



ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ АСИГЛИЯ® МЕТ

Торговое название препарата: Асиглия® Мет

Действующие вещества (МНН): метформина + ситаглиптин (metformin + sitagliptin)

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав:

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

активные вещества:

Таблетки 850 мг/50 мг: 850 мг метформина гидрохлорида и 50 мг ситаглиптина;

Таблетки 1000 мг/50 мг: 1000 мг метформина гидрохлорида и 50 мг ситаглиптина;

вспомогательные вещества: повидон, целлюлоза микрокристаллическая, маннитол, натрия лаурилсульфат, магния стеарат.

пленочная оболочка: пленкообразующая смесь (гипромеллоза, титана диоксид (E171), тальк, пропиленгликоль (E1520)), краситель железа (III) оксид красный (E172).

Описание:

Таблетки 850 мг/50 мг: овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, с маркировкой «С4» на одной стороне таблетки.

Таблетки 1000 мг/50 мг: овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой темно-розового цвета, с маркировкой «С3» на одной стороне таблетки.

Фармакотерапевтическая группа: Пищеварительный тракт и обмен веществ. Препараты для лечения сахарного диабета. Гипогликемические препараты, кроме инсулинов. Комбинированные препараты пероральных гипогликемических средств.

Код АТХ: A10BD07

Фармакологические свойства

Препарат Асиглия® Мет представляет собой комбинацию двух гипогликемических препаратов с комплементарными механизмами действия, предназначенную для улучшения гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа: ситаглиптина — ингибитора дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) — и метформина гидрохлорида — представителя класса бигуанидов.

Ситаглиптин

Механизм действия

Ситаглиптина фосфат — это активный при приеме внутрь, мощный и высокоселективный ингибитор фермента дипептидилпептидаза-4 (ДПП-4), предназначенный для лечения сахарного диабета 2-го типа. Ингибиторы ДПП-4 представляют собой класс препаратов, действие которых обусловлено активацией инкретинов. Ингибируя фермент ДПП-4, ситаглиптин повышает концентрацию двух известных активных гормонов семейства инкретинов: глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулиотропного полипептида (ГИП). Инкретины являются частью эндогенной системы, которая участвует в физиологической регуляции гомеостаза глюкозы. При нормальной или повышенной концентрации глюкозы в крови ГПП-1 и ГИП увеличивают синтез и высвобождение инсулина из бета-клеток поджелудочной железы. Кроме того, ГПП-1 снижает выделение глюкагона альфа-клетками поджелудочной железы, что приводит к снижению выработки глюкозы в печени.

При низком уровне глюкозы в крови не усиливается высвобождение инсулина и не подавляется секреция глюкагона. Ситаглиптин представляет собой мощный и высокоселективный ингибитор фермента DPP-4, который не ингибирует

близкородственные ферменты DPP-8 или DPP-9 в терапевтических концентрациях. Ситаглиптин отличается по химической структуре и фармакологическому действию от аналогов ГПП-1, инсулина, производных сульфонилмочевины или меглитинидов, бигуанидов, агонистов рецепторов, активируемых пероксисомным пролифератором гамма (PPAR γ), ингибиторов альфа-гликозидазы и аналогов амилина.

В двухдневном исследовании у здоровых участников монотерапия ситаглиптином повышала концентрацию активного GLP-1, в то время как монотерапия метформином повышала концентрацию активного и общего GLP-1 в сходной степени.

Совместное применение ситаглиптина и метформина оказывало аддитивный эффект на концентрации активного GLP-1.

Прием ситаглиптина, но не метформина, приводил к повышению концентрации активного GIP.

Метформин

Механизм действия

Метформин является бигуанидом, оказывающим гипогликемическое действие. Препарат снижает как базальный, так и постпрандиальный уровень глюкозы в плазме крови. Он не стимулирует секрецию инсулина и, следовательно, не вызывает гипогликемию.

Метформин обладает тремя механизмами действия:

- снижает выработку глюкозы в печени за счет ингибирования глюконеогенеза и гликогенолиза;
- повышает чувствительность к инсулину в мышцах, тем самым улучшая периферическое поглощение и выведение глюкозы;
- задерживает всасывание глюкозы в кишечнике.

Метформин стимулирует внутриклеточный синтез гликогена, воздействуя на гликогенсинтазу, а также увеличивает транспортную способность определенных типов мембранных транспортеров глюкозы (GLUT-1 и GLUT-4).

Дети

Европейское агентство лекарственных средств разрешило не подавать результаты исследований с применением референтного препарата, содержащего ситаглиптин и метформина гидрохлорид, во всех подгруппах детей с сахарным диабетом 2-го типа (информация о применении у детей приведена в разделе «Способ применения и дозы»).

Безопасность и эффективность добавления ситаглиптина у детей в возрасте от 10 до 17 лет с сахарным диабетом 2-го типа, не достигших адекватного гликемического контроля на фоне применения метформина в сочетании с инсулином или без него, оценивали в двух исследованиях продолжительностью 54 недели. Добавление ситаглиптина (в виде комбинации ситаглиптин + метформин или ситаглиптин + метформин с пролонгированным высвобождением [ПВ]) сравнивали с добавлением плацебо к метформину или метформину ПВ.

Несмотря на то, что в объединенном анализе данных, полученных в этих двух исследованиях, было продемонстрировано превосходство комбинации ситаглиптин + метформин / ситаглиптин + метформин ПВ в отношении снижения уровня HbA_{1c} по сравнению с монотерапией метформином на 20-й неделе лечения, результаты отдельных исследований были противоречивыми. Кроме того, на 54-й неделе не наблюдалось более высокой эффективности комбинации ситаглиптин + метформин / ситаглиптин + метформин ПВ по сравнению с монотерапией метформином. Следовательно, комбинацию ситаглиптин/метформин не следует применять у детей в возрасте от 10 до 17 лет ввиду недостаточной эффективности (информация о применении у детей приведена в разделе «Способ применения и дозы»).

Фармакокинетика

Ситаглиптин/метформин

Результаты исследования биоэквивалентности у здоровых добровольцев свидетельствуют о том, что комбинация ситаглиптин/метформина гидрохлорид в виде таблеток

биоэквивалентна совместному применению ситаглиптина фосфата и метформина гидрохлорида в виде отдельных таблеток.

Далее приведено описание фармакокинетических свойств отдельных действующих веществ в составе препарата Асиглия® Мет.

Ситаглиптин

Всасывание

После приема внутрь здоровыми участниками однократной дозы 100 мг ситаглиптин быстро всасывался, при этом пиковые концентрации ситаглиптина в крови (медиана T_{max}) наблюдались через 1–4 часа после приема препарата, среднее значение AUC ситаглиптина в крови составило 8,52 мкмоль/л·ч, а C_{max} — 950 нмоль/л. Абсолютная биодоступность ситаглиптина составляет около 87 %. Поскольку совместное применение ситаглиптина с богатой жирами пищей не оказывало влияния на фармакокинетику, ситаглиптин можно принимать независимо от приема пищи.

Значения AUC ситаглиптина в плазме крови увеличивались пропорционально дозе. Пропорциональность дозе не была установлена в отношении значений C_{max} и $C_{24 ч}$ (C_{max} увеличивалась более чем пропорционально дозе, а $C_{24 ч}$ — менее чем пропорционально дозе).

Распределение

Средний объем распределения в равновесном состоянии после однократного внутривенного введения ситаглиптина в дозе 100 мг здоровым участникам составляет приблизительно 198 л. Доля ситаглиптина, обратимо связанного с белками плазмы, является низкой (38 %).

Биотрансформация

Ситаглиптин в основном выводится с мочой в неизмененном виде, а метаболизм является второстепенным путем выведения.

Примерно 79 % ситаглиптина выводится с мочой в неизмененном виде.

После приема внутрь дозы [^{14}C] ситаглиптина примерно 16 % радиоактивного вещества выводилось в виде метаболитов ситаглиптина. Шесть метаболитов были обнаружены в следовых количествах и, как ожидается, не будут влиять на ингибирующую активность ситаглиптина в отношении DPP-4 в плазме крови. Результаты исследований *in vitro* указывают на то, что основным ферментом, ответственным за ограниченный метаболизм ситаглиптина, являлся CYP3A4, а также CYP2C8.

Данные исследований *in vitro* свидетельствуют о том, что ситаглиптин не является ингибитором изоферментов CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 и 2B6 и индуктором изоферментов CYP3A4 и CYP1A2.

Выведение

После приема внутрь [^{14}C] ситаглиптина здоровыми участниками примерно 100 % введенной радиоактивности выводилась с калом (13 %) или мочой (87 %) в течение одной недели после приема препарата. Кажущийся период $t_{1/2}$ после приема внутрь ситаглиптина в дозе 100 мг составил приблизительно 12,4 часа. При многократном применении ситаглиптин накапливается в минимальных количествах. Почечный клиренс составлял приблизительно 350 мл/мин.

Выведение ситаглиптина происходит в основном через почки и включает активную канальцевую секрецию. Ситаглиптин является субстратом транспортера органических анионов-3 человека (hOAT-3), который может участвовать в выведении ситаглиптина почками. Клиническая значимость hOAT-3 для переноса ситаглиптина не установлена. Ситаглиптин также является субстратом р-гликопротеина, который также может участвовать в выведении ситаглиптина почками. Однако циклоспорин, ингибитор р-гликопротеина, не оказывал влияния на почечный клиренс ситаглиптина. Ситаглиптин не является субстратом для транспортеров OCT2, OAT1 или PEPT1/2. *In vitro* ситаглиптин не ингибировал перенос посредством OAT3 ($IC_{50} = 160$ мкМ) или р-гликопротеина (до 250 мкМ) в терапевтически значимых концентрациях в плазме крови. По данным

клинического исследования, ситаглиптин оказывал незначительное влияние на концентрацию дигоксина в плазме крови, что указывает на то, что ситаглиптин может быть слабым ингибитором Р-гликопротеина.

Характеристики у пациентов

Фармакокинетика ситаглиптина в целом была сходной у здоровых участников и пациентов с сахарным диабетом 2-го типа.

Пациенты с нарушением функции почек

Было проведено открытое однократное исследование для оценки фармакокинетики ситаглиптина в сниженной дозе (50 мг) у пациентов с различной степенью хронической почечной недостаточности по сравнению со здоровыми добровольцами из контрольной группы. В исследование были включены пациенты с нарушением функции почек легкой, средней и тяжелой степени, а также пациенты с терминальной хронической почечной недостаточностью, находящиеся на гемодиализе. Кроме того, влияние нарушения функции почек на фармакокинетику ситаглиптина у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и легкой, умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (включая терминальную хроническую почечную недостаточность) оценивали с помощью анализа фармакокинетики в популяции.

По сравнению со здоровыми участниками, у пациентов с нарушением функции почек легкой степени (СКФ от ≥ 60 до < 90 мл/мин) и пациентов с нарушением функции почек средней степени (СКФ от ≥ 45 до < 60 мл/мин) AUC ситаглиптина в плазме крови была увеличена примерно в 1,2 и 1,6 раза соответственно.

Поскольку увеличение этой величины не является клинически значимым, у таких пациентов корректировка дозы не требуется.

Значения AUC ситаглиптина в плазме крови были увеличены примерно в 2 раза у пациентов с нарушением функции почек умеренной степени тяжести (СКФ от ≥ 30 до < 45 мл/мин) и примерно в 4 раза у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ < 30 мл/мин), включая пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью на гемодиализе. При гемодиализе ситаглиптин удалялся в умеренной степени (13,5 % в течение 3–4-часового сеанса гемодиализа, начиная с 4-го часа после приема препарата).

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушением функции печени легкой или умеренной степени тяжести (≤ 9 баллов по шкале Чайлд — Пью) корректировка дозы ситаглиптина не требуется. Клинические результаты применения препарата у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (> 9 баллов по шкале Чайлд — Пью) отсутствуют. Однако, поскольку ситаглиптин выводится преимущественно почками, тяжелое нарушение функции печени не должно влиять на фармакокинетику ситаглиптина.

Пациенты пожилого возраста

Корректировка дозы в зависимости от возраста не требуется. Возраст не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетику ситаглиптина на основании фармакокинетического анализа в популяции по данным исследований фаз I и II. У участников пожилого возраста (от 65 до 80 лет) концентрация ситаглиптина в плазме крови была примерно на 19 % выше, чем у участников молодого возраста.

Дети

Фармакокинетику ситаглиптина (однократная доза 50 мг, 100 мг или 200 мг) исследовали у детей (в возрасте от 10 до 17 лет) с сахарным диабетом 2-го типа. В этой популяции скорректированная по дозе AUC ситаглиптина в плазме крови была примерно на 18 % ниже таковой у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, которым применяли дозу 100 мг. Исследования ситаглиптина у детей в возрасте до 10 лет не проводились.

Другие характеристики пациентов

Корректировка дозы в зависимости от пола, расы или индекса массы тела (ИМТ) не требуется. На основании комбинированного анализа фармакокинетических данных из

исследования фазы I и анализа фармакокинетики в популяции по данным исследований фаз I и II эти характеристики не оказывали клинически значимого влияния на фармакокинетику ситаглиптина.

Метформин

Всасывание

После приема внутрь дозы метформина T_{max} достигается через 2,5 ч. Абсолютная биодоступность метформина 500 мг в таблетках у здоровых добровольцев составляет приблизительно 50–60 %. После приема внутрь 20–30 % неабсорбированной фракции метформина выводится с калом.

После приема внутрь всасывание метформина является насыщаемым и неполным. Предполагается, что фармакокинетика его всасывания нелинейна. При применении в обычных дозах и режимах дозирования равновесная концентрация метформина в плазме крови достигается в течение 24–48 ч и, как правило, не превышает 1 мкг/мл. По данным контролируемых клинических исследований, максимальная концентрация метформина в плазме крови (C_{max}) не превышала 5 мкг/мл даже при максимальных дозах.

При одновременном приеме пищи всасывание метформина снижается и незначительно задерживается. После приема дозы метформина 850 мг наблюдалось снижение пиковой концентрации в плазме крови на 40 %, снижение AUC на 25 % и увеличение времени до достижения пиковой концентрации в плазме крови на 35 мин. Клиническая значимость этого снижения неизвестна.

Распределение

Связывание с белками плазмы незначительно. Метформин проникает в эритроциты. Пиковая концентрация метформина в цельной крови ниже, чем в плазме крови, и достигается примерно через такое же время. Скорее всего, эритроциты представляют собой вторичный компартмент распределения метформина. Среднее значение V_d находилось в диапазоне 63–276 л.

Биотрансформация

Метформин выводится с мочой в неизмененном виде. Метаболиты метформина у человека не выявлены.

Выведение

Почечный клиренс метформина составляет более 400 мл/мин, что указывает на то, что метформин выводится за счет клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. После приема внутрь кажущийся период полувыведения в конечной фазе составляет примерно 6,5 ч. При нарушении функции почек почечный клиренс снижается пропорционально клиренсу креатинина, и, таким образом, период полувыведения увеличивается, что может приводить к увеличению концентрации метформина в плазме крови.

Показания к применению

У взрослых пациентов с сахарным диабетом 2-го типа:

Препарат Асиглия® Мет показан в качестве дополнения к диетотерапии и физическим нагрузкам для улучшения гликемического контроля у пациентов, не достигших адекватного гликемического контроля на фоне применения максимальной переносимой дозы метформина в качестве монотерапии, либо у пациентов, уже получающих комбинированную терапию ситаглиптином и метформином.

Препарат Асиглия® Мет показан в комбинации с производным сульфонилмочевины (т. е. тройная комбинированная терапия) в качестве дополнения к диетотерапии и физическим нагрузкам у пациентов, не достигших адекватного гликемического контроля на фоне применения максимальной переносимой дозы метформина и производного сульфонилмочевины.

Препарат Асиглия® Мет показан в составе тройной комбинированной терапии с агонистом рецепторов, активируемых пероксисомным пролифератором гамма (PPAR γ) (т. е.

тиазолидиндионом), в качестве дополнения к диетотерапии и физическим нагрузкам у пациентов, не достигших адекватного гликемического контроля на фоне применения максимальной переносимой дозы метформина и агониста PPAR γ .

Кроме того, препарат Асиглия® Мет показан в качестве дополнения к терапии инсулином (т. е. тройная комбинированная терапия), а также к диетотерапии и физическим нагрузкам, для улучшения гликемического контроля у пациентов, у которых стабильная доза инсулина и метформина по отдельности не обеспечивает надлежащий гликемический контроль.

Способ применения и дозы

Дозы

Доза антигипергликемической терапии препаратом Асиглия® Мет должна подбираться индивидуально, исходя из текущей терапии, эффективности и переносимости пациентом, но не превышая максимальную рекомендуемую суточную дозу ситаглиптина 100 мг.

Взрослые пациенты с нормальной функцией почек (СКФ $\geq$ 90 мл/мин)

Для пациентов, не достигших адекватного гликемического контроля на фоне монотерапии метформином в максимальной переносимой дозе

Обычная начальная доза препарата Асиглия® Мет для пациентов, не достигших адекватного гликемического контроля на фоне монотерапии метформином, должна обеспечивать дозу ситаглиптина 50 мг два раза в сутки (общая суточная доза 100 мг) плюс уже принимаемая доза метформина.

Для пациентов, переходящих с одновременного применения ситаглиптина и метформина в виде монопрепаратов

При переходе с одновременного применения ситаглиптина и метформина в виде монопрепаратов лечение препаратом Асиглия® Мет следует начинать с уже принимаемых доз ситаглиптина и метформина.

Для пациентов, не достигших адекватного гликемического контроля на фоне двойной комбинированной терапии метформином и производным сульфонилмочевины в максимальной переносимой дозе

Доза препарата Асиглия® Мет должна обеспечивать дозу ситаглиптина 50 мг два раза в сутки (общая суточная доза 100 мг) и дозу метформина, аналогичную уже принимаемой дозе. При применении препарата Асиглия® Мет в комбинации с производным сульфонилмочевины может потребоваться более низкая доза производного сульфонилмочевины для снижения риска развития гипогликемии (см. раздел «Особые указания»).

Для пациентов, не достигших адекватного гликемического контроля на фоне двойной комбинированной терапии метформином и агонистом PPAR γ в максимальной переносимой дозе

Доза препарата Асиглия® Мет должна обеспечивать дозу ситаглиптина 50 мг два раза в сутки (общая суточная доза 100 мг) и дозу метформина, аналогичную уже принимаемой дозе.

Для пациентов, не достигших адекватного гликемического контроля на фоне двойной комбинированной терапии инсулином и максимальной переносимой дозой метформина

Доза препарата Асиглия® Мет должна обеспечивать дозу ситаглиптина 50 мг два раза в сутки (общая суточная доза 100 мг) и дозу метформина, аналогичную уже принимаемой дозе. При применении препарата Асиглия® Мет в комбинации с инсулином может потребоваться более низкая доза инсулина для снижения риска развития гипогликемии (см. раздел «Особые указания»).

Для различных доз метформина препарат Асиглия® Мет доступен в дозировках 50 мг ситаглиптина и 850 мг или 1000 мг метформина гидрохлорида.

Все пациенты должны продолжать придерживаться рекомендованной диеты с адекватным распределением потребления углеводов в течение дня.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек легкой степени (скорость клубочковой фильтрации [СКФ] ≥ 60 мл/мин) коррекция дозы не требуется. Перед началом лечения препаратами, содержащими метформин, а также не реже одного раз в год при дальнейшем лечении, необходимо проводить оценку СКФ. У пациентов с повышенным риском дальнейшего прогрессирования нарушения функции почек и у пациентов пожилого возраста функцию почек следует оценивать чаще (например, каждые 3–6 месяцев).

Максимальную суточную дозу метформина рекомендуется разделить на 2–3 приема. Перед назначением метформина пациентам с СКФ < 60 мл/мин следует изучить факторы, которые могут повысить риск развития лактоацидоза (см. раздел «Особые указания»).

В случае, если подходящая дозировка препарата Асиглия® Мет отсутствует, необходимо использовать отдельные монокомпоненты вместо комбинированного препарата с фиксированными дозами.

СКФ (мл/мин)	Метформин	Ситаглиптин
60–89	Максимальная суточная доза составляет 3000 мг. В случае ухудшения функции почек следует рассмотреть возможность снижения дозы.	Максимальная суточная доза составляет 100 мг.
45–59	Максимальная суточная доза составляет 2000 мг. Начальная доза составляет не более половины максимальной дозы.	Максимальная суточная доза составляет 100 мг.
30–44	Максимальная суточная доза составляет 1000 мг. Начальная доза составляет не более половины максимальной дозы.	Максимальная суточная доза составляет 50 мг.
< 30	Метформин противопоказан.	Максимальная суточная доза составляет 25 мг.

Пациенты с нарушением функции печени

Препарат Асиглия® Мет противопоказан пациентам с нарушением функции печени (см. раздел «Фармакокинетика»).

Пациенты пожилого возраста

С учетом того, что метформин и ситаглиптин выводятся почками, препарат Асиглия® Мет следует применять с осторожностью у пациентов пожилого возраста. Необходимо проводить мониторинг функции почек для профилактики развития лактоацидоза, связанного с применением метформина, особенно у пациентов пожилого возраста (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»).

Дети

Препарат Асиглия® Мет не следует применять у детей и подростков в возрасте от 10 до 17 лет ввиду недостаточной эффективности. Имеющиеся в настоящее время данные описаны в разделах «Побочные действия» и «Фармакокинетика».

Применение препарата Асиглия® Мет у детей младше 10 лет не изучалось.

Способ применения

Препарат Асиглия® Мет следует принимать два раза в сутки во время еды, чтобы снизить частоту развития нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта, связанных с применением метформина.

Побочные действия

Резюме профиля безопасности

Терапевтические клинические исследования комбинации ситаглиптин/метформин не проводились, однако была продемонстрирована биоэквивалентность комбинации ситаглиптин/метформин с совместным применением ситаглиптина и метформина (см. раздел «Фармакокинетика»).

Сообщалось о серьезных нежелательных реакциях, включая панкреатит и реакции гиперчувствительности.

Сообщалось о случаях развития гипогликемии на фоне применения производного сульфонилмочевины (13,8 %) и инсулина (10,9 %).

Ситаглиптин и метформин

Табличный перечень нежелательных реакций

Нежелательные реакции перечислены ниже с использованием предпочтительных терминов MedDRA по системно-органным классам и абсолютной частоте развития (таблица 1). Частота определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\,000$) и неизвестно (частота не может быть определена на основании имеющихся данных).

Частота развития нежелательных реакций, выявленных в ходе плацебо-контролируемых клинических исследований применения ситаглиптина и метформина в качестве монотерапии и при пострегистрационном наблюдении

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Редко (от $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$)

Тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы

Частота неизвестна (невозможно оценить на основании имеющихся данных)

Реакции гиперчувствительности, включая анафилактические реакции*, †.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$)

Гипогликемия†, снижение/дефицит витамина B12†.

Нарушения со стороны нервной системы

Нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$)

Сонливость.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Частота неизвестна (невозможно оценить на основании имеющихся данных)

Интерстициальная болезнь легких*.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$)

Диарея, запор, боль в верхней части живота.

Часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$)

Тошнота, метеоризм, рвота.

Частота неизвестна (невозможно оценить на основании имеющихся данных)

Острый панкреатит*, †, ‡, смертельный и несмертельный геморрагический и некротический панкреатит*, †.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$)

Зуд*.

Частота неизвестна (невозможно оценить на основании имеющихся данных)

Ангионевротический отек*, †, сыпь*, †, крапивница*, †, кожный васкулит*, †, эксфолиативные кожные заболевания, включая синдром Стивенса — Джонсона*, †, буллезный пемфигоид*.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

Частота неизвестна (невозможно оценить на основании имеющихся данных)

Артралгия*, миалгия*, боль в конечности*, боль в спине*, артропатия*.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Частота неизвестна (невозможно оценить на основании имеющихся данных)

Нарушение функции почек*, острая почечная недостаточность*.

* Нежелательные реакции были идентифицированы в ходе пострегистрационного наблюдения.

† См. раздел «Особые указания».

‡ См. описание исследования безопасности для сердечно-сосудистой системы TECOS ниже.

Описание отдельных нежелательных реакций

Некоторые нежелательные реакции наблюдались чаще в исследованиях комбинированного применения ситаглиптина и метформина с другими противодиабетическими лекарственными препаратами, чем в исследованиях применения ситаглиптина и метформина в качестве монотерапии. К ним относились гипогликемия (очень часто при применении производного сульфонилмочевины или инсулина), запор (часто при применении производного сульфонилмочевины), периферический отек (часто при применении пиоглитазона) и головная боль и сухость во рту (нечасто при применении инсулина).

Дети

В клинических исследованиях по оценке применения комбинации ситаглиптин/метформин у детей с сахарным диабетом 2-го типа в возрасте от 10 до 17 лет профиль нежелательных реакций был в целом сопоставим с таковым у взрослых пациентов. У детей, получавших и не получавших фоновый инсулин, применение ситаглиптина было связано с повышенным риском развития гипогликемии.

Противопоказания

Препарат Асиглия® Мет противопоказан пациентам со следующими состояниями:

- гиперчувствительность к действующим веществам или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе «Состав». (см. разделы «Особые указания» и «Побочные действия»);
- острый метаболический ацидоз любого типа (лактоацидоз, диабетический кетоацидоз и т. д.);
- диабетическая прекома;
- тяжелая почечная недостаточность (СКФ < 30 мл/мин) (см. раздел «Особые указания»);
- острые состояния, которые могут повлиять на функцию почек, например:
 - обезвоживание;
 - тяжелая инфекция;
 - шок;
- внутрисосудистое введение йодсодержащих контрастных препаратов (см. раздел «Особые указания»);
- острое или хроническое заболевание, которое может вызвать гипоксию тканей, например:
 - сердечная или дыхательная недостаточность;
 - недавно перенесенный инфаркт миокарда;
 - шок;
 - нарушение функции печени;

- острая алкогольная интоксикация, алкоголизм;
- грудное вскармливание.
- дети до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

Лекарственные взаимодействия

Одновременное введение многократных доз ситаглиптина (50 мг два раза в сутки) и метформина (1000 мг два раза в сутки) не сопровождалось значимыми изменениями фармакокинетики ситаглиптина или метформина у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа.

Исследования фармакокинетических взаимодействий для препарата Асиглия® Мет не проводились, однако такие исследования проводились для отдельных действующих веществ в составе препарата (ситаглиптина и метформина).

Одновременное применение не рекомендуется

Алкоголь

При алкогольной интоксикации повышается риск развития лактоацидоза, особенно в случаях голодания, недостаточности питания или печеночной недостаточности.

Йодсодержащие рентгенконтрастные вещества

Прием препарата Асиглия® Мет должен быть прекращен до или во время процедуры визуализации и не должен быть возобновлен в течение по меньшей мере 48 часов после исследования и до того, как функция почек была повторно оценена и признана стабильной (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»).

Комбинации, требующие соблюдения мер предосторожности

Некоторые лекарственные препараты могут оказывать отрицательное влияние на функцию почек, что может привести к повышенному риску развития лактоацидоза. К таким препаратам относятся НПВП, включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II и диуретики, особенно петлевые. При начале приема или при использовании данных препаратов в комбинации с метформином требуется тщательный мониторинг функции почек.

Одновременное применение с лекарственными препаратами, которые влияют на общую канальцевую транспортную систему, участвующую в выведении метформина почками (например, ингибиторы органического катионного транспортера-2 [ОСТ2] / белка экстррузии лекарственных препаратов и токсинов [МАТЕ], такие как ранолазин, вандетаниб, долутегравир и циметидин), может привести к увеличению системной экспозиции метформина и повышению риска развития лактоацидоза. Следует оценить пользу и риски одновременного применения этих препаратов. При совместном применении таких препаратов следует проводить тщательный мониторинг гликемического контроля, корректировать дозы препаратов в пределах рекомендованного режима дозирования и рассмотреть возможность внесения изменений в терапию сахарного диабета.

Глюкокортикоиды (для системного и местного применения), бета-2-агонисты и диуретики обладают характерным гипогликемическим действием. Необходимо проинформировать пациента об этом действии и чаще проводить мониторинг уровня глюкозы в крови, особенно в начале лечения такими лекарственными препаратами. При необходимости дозу гипогликемического препарата следует скорректировать во время терапии другим препаратом и после его отмены.

Ингибиторы АПФ могут привести к снижению уровня глюкозы в крови. При необходимости дозу гипогликемического препарата следует скорректировать во время терапии другим препаратом и после его отмены.

Влияние применения других препаратов на параметры ситаглиптина

Данные исследований *in vitro* и клинические данные, описанные ниже, свидетельствуют о том, что риск клинически значимых взаимодействий при одновременном применении ситаглиптина с другими лекарственными препаратами является низким.

Результаты исследований *in vitro* указывают на то, что основным ферментом, ответственным за ограниченный метаболизм ситаглиптина, является CYP3A4, а также CYP2C8. У пациентов с нормальной функцией почек метаболизм, в том числе посредством CYP3A4, играет лишь незначительную роль в клиренсе ситаглиптина. При тяжелой почечной недостаточности или терминальной хронической почечной недостаточности (ESRD) метаболизм может играть более важную роль в выведении ситаглиптина. По этой причине возможно, что мощные ингибиторы CYP3A4 (например, кетоконазол, итраконазол, ритонавир, кларитромицин) могут изменять фармакокинетику ситаглиптина у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью или терминальной хронической почечной недостаточностью. Эффекты мощных ингибиторов CYP3A4 при нарушении функции почек не оценивались в клинических исследованиях.

Результаты исследований переноса *in vitro* свидетельствуют о том, что ситаглиптин является субстратом для р-гликопротеина и транспортера органических анионов-3 (OAT3). В исследованиях *in vitro* перенос ситаглиптина посредством OAT3 ингибировался пробенецидом, хотя риск клинически значимых взаимодействий считается низким. Одновременное применение ингибиторов OAT3 не оценивалось *in vivo*.

Циклоспорин: было проведено исследование для оценки влияния циклоспорина, мощного ингибитора р-гликопротеина, на фармакокинетику ситаглиптина. Одновременное применение однократной дозы ситаглиптина 100 мг перорально и однократной дозы циклоспорина 600 мг перорально приводило к повышению AUC и C_{max} ситаглиптина примерно на 29 и 68 % соответственно. Эти изменения фармакокинетики ситаглиптина не считались клинически значимыми. Почечный клиренс ситаглиптина существенно не менялся. Следовательно, значимых взаимодействий с другими ингибиторами р-гликопротеина ожидать не стоит.

Влияние применения ситаглиптина на параметры других препаратов

Дигоксин: применение ситаглиптина оказывало незначительное влияние на концентрацию дигоксина в плазме крови. После приема 0,25 мг дигоксина одновременно с 100 мг ситаглиптина в сутки в течение 10 дней AUC дигоксина в плазме крови увеличилась в среднем на 11 %, а C_{max} дигоксина в плазме крови увеличилась в среднем на 18 %. Корректировка дозы дигоксина не требуется. Тем не менее при одновременном применении ситаглиптина и дигоксина у пациентов, подверженных риску токсического действия дигоксина, необходимо осуществлять наблюдение.

Данные исследования *in vitro* свидетельствуют о том, что ситаглиптин не ингибирует и не индуцирует изоферменты CYP450. В клинических исследованиях ситаглиптин не оказывал значимого влияния на фармакокинетику метформина, глибурида, симвастатина, росиглитазона, варфарина или пероральных контрацептивов, что является свидетельством низкой склонности к взаимодействию с субстратами CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 и органического катионного транспортера (OCT) *in vivo*. Возможно, ситаглиптин действует как слабый ингибитор β -гликопротеина *in vivo*.

Особые указания

Общие

Препарат Асиглия® Мет не следует применять пациентам с сахарным диабетом 1-го типа и для лечения диабетического кетоацидоза.

Острый панкреатит

Применение ингибиторов дипептидилпептидазы-4 связано с риском развития острого панкреатита. Пациенты должны быть проинформированы о характерном симптоме острого панкреатита: сильная боль в животе, которая не проходит в течение длительного времени. После прекращения приема ситаглиптина (с поддерживающей терапией или без нее) наблюдалось разрешение панкреатита, однако были зарегистрированы очень редкие случаи некротического или геморрагического панкреатита и (или) смертельного исхода. При подозрении на панкреатит необходимо прекратить прием препарата Асиглия® Мет и других

потенциально подозрительных лекарственных препаратов. При подтверждении острого панкреатита применение препарата Асиглия® Мет не следует возобновлять.

Следует соблюдать осторожность при лечении пациентов с панкреатитом в анамнезе.

Лактоацидоз

Лактоацидоз — редкое, но серьезное метаболическое осложнение, которое чаще всего возникает при резком ухудшении функции почек, кардиореспираторных заболеваниях или сепсисе. При резком ухудшении функции почек происходит накопление метформина, что повышает риск развития лактоацидоза.

В случае обезвоживания (сильная рвота, диарея, лихорадка или уменьшение потребления жидкости) прием метформина следует временно прекратить и обратиться к медицинскому работнику.

Пациентам, получающим метформин, следует с осторожностью назначать лекарственные препараты, которые могут привести к резкому ухудшению функции почек (например, антигипертензивные средства, диуретики и НПВП). К другим факторам риска развития лактоацидоза относятся чрезмерное употребление алкоголя, печеночная недостаточность, недостаточно контролируемый сахарный диабет, кетоз, длительное голодание и любые медицинские состояния, связанные с гипоксией, а также сопутствующее применение лекарственных препаратов, которые могут вызывать лактоацидоз (см. разделы «Противопоказания» и «Лекарственные взаимодействия»).

Пациенты и (или) лица, осуществляющие уход, должны быть проинформированы о риске развития лактоацидоза. Лактоацидоз характеризуется ацидотической одышкой, болью в животе, мышечными спазмами, астенией и гипотермией с последующей комой. При подозрении на симптомы лактоацидоза пациент должен прекратить прием метформина и немедленно обратиться за медицинской помощью. Диагностическими лабораторными показателями лактоацидоза являются: снижение pH крови ($< 7,35$), увеличение содержания лактата в плазме крови (> 5 ммоль/л) и увеличение анионного интервала и соотношения лактат/пируват.

Функция почек

Перед началом лечения и регулярно в течение терапии необходимо проводить оценку СКФ (см. раздел «Способ применения и дозы»). Препарат Асиглия® Мет противопоказан пациентам с СКФ < 30 мл/мин и должен быть временно отменен при наличии состояний, которые могут повлиять на функцию почек (см. раздел «Противопоказания»).

Гипогликемия

Пациенты, получающие препарат Асиглия® Мет в комбинации с производным сульфонилмочевины или инсулином, могут быть подвержены риску развития гипогликемии. В связи с этим может потребоваться снижение дозы производного сульфонилмочевины или инсулина.

Реакции гиперчувствительности

Были получены пострегистрационные сообщения о серьезных реакциях гиперчувствительности у пациентов, получавших ситаглиптин. Эти реакции включают анафилаксию, ангионевротический отек и эксфолиативные кожные заболевания, включая синдром Стивенса — Джонсона. Развитие этих реакций произошло в течение первых 3 месяцев после начала лечения ситаглиптином, при этом некоторые сообщения возникали после приема первой дозы. При подозрении на реакцию гиперчувствительности применение препарата Асиглия® Мет следует прекратить, оценить другие потенциальные причины этого явления и назначить альтернативное лечение сахарного диабета (см. раздел «Побочные действия»).

Буллезный пемфигоид

Были получены пострегистрационные сообщения о развитии буллезного пемфигоида у пациентов, принимавших ингибиторы дипептидилпептидазы-4, включая ситаглиптин. При подозрении на буллезный пемфигоид применение препарата Асиглия® Мет следует прекратить.

Хирургическое вмешательство

Прием препарата Асиглия® Мет следует прекратить во время проведения хирургического вмешательства под общей, спинальной или эпидуральной анестезией. Терапию можно возобновить не ранее, чем через 48 часов после хирургического вмешательства или возобновления перорального питания и при условии, что функция почек была повторно оценена и признана стабильной.

Введение йодсодержащих контрастных препаратов

Внутрисосудистое введение йодсодержащих контрастных препаратов может привести к развитию контраст-индуцированной нефропатии, что, в свою очередь, приводит к накоплению метформина и повышению риска развития лактоацидоза. Прием препарата Асиглия® Мет должен быть прекращен до или во время процедуры визуализации и не должен быть возобновлен в течение по меньшей мере 48 часов после исследования и до того, как функция почек была повторно оценена и признана стабильной (см. разделы «Противопоказания» и «Лекарственные взаимодействия»).

Изменение клинического статуса пациентов с ранее контролируемым сахарным диабетом 2-го типа

При появлении лабораторных отклонений или клинических симптомов заболевания (в особенности — любого неопределенного и не поддающегося четкой идентификации состояния) у пациента, который ранее достиг адекватного контроля сахарного диабета 2-го типа на фоне лечения препаратом Асиглия® Мет, в первую очередь следует незамедлительно провести обследование на наличие признаков кетоацидоза или лактоацидоза. Оценка состояния пациента должна включать определение концентрации электролитов и кетонов в сыворотке крови и концентрации глюкозы в крови, а также (по показаниям) определение pH крови и концентраций лактата, пирувата и метформина в плазме крови. При развитии ацидоза любой этиологии следует немедленно прекратить прием препарата Асиглия® Мет и принять другие соответствующие корректирующие меры.

Дефицит витамина В₁₂

Прием метформина может приводить к снижению уровня витамина В₁₂ в сыворотке крови. Риск снижения уровня витамина В₁₂ повышается при применении высоких доз метформина, длительном лечении и (или) наличии факторов риска дефицита витамина В₁₂. При подозрении на дефицит витамина В₁₂ (например, при анемии или нейропатии) следует проводить мониторинг уровня витамина В₁₂ в сыворотке крови. Пациентам с факторами риска дефицита витамина В₁₂ может потребоваться периодический мониторинг уровня витамина В₁₂. Терапию метформином следует продолжать до тех пор, пока она переносится и не противопоказана, а также следует назначить соответствующее корректирующее лечение дефицита витамина В₁₂ в соответствии с действующими клиническими рекомендациями.

Препарат Асиглия® Мет содержит натрий.

Каждая таблетка данного препарата содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия, то есть натрий в составе практически отсутствует.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Данных о применении ситаглиптина у беременных женщин недостаточно. В ходе исследований на животных была выявлена репродуктивная токсичность ситаглиптина при высоких дозах.

Согласно ограниченным данным, применение метформина у беременных женщин не связано с повышением риска врожденных пороков развития. В ходе исследований метформина на животных не было получено данных, которые указывали бы на вредное воздействие препарата на беременность, эмбриональное или фетальное развитие, роды или постнатальное развитие.

Препарат Асиглия® Мет не следует применять во время беременности. Если пациентка планирует беременность или в случае наступления беременности, лечение следует прекратить и как можно скорее перейти на инсулинотерапию.

Грудное вскармливание

Исследования комбинированной терапии действующими веществами, содержащимися в данном лекарственном препарате, на лактирующих животных не проводились. В исследованиях с применением отдельных действующих веществ ситаглиптин и метформин выделялись с молоком лактирующих крыс. Метформин выделяется с грудным молоком человека в небольших количествах. Неизвестно, выделяется ли ситаглиптин с грудным молоком человека. Следовательно, препарат Асиглия® Мет не следует применять у женщин в период грудного вскармливания (см. раздел «Противопоказания»).

Фертильность

На основании данных, полученных в исследованиях на животных, нельзя предполагать, что лечение ситаглиптином оказывает влияние на фертильность самцов и самок. Клинические данные отсутствуют.

Влияние на способность управлять автомобилем и сложными механизмами

Препарат Асиглия® Мет не оказывает влияния или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Однако при управлении транспортными средствами или работе с механизмами следует учитывать, что при применении ситаглиптина отмечались случаи головокружения и сонливости. Кроме того, пациенты должны быть предупреждены о риске развития гипогликемии при применении препарата Асиглия® Мет в комбинации с производным сульфонилмочевины или инсулином.

Передозировка

В ходе контролируемых клинических исследований у здоровых участников применяли однократные дозы ситаглиптина до 800 мг. В одном исследовании было отмечено минимальное увеличение QTc, которое не считалось клинически значимым, при применении ситаглиптина в дозе 800 мг. Опыт применения препарата в дозах выше 800 мг в клинических исследованиях отсутствует. В исследованиях многократных доз I фазы не наблюдалось дозозависимых клинических нежелательных реакций при применении ситаглиптина в дозах до 600 мг в сутки в течение периодов до 10 дней и 400 мг в сутки в течение периодов до 28 дней.

Значительная передозировка метформина (или сопряженные факторы риска развития лактоацидоза) может привести к развитию лактоацидоза, который является критическим состоянием, требующим стационарного лечения. Наиболее эффективным методом удаления лактата и метформина является гемодиализ.

По данным клинических исследований, за 3–4-часовой сеанс гемодиализа выводилось примерно 13,5 % дозы. Длительный гемодиализ может быть рассмотрен, если это целесообразно с клинической точки зрения. Неизвестно, поддается ли ситаглиптин диализу (в том числе перитонеальному).

В случае передозировки целесообразно использовать обычные поддерживающие меры, например, удалить неабсорбированный препарат из желудочно-кишечного тракта, провести клинический мониторинг (включая получение электрокардиограммы) и при необходимости назначить поддерживающую терапию.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 850 мг/50 мг, 1000 мг/50 мг.

По 14 таблеток в блистере из комбинированного материала ПВХ/ПЭ/ПВДХ/ПЭ/ПВХ и алюминиевой фольги.

По 4 блистера вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку картонную.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не следует применять после истечения срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

КРКА, д.д., Ново место, Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место

Наименование и адрес организации, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств на территории Узбекской Республики

Представительство «КРКА, д.д., Ново место» в Республике Узбекистан

Республика Узбекистан, 100031, г. Ташкент, ул. Афросиаб, 14

Тел.: +99878 150 2828; +99878 150 2929 Факс: +99878 150 10 44