# Велметия



## Код АТХ:

- A10BD07

## Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Метформин
- Ситаглиптин

## Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] [МНН] Википедия[МНН] [МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

## Форма выпуска:

***Форма выпуска, описание и состав***

***Таблетки, покрытые пленочной оболочкой*** красновато-коричневого цвета, овальные, двояковыпуклые, с гравировкой "577" на одной стороне таблетки.

| | **1 таб.** |
|---|---|
| метформин | 1000 мг |
| ситаглиптина фосфата моногидрат | 64.25 мг |
| что соответствует содержанию ситаглиптина | 50 мг |

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая - 112.3 мг, повидон K29/32 - 91 мг, натрия стеарилфумарат - 26 мг, натрия лаурилсульфат - 6.5 мг.

*Состав пленочной оболочки:* опадрай II 85F15464 красный - 27.93 мг (поливиниловый спирт - 48.3%, титана диоксид (E171) - 6%, макрогол 3350 (полиэтиленгликоль) - 24.38%, тальк - 17.87%, железа оксид черный (E172) - 0.15%, железа оксид красный (E172) - 3.3%).

14 шт. - блистеры из ПВХ/ПЭ/ПВДХ/алюминия (4) - пачки картонные.

## Фармакотерапевтическая группа:

- Метаболики

## Фармакологические свойства:

***Фармакодинамика***

Препарат представляет собой комбинацию двух гипогликемических препаратов с взаимодополняющим механизмом действия, предназначенную для улучшения контроля гликемии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: ситаглиптина, 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 метформином секреция 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. Ингибируя ДПП-4, ситаглиптин повышает концентрацию двух известных активных гормонов семейства инкретинов: глюкагоноподобного 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 β-клетками поджелудочной железы. ГПП-1 также подавляет секрецию глюкагона α-клетками поджелудочной железы, снижая, 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 меглитинидов, бигуанидов, агонистов γ-рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (PPARγ), ингибиторов альфа-глюкозидазы и аналогов амилина.

*Фармакодинамика*

Пероральный прием одной дозы ситаглиптина пациентами 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.

Прием ситаглиптина в суточной дозе 100 мг в течение 4-6 месяцев значительно улучшал функцию β-клеток поджелудочной железы у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, о чем свидетельствовали соответствующие изменения таких маркеров, как HOMA-β (оценка гомеостаза в модели-β), соотношение проинсулин/инсулин, оценка реакции β-клеток поджелудочной железы по данным панели повторных тестов на толерантность к пище. По данным клинических исследований II и III фазы эффективность гликемического контроля ситаглиптина при применении в дозе по 50 мг 2 раза/сут была сопоставимой с эффективностью при применении ситаглиптина в дозе 100 мг 1 раз/сут.

В рандомизированном плацебо-контролируемом, двойном слепом, четырехпериодном перекрестном двухдневном исследовании с участием взрослых здоровых добровольцев изучали влияние комбинации ситаглиптина и метформина по сравнению с монотерапией ситаглиптином либо монотерапией метформином, либо плацебо на изменение плазменных концентраций активного и общего гормона ГПП-1 и глюкозы после приема пищи. Средневзвешенное значение нарастающей концентрации активного гормона ГПП-1 в течение 4 ч после приема пищи увеличилось примерно в 2 раза после приема только ситаглиптина или только метформина в сравнении с плацебо. Одновременное применение ситаглиптина и метформина обеспечивало суммирование эффекта приблизительно с 4-кратным увеличением концентрации активного гормона ГПП-1 по сравнению с плацебо. Прием только ситаглиптина сопровождался увеличением концентрации только активного гормона ГПП-1 вследствие ингибирования фермента ДПП-4, в то время как прием только метформина сопровождался симметричным увеличением концентрации активного и общего гормона ГПП-1. Полученные данные соответствуют различным механизмам действия ситаглиптина и метформина, отвечающим за увеличение концентрации активного гормона ГПП-1. Результаты данного исследования также показали, что именно ситаглиптин, а не метформин увеличивает концентрацию активного гормона ГИП.

В исследованиях с участием здоровых добровольцев прием ситаглиптина не сопровождался снижением концентрации глюкозы в крови и не вызывал гипогликемию. Это позволяет предполагать, что инсулинотропный и глюкагон-супрессивный эффекты препарата являются глюкозозависимыми.

*Влияние на АД*

В рандомизированном плацебо-контролируемом перекрестном исследовании с участием пациентов с артериальной гипертензией одновременный прием антигипертензивных препаратов (одного или более из следующих: ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, блокаторы медленных кальциевых каналов, бета-адреноблокаторы, диуретики) с ситаглигпином в целом хорошо переносился пациентами. У данной категории пациентов ситаглиптин

продемонстрировал незначительное гипотензивное действие: в дозе 100 мг/сут ситаглиптин снижал среднесуточное амбулаторное значение систолического АД приблизительно на 2 мм рт.ст. по сравнению с группой плацебо. Подобные изменения не наблюдались у пациентов с нормальным АД.

*Влияние на электрофизиологию сердца*

В рандомизированном плацебо-контролируемом перекрестном исследовании здоровые добровольцы принимали внутрь ситаглиптин однократно в дозе 100 мг, 800 мг (8-кратное превышение рекомендуемой дозы) и плацебо. После приема рекомендуемой дозы (100 мг) не наблюдалось какого-либо влияния препарата на длительность интервала $QT_c$ ни в момент его максимальной концентрации в плазме, ни в других временных точках оценки на протяжении всего исследования. После приема 800 мг максимальное увеличение скорректированного по плацебо среднего изменения длительности интервала $QT_c$ через 3 ч после приема препарата по сравнению с начальным значением составило 8.0 мс. Подобное незначительное увеличение было оценено как клинически незначимое. После приема 800 мг значение $C_{max}$ ситаглиптина в плазме крови примерно в 11 раз превышало соответствующее значение после приема дозы 100 мг.

У пациентов с сахарным диабетом 2 типа при применении ситаглиптина в дозе 100 мг/сут или 200 мг/сут не было выявлено значимых изменений длительности интервала $QT_c$ (исходя из данных электрокардиографических исследований, полученных в момент ожидаемой $C_{max}$ ситаглиптина в плазме крови).

***Фармакокинетика***

Результаты исследования по определению биоэквивалентности у здоровых добровольцев продемонстрировали, что комбинированные таблетки метформин+ситаглиптин 500 мг+50 мг и 1000мг+50мг биоэквивалентны раздельному приему ситаглиптина и метформина в соответствующих дозах.

С учетом доказанной биоэквивалентности таблеток с наименьшей и наибольшей дозой метформина таблеткам с промежуточной дозой метформина (метформин+ситаглиптин) 850 мг+50 мг была также присвоена биоэквивалентность при условии комбинирования в таблетке фиксированных доз препаратов.

*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 сниженным всасыванием, нежели ускоренным выведением. Одновременный прием препарата с пищей снижает скорость и количество всасываемого метформина, что подтверждается снижением значения $C_{max}$ в плазме примерно на 40%, снижением значения AUC примерно на 25%, а также 35-минутной задержкой в достижении $C_{max}$ 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.

$V_d$ 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 эритроцитах. При применении метформина в рекомендованных дозах плазменные концентрации равновесного состояния (обычно <1 мкг/мл) достигаются примерно через 24-48 ч. По данным контролируемых исследований $C_{max}$ в плазме препарата не превышали значения 5 мкг/мл даже после приема препарата в максимальных дозах.

После однократного в/в введения здоровым добровольцам метформина практически вся введенная доза была выведена в неизмененном виде почками. Метаболических преобразований препарата в печени и его экскреции с желчью не происходит.

Почечный клиренс метформина превышает КК в 3.5 раза, указывая на активную почечную секрецию в качестве основного пути выведения. После приема метформина около 90% всосавшегося препарата выводится почками в течение первых 24 ч при значении плазменного полувыведения примерно 6.2 ч, в крови это значение удлиняется до 17.6 ч, указывая на возможное участие эритроцитов в качестве потенциального компартмента распределения.

*Ситаглиптин*

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

Средний $V_d$ в равновесном состоянии после однократного в/в введения 100 мг ситаглиптина у здоровых добровольцев составляет примерно 198 л. Фракция обратимо связывающегося с белками плазмы ситаглиптина относительно невелика (38%).

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

После приема внутрь $^{14}$C-меченного ситаглиптина примерно 16% введенной радиоактивности экскретировалось в виде метаболитов ситаглиптина. Были выявлены следовые концентрации 6 метаболитов ситаглиптина, не вносящие какого-либо вклада в плазменную ДПП-4-ингибирующую активность ситаглиптина. В исследованиях in vitro изоферменты системы цитохрома CYP3A4 и CYP2C8 определены в качестве основных ферментов, участвующих в ограниченном метаболизме ситаглиптина.

После приема внутрь $^{14}$C-меченного ситаглиптина здоровыми добровольцами практически вся введенная радиоактивность была выведена из организма в течение недели, в т.ч. 13% - через кишечник и 87% - почками; средний $T_{1/2}$ ситаглиптина при приеме внутрь в дозе 100 мг составляет примерно 12.4 ч, почечный клиренс - примерно 350 мл/мин.

Выведение ситаглиптина осуществляется преимущественно путем почечной экскреции по механизму активной канальцевой секреции. Ситаглиптин является субстратом транспортера органических анионов человека третьего типа (hOAT-3), участвующего в процессе элиминации ситаглиптина почками. Клиническая значимость участия hOAT-3 в транспорте ситаглиптина не установлена. Возможно участие P-гликопротеина в почечной элиминации ситаглиптина (в качестве субстрата), однако ингибитор P-гликопротеина циклоспорин не уменьшает почечный клиренс ситаглиптина.

*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 и 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) $T_{1/2}$ препарата удлиняется, а почечный клиренс снижается пропорционально снижению КК.

У пациентов с умеренной печеночной недостаточностью (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) средние значения AUC и $C_{max}$ ситаглиптина после однократного приема 100 мг увеличиваются примерно на 21% и 13% соответственно по сравнению со здоровыми лицами. Подобная разница не является клинически значимой. Нет клинических данных о применении ситаглиптина у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью). Однако, исходя из преимущественно почечного пути выведения препарата, значимые изменения фармакокинетики ситаглиптина у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью не прогнозируются.

По данным анализа фармакокинетических данных клинических исследований I и II фазы половая принадлежность не оказывала клинически значимого влияния на фармакокинетические параметры ситаглиптина. Фармакокинетические параметры метформина не отличались существенно у здоровых добровольцев и пациентов с сахарным диабетом 2 типа исходя из половой принадлежности. По данным контролируемых клинических исследований гипогликемические эффекты метформина у мужчин и женщин были аналогичными.

По данным популяционного фармакокинетического анализа данных клинических исследований I и II фазы возраст пациентов не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетические параметры ситаглиптина. Концентрация ситаглиптина у пожилых пациентов (65-80 лет) была примерно на 19% выше, чем у молодых. Ограниченные данные из контролируемых фармакокинетических исследований метформина у здоровых пожилых добровольцев позволяют заключить, что общий плазменный клиренс препарата у них снижается, $T_{1/2}$ удлиняется, а значение $C_{max}$ увеличивается по сравнению с молодыми здоровыми лицами. Эти данные означают, что возрастные изменения фармакокинетики препарата обусловлены снижением выделительной функции почек. Лечение препаратом не показано пожилым в возрасте >80 лет, за исключением лиц, у которых КК свидетельствует о том, что функция почек не снижена.

По данным анализа фармакокинетических данных клинических исследований I и II фазы расовая принадлежность не оказывала клинически значимого влияния на фармакокинетические параметры ситаглиптина, в т.ч. у представителей европеоидной и монголоидной рас, представителей латиноамериканских стран и других этнических и расовых групп. По данным контролируемых исследований метформина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа гипогликемическое действие препарата было сравнимым у представителей европеоидной, негроидной рас и латиноамериканских стран.

По данным сложного и популяционного анализов фармакокинетических параметров из клинических исследований I и II фазы ИМТ не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетические параметры ситаглиптина.

*Таблетки с пролонгированным высвобождением*

Результаты исследования с участием здоровых добровольце показали, что комбинированный препарат (метформин и ситаглиптин) в форме таблеток с пролонгированным высвобождением в дозировках 500 мг+50 мг и 1000 мг+100 мг биоэквивалентен комбинации монопрепаратов ситаглиптина и метформина с пролонгированным высвобождением в соответствующих дозировках. Также была продемонстрирована биоэквивалентность между приемом 2 таблеток с пролонгированным высвобождением в дозировке 500 мг+50 мг и 1 таблетки с пролонгированным высвобождением в дозировке 1000 мг+100 мг.

В перекрестном исследовании с участием здоровых добровольцев значения AUC и $C_{max}$ ситаглиптина и значения AUC метформина после приема 1 таблетки с пролонгированным высвобождением в дозировке 500 мг+50 мг и после приема 1 таблетки со стандартным высвобождением в дозировке 500 мг+50 мг были схожи. После приема 1 таблетки с пролонгированным высвобождением в дозировке 500 мг+50 мг среднее значение $C_{max}$ метформина снижалось на 30%, а значение медианы времени достижения максимальной концентрации ($T_{max}$) увеличивалось на 4 ч по сравнению с соответствующими значениями после приема 1 таблетки со стандартным высвобождением в дозировке

500 мг+50 мг, что согласуется с ожидаемым механизмом пролонгированного высвобождения метформина. При приеме здоровыми взрослыми добровольцами 2 таблеток с пролонгированным высвобождением в дозировке 1000 мг+50 мг 1 раз/сут в вечернее время с пищей в течение 7 дней $C_{ss}$ ситаглиптина и метформина в крови достигалась на 4 и 5 дни соответственно. Значение медианы $T_{max}$ ситаглиптина и метформина в равновесном состоянии после приема составило около 3 ч и 8 ч соответственно, в то время как значение медианы $T_{max}$ ситаглиптина и метформина после приема 1 таблетки со стандартным высвобождением составило 3 ч и 3.5 ч соответственно.

После приема препарата в форме таблеток с пролонгированным высвобождением одновременно с завтраком с высоким содержанием жиров значение AUC ситаглиптина не изменилось. Среднее значение $C_{max}$ снизилось на 17%, хотя значение медианы $T_{max}$ не изменилось по сравнению с аналогичными параметрами при приеме препарата натощак. После приема препарата в форме таблеток с пролонгированным высвобождением с завтраком с высоким содержанием жиров значение AUC метформина увеличилось на 62%, значение $C_{max}$ метформина снизилось на 9%, а значение медианы $T_{max}$ метформина увеличилось на 2 ч по сравнению с аналогичными параметрами при приеме препарата натощак.

Прием монопрепарата метформина с замедленным высвобождением одновременно с пищей с низким содержанием жира и высоким содержанием жира увеличивал системную экспозицию метформина (измерено по значению AUC) примерно на 38% и 73% соответственно по сравнению с соответствующим значением данного параметра при приеме препарата натощак. Прием любой пищи, независимо от содержания в ней жира, увеличивал значение $T_{max}$ метформина примерно на 3 ч, в то время как значение $C_{max}$ не менялось.

## Показания к применению:

*Монотерапия*

В качестве стартовой терапии больным сахарным диабетом 2 типа для улучшения контроля гликемии, если соблюдение диеты и режима физических нагрузок не позволяют добиться адекватного контроля; в качестве дополнения к диете и режиму физических нагрузок для улучшения контроля гликемии у больных сахарным диабетом 2 типа, не достигших адекватного контроля на фоне монотерапии метформином или ситаглиптином, либо после неуспешного комбинированного лечения двумя препаратами.

*Комбинированная терапия*

Пациентам с сахарным диабетом 2 типа 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; в комбинации с тиазолидиндионами (агонистами PPARγ-рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом), когда диета и режим физических нагрузок в сочетании с двумя из трех этих препаратов (метформин, ситаглиптин или тиазолидиндион) не приводят к адекватному гликемическому контролю; в комбинации с инсулином, когда диета и режим физических нагрузок в сочетании с инсулином не приводят к адекватному гликемическому контролю.

## Относится к болезням:

- Инсулинома
- Инсульт
- Сахарный диабет
- ТИА

## Противопоказания:

Сахарный диабет 1 типа; заболевание почек или снижение функции почек (при концентрации креатинина сыворотки >1.5 мг/дл и >1.4 мг/дл у мужчин и женщин, соответственно, или снижении КК (<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, такие как дегидратация (при диарее, рвоте), лихорадка, тяжелые инфекционные заболевания, состояния гипоксии (шок, сепсис, почечные инфекции, бронхолегочные заболевания); острый или хронический метаболический ацидоз, включая диабетический кетоацидоз (с комой или без); клинически выраженные проявления острых и хронических заболеваний, которые могут приводить к развитию тканевой 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; беременность, период лактации; лактацидоз (в т.ч. и в анамнезе); применение в течение не менее 48 ч до и в течение 48 ч после проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований с введением йодсодержащего контрастного вещества; соблюдение гипокалорийной диеты (менее 1000 ккал/сут); детский и подростковый возраст до 18 лет; повышенная чувствительность к ситаглиптину, метформину или какому-либо из компонентов препарата.

*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.

По данным клинических исследований эффективность и безопасность ситаглиптина у пожилых (старше 65 лет) пациентов была сравнима с эффективностью и безопасностью у молодых (до 65 лет).

Число пожилых пациентов среди участников контролируемых исследований метформина было недостаточным для вынесения формального заключения о возрастных различиях в эффективности и безопасности препарата, хотя по имеющимся данным таких различий не наблюдали. Поскольку метформин выводится преимущественно почками, и при их нарушенной функции возрастает риск развития серьезных побочных реакций, препарат следует назначать только пациентам с подтвержденной нормальной функцией почек.

## Способ применения и дозы:

Режим дозирования препарата подбирают индивидуально, исходя из текущей терапии, эффективности и переносимости, но не превышая максимальную рекомендуемую суточную дозу метформина 2000 мг и ситаглиптина 100 мг.

Препарат в форме таблеток со стандартным высвобождением производится в следующих дозировках: 850 мг метформина+50 мг ситаглиптина и 1000 мг метформина+50 мг ситаглиптина. Препарат принимают 2 раза/сут во время еды.

Препарат в форме таблеток с пролонгированным высвобождением производится в дозировках 500 мг+50 мг, 1000 мг+50 мг и 1000 мг+100 мг. Препарат с дозировкой 500 мг+50 мг или 1000 мг+50 мг следует принимать по 2 таблетки одновременно 1 раз/сут; 1000 мг+100 мг - по 1 таблетке 1 раз/сут, во время еды, желательно вечером. Для обеспечения пролонгированного высвобождения метформина перед проглатыванием таблетки ее не следует делить, разламывать, раздавливать или разжевывать. Имеются сообщения об обнаружении не полностью растворенных таблеток в каловых массах. Неизвестно, содержал ли данный материал действующие вещества. Пациента следует предупредить о необходимости сообщать лечащему врачу о случаях неоднократного обнаружения таблеток в каловых массах. При получении таких сообщений лечащий врач должен оценить адекватность гликемического контроля пациента. Таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой.

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/сут. Впоследствии дозу можно увеличить до 1000 мг метформина+50 мг ситаглиптина 2 раза/сут.

Стартовая доза препарата в форме таблеток с пролонгированным высвобождением должна быть эквивалентна 1000 мг метформина и 100 мг ситаглиптина. У пациентов, принимающих препарат в указанной выше дозе и не достигших адекватного контроля гликемии, возможно постепенное (с целью уменьшения количества нежелательных реакций со стороны ЖКТ, обусловленных действием метформина) увеличение дозы препарата вплоть до максимальной рекомендуемой суточной дозы метформина 2000 мг.

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

У *пациентов, не достигших адекватного контроля на монотерапии ситаглиптином,* рекомендуемая начальная доза составляет 500 мг метформина+50 мг ситаглиптина 2 раза/сут. В дальнейшем доза может быть увеличена до 1000 мг метформина+50 мг ситаглиптина 2 раза/сут. Рекомендуемая начальная доза препарата в форме таблеток с пролонгированным высвобождением должна быть эквивалентна 1000 мг метформина и 100 мг ситаглиптина. Доза метформина может быть изменена для достижения адекватного гликемического контроля. Следует учитывать, что для снижения количества нежелательных реакций со стороны ЖКТ, обусловленных действием метформина, дозу метформина необходимо увеличивать постепенно. Пациентам с почечной недостаточностью, принимающим скорректированную ввиду данного заболевания дозу ситаглиптина в монотерапии, лечение препаратом противопоказано.

У *пациентов, принимающих комбинацию препаратов ситаглиптин и метформин*, при переходе с комбинированной терапии ситаглиптином и метформином 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 обеспечить рекомендуемую 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, принимающим 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 PPARγ-рецепторов (тиазолидиндионы),* 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 печеночной 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.

Безопасность препарата у **детей и подростков в возрасте до 18 лет** не изучалась.

## Побочное действие:

В исследованиях комбинированное лечение ситаглиптином и метформином в целом хорошо переносилось пациентами с сахарным диабетом 2 типа. Частота побочных эффектов при комбинированном лечении ситаглиптином и метформином была сравнимой с частотой при приеме метформина в комбинации с плацебо.

*Комбинированное лечение ситаглиптином и метформином*

*Стартовая терапия.* В 24-недельпом плацебо-контролируемом факториальном исследовании стартовой терапии в группе пациентов, принимавших ситаглиптин в дозе 50 мг 2 раза/сут в комбинации с метформином в дозе 500 мг или 1000 мг 2 раза/сут, наблюдались следующие связанные с приемом препарата нежелательные реакции с частотой ≥1% и чаще по сравнению с группами монотерапии метформином в дозе 500 мг или 1000 мг 2 раза/сут или ситаглиптином в дозе 100 мг 1 раз/сут, или плацебо: диарея - 3.5% (3.3%. 0.0%. 1.1% - в группах монотерапии метформином, ситаглиптином и группе плацебо соответственно), тошнота - 1.6% (2.5%, 0.0%, 0.6%), диспепсия - 1.3% (1.1%, 0.0% и 0.0%), метеоризм - 1.3% (0.5%, 0.0% и 0.0%), рвота - 1.1% (0.3%, 0.0% и 0.0%), головная боль - 1.3% (1.1%, 0.6% и 0.0%) и гипогликемия - 1.1% (0.5%, 0.6% и 0.0%).

*Добавление ситаглиптина к текущей терапии метформином.* В 24-недельном плацебо-контролируемом исследовании ситаглиптин добавляли к проводимой терапии метформином: 464 пациента принимали метформин с добавлением ситаглиптина в дозе 100 мг 1 раз/сут, а 237 пациентов принимали плацебо и метформин. Единственной нежелательной реакцией, связанной с приемом препарата, в группе лечения ситаглиптином и метформином, наблюдавшейся с частотой ≥1% и превышающей таковую в группе плацебо, была тошнота (1.1% - в группе комбинированной терапии метформином и ситаглиптином, 0.4% - группе плацебо с метформином).

*Гипогликемия и нежелательные реакции со стороны ЖКТ.* В плацебо-контролируемых исследованиях комбинированной терапии ситаглиптином и метформином частота развития гипогликемии (независимо от причинно-следственной связи) у пациентов, получавших комбинацию ситаглиптина и метформина, была сопоставимой с частотой в группе пациентов, принимавших метформин в комбинации с плацебо. В исследовании стартовой терапии ситаглиптином и метформином частота развития гипогликемии составила 1.6% в группе комбинированной терапии метформином и ситаглиптином и 0.8% в группе терапии метформином. В исследовании терапии метформином с добавлением ситаглиптина частота развития гипогликемии составила 1.3% в группе комбинированной терапии метформином и ситаглиптином и 2.1% в группе терапии метформином. В исследовании стартовой терапии ситаглиптином и метформином частота отслеживаемых нежелательных реакций со стороны ЖКТ (независимо от причинно-следственной связи) у пациентов, получавших комбинацию ситаглиптина и метформина, была сопоставимой с частотой в группе пациентов, принимавших метформин с плацебо: диарея (7.5% - в группе

комбинированной терапии ситаглиптином и метформином, 7.7% - в группе метформина), тошнота (4.8%, 5.5%), рвота (2.1%, 0.5%), боль в животе (3.0%, 3.8%). В исследовании терапии метформином с добавлением ситаглиптина частота отслеживаемых нежелательных реакций со стороны ЖКТ (независимо от причинно-следственной связи) у пациентов, получавших комбинацию ситаглиптина и метформина, была сопоставимой с частотой в группе пациентов, принимавших метформин с плацебо: диарея (2.4% - в группе комбинированной терапии ситаглиптином и метформином, 2.5% - в группе метформина), тошнота (1.3%, 0.8%), рвота (1.1%, 0.8%), боль в животе (2.2%, 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 ситаглиптином, метформином и производным сульфонилмочевины*

В 24-недельном плацебо-контролируемом исследовании при добавлении ситаглиптина в суточной дозе 100 мг к текущей комбинированной терапии глимепиридом в суточной дозе ≥4 мг и метформином в суточной дозе ≥1500 мг наблюдались следующие связанные с приемом препаратов нежелательные реакции с частотой ≥1% в группе лечения ситаглиптином и чаще, чем в группе плацебо: гипогликемия (13.8% - в группе ситаглиптина и 0.9% - группе плацебо) и запор (1.7% и 0.0%).

*Комбинированная терапия ситаглиптином, метформином и агонистом PPARγ*

В плацебо-контролируемом исследовании при добавлении ситаглиптина в суточной дозе 100 мг к текущей комбинированной терапии росиглитазоном и метформином на 18 неделе лечения следующие связанные с приемом препаратов нежелательные реакции наблюдались с частотой ≥1% в группе лечения ситаглиптином и чаще, чем в группе плацебо: головная боль (2.4% - в группе ситаглиптина. 0.0% - в группе плацебо), диарея (1.8%. 1.1%), тошнота (1.2%. 1.1%), гипогликемия (1.2%, 0.0%), рвота (1.2%. 0.0%). На 54 неделе терапии следующие связанные с приемом препаратов нежелательные реакции наблюдались с частотой ≥1% в группе лечения ситаглиптином и чаще, чем в группе плацебо: головная боль (2.4%, 0.0%), гипогликемия (2.4%, 0.0%), инфекции верхних дыхательных путей (1.8%, 0.0%), тошнота (1.2%, 1.1%), кашель (1.2%, 0.0%), грибковые инфекции кожи (1.2%, 0.0%), периферические отеки (1.2%, 0.0%), рвота (1.2%, 0.0%).

*Комбинированная терапия ситаглиптином, метформином и инсулином*

В 24-недельном плацебо-контролируемом исследовании при добавлении ситаглиптина в суточной дозе 100 мг к текущей комбинированной терапии метформином в суточной дозе ≥1500 мг и инсулином в постоянной дозе единственной нежелательной реакцией, связанной с приемом препаратов и наблюдавшейся с частотой ≥1% в группе лечения с ситаглиптином и чаще, чем в группе плацебо, была гипогликемия (10.9% - в группе ситаглиптина, 5.2% - в группе плацебо). В другом 24-недельном исследовании, в котором пациенты получали ситаглиптин в качестве дополнительной терапии в период проводимой интенсификации терапии инсулином (с метформином или без него), единственной нежелательной реакцией, связанной с приемом препаратов и наблюдавшейся с частотой ≥1% в группе терапии ситаглиптином и метформином и чаще, чем в группе плацебо и метформина, была рвота (1.1% - в группе терапии ситаглиптином и метформином, 0.4% - в группе плацебо и метформина).

*Панкреатит*

По данным обобщенного анализа результатов 19 двойных слепых рандомизированных клинических исследований, в который были включены данные пациентов, получавших сигаглиптин в суточной дозе 100 мг или соответствующий препарат контроля (активный или плацебо), частота развития случаев неподтвержденного острого панкреатита составила 0.1 случай на 100 пациенто-лет лечения в каждой группе.

Клинически значимых отклонений показателей жизненно-важных функций или ЭКГ (включая длительность интервала $QT_c$) на фоне комбинированной терапии ситаглиптином и метформином не наблюдалось.

*Нежелательные реакции, обусловленные приемом ситаглиптина*

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

*Нежелательные реакции, обусловленные приемом метформина*

Нежелательными реакциями (независимо от причинно-следственной связи), наблюдавшимися с частотой >5% у пациентов в группе терапии метформином с пролонгированным высвобождением и чаще, чем в группе плацебо, являются диарея, тошнота/рвота, метеоризм, астения, диспепсия, дискомфорт в области живота и головная боль.

*Влияние на сердечно-сосудистую систему (исследование по безопасности TECOS)*

Клиническое исследование по оценке влияния ситаглиптина на сердечно-сосудистую систему (TECOS) включало 7332 пациента с сахарным диабетом 2 типа, получавших ситаглиптин в суточной дозе 100 мг (или 50 мг/сут, если исходно расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) составляла ≥30 и <50 мл/мин/1.73 $м^2$), и 7339 пациентов, получавших плацебо, среди пациентов, получивших хотя бы одну дозу исследуемого препарата. Исследуемый препарат (ситаглиптин или плацебо) назначался в дополнение к базисному лечению, направленному на контроль сердечно-сосудистых факторов риска и достижение целевого уровня гликированного гемоглобина (HbA1c), согласно локальным стандартам ведения пациентов. В исследование были включены 2004 пациента в возрасте ≥75 лет, 970 из которых получали ситаглиптин, 1034 - плацебо. В целом частота развития серьезных нежелательных явлений в

группе пациентов, получавших ситаглиптин, была сопоставимой с частотой нежелательных явлений в группе плацебо. При оценке предопределенных осложнений, обусловленных сахарным диабетом, между группами была выявлена сопоставимая частота развития инфекций (18.4% - в группе терапии ситаглиптином, 17.7% - в группе плацебо) и почечной недостаточности (1.4% - в группе терапии ситаглиптином и 1.5% - в группе плацебо). Профиль нежелательных явлений у пациентов в возрасте ≥75 лет в целом был сопоставим с профилем общей популяции.

В популяции пациентов "intention-to-treat" (пациенты, которые приняли хотя бы одну дозу исследуемого препарата), которые исходно получали инсулин и/или препарат сульфонилмочевины, частота развития выраженной гипогликемии в группе терапии ситаглиптином составила 2.7%, в группе плацебо - 2.5%. У пациентов, исходно не получавших инсулин и/или производное сульфонилмочевины, частота развития выраженной гипогликемии в группе терапии ситаглиптином составила 1.0%, в группе плацебо - 0.7%. Частота развития случаев подтвержденного панкреатита у пациентов, получавших терапию ситаглиптином, составила 0.3%, в группе плацебо - 0.2%. Частота развития случаев подтвержденных злокачественных новообразований у пациентов, получавших терапию ситаглиптином, составила 3.7%, в группе плацебо - 4.0%.

*Пострегистрационные наблюдения*

В ходе пострегистрационного мониторинга применения комбинации метформин + ситаглиптин или ситаглиптина, входящего в его состав, в монотерапии и/или в комбинированной терапии с другими гипогликемическими средствами были выявлены дополнительные нежелательные реакции. Поскольку эти данные были получены добровольно от популяции неопределенного размера, как правило, невозможно достоверно определить частоту и причинно-следственную связь данных нежелательных реакций с терапией.

К ним относятся: реакции гиперчувствительности, в т.ч. анафилаксия, ангионевротический отек, кожная сыпь, крапивница, кожный васкулит и эксфолиативные кожные заболевания, включая синдром Стивенса-Джонсона, острый панкреатит, включая геморрагическую и некротическую формы с летальным исходом и без него, ухудшение функции почек, включая острую почечную недостаточность (иногда требуется диализ), инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, запор, рвота, головная боль, артралгия, миалгия, боль в конечностях, боль в спине, кожный зуд, пемфигоид.

*Изменения лабораторных показателей*

*Ситаглиптин.* Частота отклонений лабораторных показателей в группах терапии ситаглиптином и метформином была сопоставимой с частотой в группах терапии плацебо и метформином. В большинстве, но не во всех, клинических исследованиях отмечали небольшое увеличение содержания лейкоцитов (примерно на 200/мкл по сравнению с плацебо, среднее содержание в начале лечения примерно 6600/мкл), обусловленное увеличением количества нейтрофилов. Данное изменение не рассматривается как клинически значимое.

*Метформин.* В контролируемых клинических исследованиях метформина продолжительностью 29 недель наблюдалось снижение нормальной концентрации цианокобаламина (витамина $B_{12}$) в сыворотке крови до субнормальных значений без клинических проявлений приблизительно у 7% пациентов. Подобное снижение, вероятно, обусловленное избирательным нарушением всасывания витамина $B_{12}$ (а именно, нарушением формирования комплекса с внутренним фактором Касла, так называемого сложного внутреннего комплекса, необходимого для всасывания витамина $B_{12}$), очень редко сопровождается развитием анемии и легко корректируется отменой метформина или дополнительным приемом витамина $B_{12}$.

## Применение при беременности и кормлении грудью:

Не проводилось адекватно контролируемых исследований препарата или его компонентов у беременных, следовательно, данных о безопасности его применения при беременности нет. Препарат, как и другие пероральные гипогликемические препараты, не рекомендован к применению во время беременности.

Не проводилось экспериментальных исследований комбинированного препарата для оценки его влияния на репродуктивную функцию. Приводятся только имеющиеся данные из исследований ситаглиптина и метформина.

Не выявлено тератогенного эффекта ситаглиптина в период органогенеза при пероральном введении крысам в дозах до 250 мг/кг или кроликам в дозах до 125 мг/кг, что превышает экспозицию препарата у человека после приема рекомендуемой суточной дозы для взрослых 100 мг в 32 и 22 раза соответственно. Наблюдалось незначительное увеличение случаев мальформации ребер (отсутствие, гипоплазия, искривление) у потомства крыс при пероральном введении препарата в суточных дозах 1000 мг/кг беременным самкам, что превышает экспозицию препарата у человека после приема рекомендуемой суточной дозы для взрослых 100 мг приблизительно в 100 раз. При пероральном введении самкам препарата в суточной дозе 1000 мг/кг наблюдалось незначительное снижение массы тела у обоих полов потомства крыс в период грудного вскармливания и снижение темпов прибавки в весе по окончании грудного вскармливания у самцов. Однако данные репродуктивных исследований у животных не всегда позволяют прогнозировать действие препарата у человека.

Не выявлено тератогенного эффекта метформина при введении крысам и кроликам в суточных дозах до 600 мг/кг, что превышает плазменную экспозицию препарата у человека в 2 и 6 раз (у крыс и кроликов, соответственно) после приема максимальной рекомендованной суточной терапевтической дозы 2000 мг. Определение концентрации метформина в плазме у плода свидетельствует о частичной проницаемости плацентарного барьера.

Экспериментальные исследования по определению секреции компонентов комбинированного препарата в грудное молоко не проводились. По данным исследований по отдельным препаратам, как ситаглиптин, так и метформин секретируются в грудное молоко крыс. Данных о секреции ситаглиптина в грудное молоко человека нет. Следовательно, препарат не следует назначать в период лактации.

## Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Одновременный многократный прием метформина (по 1000 мг 2 раза/сут) и ситаглиптина (по 50 мг 2 раза/сут) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа не сопровождался значимыми изменениями фармакокинетических параметров ситаглиптина или метформина.

Исследования влияния межлекарственного взаимодействия на фармакокинетические параметры препарата не проводились, однако имеется достаточное количество подобных исследований по каждому из компонентов препарата.

**Ситаглиптин**

По данным исследования по изучению взаимодействия с другими лекарственными средствами ситаглиптин не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетику следующих препаратов: *метформина, росиглитазона, глибенкламида, симвастатина, варфарина, пероральных контрацептивов*. На основании этих данных можно полагать, что ситаглиптин не ингибирует изоферменты CYP системы цитохрома CYP3A4, 2C8 или 2C9. Данные in vitro свидетельствуют, что ситаглиптин также не подавляет изоферменты CYP2D6, 1A2, 2C19 или 2B6 и не индуцирует изофермент CYP3A4.

По данным популяционного фармакокинетического анализа у пациентов с сахарным диабетом 2 типа сопутствующая терапия не оказывала клинически значимого влияния на фармакокинетику ситаглиптина. В исследовании оценивали ряд препаратов, наиболее часто применяемых пациентами с сахарным диабетом 2 типа, в т.ч. *гиполипидемические препараты (например, статины, фибраты, эзетимиб), антиагреганты (например, клопидогрел), антигипертензивные препараты (например, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, бета-адреноблокаторы, блокаторы медленных кальциевых каналов, гидрохлоротиазид), анальгетики и НПВП (например, напроксен, диклофенак, целекоксиб), антидепрессанты (например, бупропион, флуоксетин, сертралин), антигистаминные (например, цетиризин), ингибиторы протоновой помпы (например, омепразол, лансопразол) и препараты для лечения эректильной дисфункции (например, силденафил)*.

Отмечалось незначительное увеличение значения AUC (на 11%), а также значения средней $C_{max}$ (на 18%) *дигоксина* при одновременном применении с ситаглиптином. Это увеличение не считалось клинически значимым. При одновременном применении дигоксина и ситаглиптина рекомендуется наблюдение за пациентом.

Отмечалось увеличение значений AUC и $C_{max}$ ситаглиптина примерно на 29% и 68% соответственно при одновременном однократном приеме внутрь ситаглиптина в дозе 100 мг и *циклоспорина* (сильного ингибитора P-гликопротеина) в дозе 600 мг. Указанные изменения фармакокинетических параметров ситаглиптина не считались клинически значимыми.

**Метформин**

*Глибенкламид:* в исследовании межлекарственного взаимодействия однократных доз метформина и глибенкламида у пациентов с сахарным диабетом 2 типа не наблюдалось каких-либо изменений фармакокинетических и фармакодинамических параметров метформина. Снижение значений AUC и $C_{max}$ глибенкламида было высоковариабельным.

Недостаточная информация (однократный прием) и несоответствие концентрации в крови глибенкламида наблюдаемым фармакодинамическим эффектам ставят под вопрос клиническую значимость этого взаимодействия.

*Фуросемид:* в исследовании межлекарственного взаимодействия при приеме однократных доз метформина и фуросемида у здоровых добровольцев наблюдались изменения фармакокинетических параметров обоих препаратов. Фуросемид увеличивал значение $C_{max}$ метформина в плазме и цельной крови на 22%, значение AUC метформина в цельной крови на 15% без значительного изменения почечного клиренса метформина. При одновременном приеме метформина и фуросемида значения $C_{max}$ и AUC фуросемида снизились на 31% и 12% соответственно по сравнению с приемом только фуросемида, а $T_{1/2}$ уменьшился на 32% без значительного изменения почечного клиренса фуросемида. Нет информации о межлекарственном взаимодействии метформина и фуросемида при длительном одновременном применении.

*Нифедипин:* исследование межлекарственного взаимодействия нифедипина и метформина при приеме однократных доз с участием здоровых добровольцев выявило увеличение значений $C_{max}$ и AUC метформина в плазме на 20% и 9% соответственно, а также увеличение количества выделяемого почками метформина. Значения $T_{max}$ и $T_{1/2}$ метформина не изменились. Нифедипин увеличивает всасывание метформина. Влияние метформина на фармакокинетику нифедипина минимально.

*Катионные препараты:* катионные препараты (например, *амилорид, дигоксин, морфин, прокаинамид, хинидин, хинин, ранитидин, триамтерен, триметоприм или ванкомицин)*, выделяемые путем канальцевой секреции, теоретически могут вступить во взаимодействие с метформином, поскольку выводятся посредством общей почечной

канальцевой транспортной системы. Подобное взаимодействие между метформином и *циметидином* наблюдалось при одновременном пероральном приеме метформина и циметидина у здоровых добровольцев в исследованиях взаимодействия при приеме однократных и многократных доз, в которых значения $C_{max}$ и AUC метформина в плазме и цельной крови увеличивались на 60% и 40% соответственно. В исследовании однократных доз $T_{1/2}$ метформина не менялся. Метформин не влиял на фармакокинетику циметидина. И хотя указанное межлекарственное взаимодействие имеют теоретическое значение (за исключением циметидина), рекомендуются тщательное наблюдение за пациентом и коррекция дозы препарата и/или вышеуказанных катионных препаратов, экскретируемых проксимальными отделами почечных канальцев в случаях их одновременного применения.

*Другие:* некоторые препараты обладают гипергликемическим потенциалом и могут снижать гликемический контроль. К ним относятся *тиазидные и другие диуретики, ГКС, фенотиазины, препараты щитовидной железы, эстрогены, пероральные контрацептивные препараты, фенитоин, никотиновая кислота, симпатомиметики, блокаторы медленных кальциевых каналов и изониазид*. При назначении перечисленных препаратов пациенту, получающему комбинацию метформин + ситаглиптин, рекомендуется тщательное наблюдение за параметрами гликемического контроля.

В исследованиях взаимодействия с участием здоровых добровольцев при одновременном приеме однократных доз метформина и *пропранолола* или метформина и *ибупрофена* не наблюдалось изменения фармакокинетических параметров этих препаратов.

Метформин незначительно связывается с белками плазмы, поэтому межлекарственное взаимодействие метформина с препаратами, активно связывающимися с белками плазмы *(салицилатами, сульфаниламидами, хлорамфениколом и пробенецидом),* маловероятно в сравнении с производными сульфонилмочевины, которые также активно связываются с белками плазмы.

## Особые указания и меры предосторожности:

*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 сыворотке 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 ≥80 лет, проводят регулярный мониторинг функции почек. Перед началом терапии препаратом, а также не реже 1 раза 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 сулъфонилмочевины или инсулином*

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

***Ситаглиптин***

*Развитие гипогликемии при одновременном применении с производными сульфонилмочевины или инсулином*

В клинических исследованиях ситаглиптина как в монотерапии, так и в комбинации с препаратами, не приводящими к развитию гипогликемии (т.е. метформином или агонистами PPARγ - тиазолидиндионами), 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 сульфонилмочевины. Для снижения риска развития гипогликемии, индуцированной приемом производных сульфонилмочевины или инсулина, возможно снижение дозы производного сульфонилмочевины 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 популяции неопределенного размера, как правило, невозможно достоверно определить частоту и причинно-следственную связь данных нежелательных реакций с терапией. Указанные реакции возникали 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 нарастанием анионного интервала, увеличение соотношения лактат/пируват. Если причиной развития лактацидоза является метформин, значение его концентрации в плазме обычно составляет >5 мкг/мл.

По имеющимся данным частота развития лактацидоза при терапии метформином 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 метформином 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 полипрагмазией. Риск развития лактацидоза значительно повышен у пациентов с застойной сердечной недостаточностью, требующей медикаментозной коррекции, 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 метформином 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, дегидратации или сепсиса, прием метформина следует немедленно прекратить. Поскольку при нарушенной 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 метформином следует ограничить прием алкоголя (однократный или постоянный), поскольку этанол потенцирует влияние метформина на метаболизм лактата. Кроме того, следует временно прекратить терапию метформином на период проведения внутрисосудистых рентгеноконтрастных исследований и хирургических вмешательств.

Начало лактацидоза часто трудно выявить, и оно сопровождается только неспецифичными симптомами, такими как недомогание, миалгии, респираторный дистресс-синдром, повышенная сонливость и неспецифичные абдоминальные симптомы. С усугублением течения лактацидоза к вышеупомянутым симптомам могут присоединиться гипотермия, артериальная гипотензия и резистентная брадиаритмия. Врач и пациент должны знать о серьезности этих симптомов, и пациенту следует незамедлительно проинформировать врача об их появлении. Терапию метформином 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 другом серьезном заболевании.

Если на фоне лечения метформином концентрация лактата натощак в плазме венозной крови превышает ВГН, оставаясь не выше 5 ммоль/л, это не патогномонично для развивающегося лактацидоза и может быть обусловлено такими состояниями, как плохо контролируемый сахарный диабет или ожирение, либо чрезмерной физической нагрузкой, либо технической погрешностью 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 диализируется со скоростью до 170 мл/мин в условиях хорошей гемодинамики, для коррекции ацидоза и выведения накопившегося метформина рекомендуется немедленное проведение гемодиализа. Перечисленные мероприятия часто приводят к быстрому исчезновению всех симптомов лактацидоза и восстановлению состояния пациента.

*Гипогликемия*

В обычных условиях при монотерапии метформином 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 сульфонилмочевины и инсулина) или алкоголя. Особенно риску развития гипогликемии подвержены пожилые, ослабленные или истощенные пациенты, пациенты с надпочечниковой или гипофизарной 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, выводящиеся из организма путем почечной канальцевой секреции, следует назначать с осторожностью.

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

Внутрисосудистое введение йодсодержащих 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*

Сосудистый коллапс (шок) любой этиологии, острая застойная сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда и другие состояния, сопровождающиеся развитием гипоксемии, связаны с развитием лактацидоза и могут вызывать предпочечную 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 ограничений 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 цианокобаламина (витамина $B_{12}$) в плазме крови*

В контролируемых клинических исследованиях метформина продолжительностью 29 недель наблюдалось снижение нормальной концентрации цианокобаламина (витамина $B_{12}$) в сыворотке крови до субнормальных значений без клинических проявлений приблизительно у 7% пациентов. Подобное снижение, возможно, обусловленное избирательным нарушением всасывания витамина $B_{12}$ (а именно, нарушением формирования комплекса с внутренним фактором Касла, так называемого сложного внутреннего комплекса, необходимого для всасывания витамина $B_{12}$), очень редко сопровождается развитием анемии и легко корректируется отменой метформина или дополнительным приемом витамина $B_{12}$. 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 $B_{12}$ (вследствие сниженного потребления или всасывания витамина $B_{12}$ или кальция), рекомендуется определять плазменную концентрацию витамина $B_{12}$ 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 (но показаниям) значение pH крови, концентрации 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 сульфонилмочевины или инсулином.

**Источник:** http://drugs.thead.ru/Velmetiya