение функции печени.*

Поскольку известны случаи развития лактацидоза у пациентов с нарушенной функцией печени, не рекомендуется применение препарата пациентам с клиническими или лабораторными признаками заболевания печени.

##### *Концентрация цианкобаламина (витамина В12) в плазме крови.*

При терапии препаратом рекомендуется ежегодно проводить проверку гематологических параметров крови, и любые возникшие отклонения должны быть адекватно изучены и скорректированы. Пациентам, предрасположенным к развитию дефицита витамина В12 (следствие сниженного потребления или всасывания витамина В12 или кальция), рекомендуется определять плазменную концентрацию витамина В12 с интервалами в 2-3 года.

##### *Изменение клинического статуса у пациентов с прежде адекватно контролируемым сахарным диабетом 2 типа.*

При появлении лабораторных отклонений или клинических симптомов заболевания (в особенности, любого не поддающегося четкой идентификации состояния) у пациента с прежде адекватно контролируемым сахарным диабетом 2 типа на фоне терапии препаратом следует незамедлительно удостовериться в отсутствии признаков кетоацидоза или лактацидоза. Оценка состояния пациента должна включать анализы плазмы крови на электролиты и кетоны, концентрацию глюкозы в крови, а также (по показаниям) значение pH крови, концентрацию лактата, пирувата и метформина. При развитии ацидоза любой этиологии прием препарата следует немедленно прекратить и принять соответствующие меры по коррекции ацидоза.

##### *Ухудшение гликемического контроля.*

В ситуациях физиологического стресса (гипертермия, травма, инфекция или хирургическое вмешательство) у пациента с ранее удовлетворительным гликемическим контролем возможна временная потеря контроля гликемии. В такие периоды допустима временная замена препарата на инсулинотерапию, а после разрешения острой ситуации пациент может возобновить прежнее лечение.

**Влияние на способность к управлению автотранспортом и механизмами.** Не проводилось исследований по изучению влияния препарата на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Тем не менее, следует учитывать случаи развития головокружения и сонливости, отмечавшиеся на фоне применения ситаглиптина. Кроме того, пациенты должны знать о риске развития гипогликемии при одновременном применении препарата с производными сульфонилмочевны или инсулином.

##### **Форма выпуска:**

10 таблеток, покрытых в пленочной оболочке в каждом блистере алу/алу. 3 блистера в комплекте с инструкцией по применению в картонной упаковке.

##### **Условия хранения:**

Хранить в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25°С.

Хранить в недоступном для детей месте.

##### **Срок годности:**

2 года. Не использовать по истечении срока годности.

##### **Условия отпуска:**

По рецепту врача.

Произведено для  
Vegapharm LLP  
Лондон, Великобритания Vegapharm  
Производитель:  
Самсез Фармасьютикал Ко.  
Мешед, Иран