Листок-вкладыш – информация для пациента

Ситадиаб® Мет, 850 мг+50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Ситадиаб® Мет, 1000 мг+50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Действующие вещества: метформин+ситаглиптин

Перед приемом препарата полностью прочитайте листок-вкладыш, поскольку в нем содержатся важные для Вас сведения.
Сохраните листок-вкладыш. Возможно, Вам потребуется прочитать его еще раз.
Если у Вас возникли дополнительные вопросы, обратитесь к лечащему врачу.
Препарат назначен именно Вам. Не передавайте его другим людям. Он может навредить им, даже если симптомы их заболевания совпадают с Вашими.
Если у Вас возникли какие-либо нежелательные реакции, обратитесь к лечащему врачу. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в разделе 4 листка-вкладыша.

Содержание листка-вкладыша

1. Что из себя представляет препарат Ситадиаб® Мет, и для чего его применяют.
2. О чем следует знать перед приемом препарата Ситадиаб® Мет.
3. Прием препарата Ситадиаб® Мет.
4. Возможные нежелательные реакции.
5. Хранение препарата Ситадиаб® Мет.
6. Содержимое упаковки и прочие сведения.

1. Что из себя представляет препарат Ситадиаб® Мет, и для чего его применяют

Препарат Ситадиаб® Мет, 850 мг+50 мг, содержит действующие вещества: метформин+ситаглиптин.
Препарат Ситадиаб® Мет, 1000 мг+50 мг, содержит действующие вещества: метформин+ситаглиптин.
Препарат Ситадиаб® Мет относится к средствам для лечения сахарного диабета; гипогликемическим средствам, кроме инсулинов; комбинациям препаратов гипогликемических средств.

Показания к применению
Препарат Ситадиаб® Мет показан к применению у взрослых пациентов от 18 лет и старше.
Монотерапия
Препарат Ситадиаб® Мет показан в качестве стартовой терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) для улучшения гликемического контроля при неэффективности диетотерапии и соблюдения режима физических нагрузок.
Препарат Ситадиаб® Мет показан в качестве дополнения к диете и режиму физических нагрузок для улучшения гликемического контроля у пациентов с СД2, не достигших адекватного контроля на фоне монотерапии метформином или ситаглиптином, либо у пациентов, ранее получавших комбинированную терапию этими двумя препаратами.
Комбинированная терапия
Для улучшения гликемического контроля в дополнение к диетотерапии и физическим нагрузкам:
- в комбинации с производным сульфонилмочевины (тройная комбинированная терапия: метформин+ситаглиптин+производное сульфонилмочевины) у пациентов, ранее получающих терапию производным сульфонилмочевины и метформином без достижения адекватного гликемического контроля;
- в комбинации с тиазолидиндионами (тройная комбинированная терапия: метформин+ситаглиптин+тиазолидиндион (агонист PPARγ-рецепторов, активируемых

пролифератором пероксисом)) у пациентов, ранее получающих терапию тиазолидиндионами и метформином без достижения адекватного гликемического контроля;
- в комбинации с инсулином (тройная комбинированная терапия: метформин+ситаглиптин+инсулин) у пациентов, ранее получающих терапию стабильными дозами инсулина и метформина без достижения адекватного гликемического контроля.

Способ действия препарата Ситадиаб® Мет

Комбинация метформин+ситаглиптин – это комбинация двух гипогликемических препаратов со взаимодополняющим механизмом действия, предназначенная для улучшения контроля гликемии у пациентов с СД2.

Этот препарат способствует повышению уровня инсулина, вырабатываемого после еды, и уменьшает количество сахара, вырабатываемого организмом.

Если улучшение не наступило или Вы чувствуете ухудшение необходимо обратиться к лечащему врачу.

2. О чем следует знать перед приемом препарата Ситадиаб® Мет

Противопоказания

Не принимайте препарат Ситадиаб® Мет:

- если у Вас аллергия на ситаглиптин или метформин, или любые другие компоненты препарата (перечисленные в разделе 6 листка-вкладыша);
- если у Вас сахарный диабет 1 типа;
- если у Вас нарушение функции почек (расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) менее 45 мл/мин/1,73 м^2);
- если у Вас острые состояния, протекающие с риском развития нарушений функции почек, такие как обезвоживание (дегидратация) при повторной рвоте, диарея, лихорадка, тяжелые инфекционные заболевания, шок, инфекции почек, бронхолегочные заболевания;
- если у Вас неконтролируемый сахарный диабет с высоким уровнем сахара и кетоновых тел в крови (диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, кома);
- если у Вас имеются выраженные проявления острых и хронических заболеваний, которые могут приводить к развитию недостатка кислорода в тканях (тканевой гипоксии), таких как острая и хроническая сердечная недостаточность с нестабильными показателями гемодинамики, дыхательная недостаточность, острый инфаркт миокарда;
- если у Вас травма или Вам предстоит обширная хирургическая операция;
- если у Вас печеночная недостаточность, нарушение функции печени;
- если у Вас хронический алкоголизм, острое алкогольное отравление (интоксикация);
- если Вы беременны или кормите грудью;
- если у Вас имеется или ранее наблюдалось стойкое повышение уровня молочной кислоты в крови (лактоацидоз);
- если Вам будут проводить рентгенологическое исследование с введением йодсодержащего контрастного вещества, Вы должны прекратить прием препарата Ситадиаб® Мет за 48 часов до исследования и в течение 48 часов после его проведения;
- если Вы соблюдаете гипокалорийную диету (менее 1000 ккал/сут);
- если Вы не достигли возраста 18 лет (данные по эффективности и безопасности применения препарата у детей и подростков в возрасте до 18 лет отсутствуют).

Особые указания и меры предосторожности

Перед приемом препарата Ситадиаб® Мет проконсультируйтесь с лечащим врачом.

Перед приемом препарата Ситадиаб® Мет сообщите лечащему врачу:
- если у Вас имеются или были ранее заболевания поджелудочной железы (такие как панкреатит);
- если у Вас имеются или были ранее камни в желчном пузыре, алкогольная зависимость или очень высокий уровень содержания триглицеридов (вид липидов) в крови. Эти состояния могут увеличивать риск возникновения панкреатита (см. раздел 4);
- если у Вас сахарный диабет 1-го типа, который иногда называют инсулинозависимый;
- если у Вас имеется или была ранее аллергия на ситаглиптин, метформин или препарат Ситадиаб® Мет (см. раздел 4);
- если Вы принимаете гипогликемические препараты, такие как производные сульфонилмочевины или инсулин, совместно с препаратом Ситадиаб® Мет.

Острый панкреатит
Имеются сообщения о случаях панкреатита у пациентов, получавших ситаглиптин (см. раздел 4). После отмены ситаглиптина клинические проявления панкреатита обычно исчезают, но сообщалось о редких случаях тяжелых форм панкреатита и/или летальном исходе. Если у Вас появилась постоянная сильная боль в животе (области желудка), которая может отдавать в спину и сопровождаться тошнотой и рвотой, немедленно прекратите прием препарата Ситадиаб® Мет и обратитесь к врачу.
Риск развития лактоацидоза
Препарат Ситадиаб® Мет может вызывать очень редкую, но крайне опасную нежелательную реакцию – лактоацидоз, особенно если у Вас нарушена функция почек. Риск развития лактоацидоза также повышается при неконтролируемом сахарном диабете, тяжелых инфекционных заболеваниях, длительном голодании или употреблении алкоголя, обезвоживании (см. дополнительную информацию ниже), заболеваниях печени и других состояниях, при которых ткани и органы испытывают гипоксию (таких как острые тяжелые заболевания сердца).
Если какое-либо из перечисленных выше состояний относится к Вам, перед приемом препарата проконсультируйтесь с лечащим врачом.
Прекратите прием препарата Ситадиаб® Мет, если у Вас есть состояния, связанные с обезвоживанием (значительная потеря жидкости организмом), такие как сильная рвота, понос (диарея), лихорадка, тепловое воздействие или сниженное потребление жидкости. Проконсультируйтесь с врачом для получения дальнейших рекомендаций.
Прекратите прием препарата Ситадиаб® Мет и немедленно обратитесь к врачу или в ближайшее лечебное учреждение при появлении симптомов лактоацидоза, так как лактоацидоз может привести к коме.
Симптомы лактоацидоза включают:
- рвоту,
- боль в животе,
- мышечные судороги,
- общую слабость, сопровождающуюся сильной усталостью,
- затрудненное дыхание,
- снижение температуры тела и частоты сердечных сокращений.

Лактоацидоз – состояние, требующее оказания неотложной медицинской помощи в условиях больницы.
Влияние на функцию почек
Поскольку препарат Ситадиаб® Мет выводится почками, перед началом лечения и регулярно, не реже 1 раза в год, на фоне приема препарата необходимо исследовать

функцию почек, особенно если Вы относитесь к категории пожилых пациентов и/или у Вас отмечается снижение функции почек.
Снижение уровня сахара в крови
Если совместно с препаратом Ситадиаб® Мет Вы принимаете гипогликемические препараты, такие как производные сульфонилмочевины или инсулин, уровень сахара в крови может сильно снизиться (гипогликемия). Поэтому лечащий врач может уменьшить получаемую Вами дозу производного сульфонилмочевины или инсулина.
Аллергические реакции
Сообщалось о развитии тяжелых аллергических реакций на фоне приема препарата (см. раздел 4), которые возникали в течение первых 3 месяцев после начала лечения, а в некоторых случаях – после приема первой дозы препарата. Реакции гиперчувствительности включали анафилаксию, ангионевротический отек и эксфолиативные поражения кожи, в том числе синдром Стивенса-Джонсона. При появлении таких нежелательных реакций, как сыпь, крапивница, пузыри (волдыри) на коже/шелушение кожи, отечность лица, губ, языка и горла, которая может сопровождаться затруднением дыхания или глотания, немедленно прекратите прием препарата Ситадиаб® Мет и обратитесь к врачу или в отделение скорой помощи.
Буллезный пемфигоид
Если у Вас появились волдыри (пузыри) на коже, это может быть признаком состояния, которое называется «буллезный пемфигоид», сообщите об этом лечащему врачу. Лечащий врач может предложить Вам прекратить прием препарата Ситадиаб® Мет.
Хирургическое вмешательство
Если Вам требуется проведение хирургического вмешательства, Вы должны прекратить прием препарата Ситадиаб® Мет на время проведения операции и в течение некоторого времени после нее. Лечащий врач решит, когда Вам следует прекратить принимать препарат Ситадиаб® Мет и когда возобновить лечение.
Применение йодсодержащих контрастных средств
Введение йодсодержащих контрастных веществ может повышать риск развития лактоацидоза. Если Вам планируется проведение рентгенографии или сканирования с введением йодсодержащих контрастных средств, Вам следует прекратить прием препарата Ситадиаб® Мет до или во время исследования. Лечащий врач решит, когда Вы должны прекратить лечение препаратом Ситадиаб® Мет и когда возобновить лечение (также см. раздел «Другие препараты и препарат Ситадиаб® Мет).

Дети и подростки
Применение комбинации метформин+ситаглиптин у детей до 18 лет противопоказано. Безопасность и эффективность комбинации метформин+ситаглиптин у детей на данный момент не установлены.

Другие препараты и препарат Ситадиаб® Мет
Сообщите лечащему врачу о том, что Вы принимаете, недавно принимали или можете начать принимать какие-либо другие препараты.

Сообщите о применении следующих препаратов лечащему врачу, так как они могут влиять на действие препарата Ситадиаб® Мет, усиливать или уменьшать его:
- йодсодержащие контрастные препараты или спиртосодержащие лекарства;
- циклоспорин (применяют после трансплантации органов);
- фуросемид (мочегонный препарат – диуретик);
- нифедипин, верапамил (применяют для снижения повышенного артериального давления);
- ранолазин (применяют для лечения стенокардии);
- долутегравир (применяют для лечения ВИЧ-инфекции);

- вандетаниб, кризатиниб, олапариб (противоопухолевые препараты);
- циметидин (применяют для лечения заболеваний желудка);
- рифампицин, триметоприм (антибактериальные препараты);
- изавуконазол (противогрибковый препарат).

Некоторые препараты могут ухудшать контроль над уровнем сахара в крови, снижая гипогликемическое действие метформина, например, глюкагон, тиазидные и другие диуретики, глюкокортикостероиды, фенотиазины, препараты щитовидной железы, эстрогены, пероральные контрацептивы, фенитоин, никотиновая кислота, симпатомиметики, блокаторы «медленных» кальциевых каналов, левотироксин натрия и изониазид. При применении перечисленных препаратов совместно с препаратом Ситадиаб® Мет лечащий врач будет тщательно контролировать параметры гликемического контроля.

Препарат Ситадиаб® Мет может влиять на действие следующих препаратов, усиливать или уменьшать его:
- дигоксин (применяют при хронической сердечной недостаточности и нарушениях ритма сердца). Может потребоваться контроль содержания дигоксина в крови, если он принимается одновременно с препаратом Ситадиаб® Мет;
- антикоагулянты непрямого действия (варфарин, фениндион, фенпрокумон).

Препарат Ситадиаб® Мет с алкоголем
Избегайте чрезмерного употребления алкоголя во время приема препарата Ситадиаб® Мет, так как это повышает риск развития лактоацидоза (см. раздел «Особые указания и меры предосторожности»).

Беременность и грудное вскармливание
Если Вы беременны или кормите грудью, думаете, что забеременели, или планируете беременность, перед началом применения препарата проконсультируйтесь с лечащим врачом.

Беременность
Не применяйте препарат во время беременности.
Применение комбинации метформина и ситаглиптина во время беременности противопоказано. Клинические данные о применении комбинации метформина и ситаглиптина у беременных женщин отсутствуют. Исследования на животных показали эмбрио- и фетотоксическое действие ситаглиптина в высоких дозах.
Грудное вскармливание
Не кормите ребенка грудью во время приема препарата.
Данные о проникновении в молоко лактирующих животных комбинации метформина и ситаглиптина отсутствуют. Исследования на животных при введении монопрепаратов показали, что метформин и ситаглиптин проникают в молоко лактирующих крыс. Метформин проникает в грудное молоко у человека в небольших количествах. Нет данных о проникновении ситаглиптина в грудное молоко у человека. Применение комбинации метформина и ситаглиптина в период грудного вскармливания противопоказано в связи с невозможностью исключения риска возникновения нежелательных реакций у ребенка.

Управление транспортными средствами и работа с механизмами
Сообщалось о случаях головокружения и сонливости при приеме ситаглиптина, что может повлиять на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

Прием данного препарата в сочетании с производными сульфонилмочевины или инсулином может вызывать гипогликемию, которая способна повлиять на способность управлять транспортным средством и работать с механизмами.

3. Прием препарата Ситадиаб® Мет

Всегда принимайте препарат в полном соответствии с рекомендациями лечащего врача. При появлении сомнений проконсультируйтесь с лечащим врачом.

Рекомендуемая доза

Режим дозирования препарата Ситадиаб® Мет должен подбираться индивидуально, исходя из текущей терапии, эффективности и переносимости, но не превышая максимально рекомендуемую суточную дозу 100 мг ситаглиптина и метформина 2000 мг (1 таблетка 2 раза в сутки) с постепенным увеличением дозы метформина при необходимости с целью минимизации возможных нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта.

С целью обеспечения дозирования метформина препарат Ситадиаб® Мет выпускается в дозировках 850 мг метформина + 50 мг ситаглиптина или 1000 мг метформина + 50 мг ситаглиптина.

Если у Вас снижена функция почек, лечащий врач может назначить меньшую дозу.

Во время лечения препаратом следует придерживаться диеты, которую рекомендовал Вам лечащий врач, и следить, чтобы прием углеводов был распределен равномерно в течение дня.

Прием только этого препарата вряд ли может привести к чрезмерно низкому уровню сахара в крови (гипогликемии). Но при совместном применении препарата с производными сульфонилмочевины или инсулином может развиться вызываемая ими гипогликемия, в этом случае доза этих препаратов также может быть снижена врачом.

Путь и (или) способ введения

Принимают внутрь. Препарат следует принимать 2 раза в сутки во время еды, целиком, не разжевывая.

Если Вы приняли препарата Ситадиаб® Мет больше, чем следовало

Если принятая Вами доза препарата превышает назначенную, немедленно обратитесь к врачу. Обратитесь за помощью в больницу, если у Вас есть симптомы лактоацидоза, такие как озноб, дискомфорт в теле, сильная тошнота или рвота, боль в животе, необъяснимая потеря веса, мышечные судороги или учащенное дыхание (см. раздел «Особые указания и меры предосторожности»).

Если Вы забыли принять препарат Ситадиаб® Мет

Если Вы забыли принять препарат, примите его сразу, как только Вы вспомнили об этом. Однако если время близко ко времени следующего приема, пропустите прием забытой дозы и продолжайте прием в обычном режиме. Не принимайте двойную дозу препарата в один и тот же день, чтобы компенсировать пропущенную таблетку.

Если Вы прекратили применение препарата Ситадиаб® Мет

Продолжайте принимать этот препарат в течение времени, указанного врачом, поскольку так Вы сможете продолжить контролировать уровень сахара в крови. Не прекращайте прием данного препарата без предварительной консультации с лечащим врачом. Если Вы прекратите прием препарата Ситадиаб® Мет, уровень сахара в крови может снова повыситься.

При наличии вопросов по применению препарата, обратитесь к лечащему врачу.

4. Возможные нежелательные реакции

Подобно всем лекарственным препаратам данный препарат может вызывать нежелательные реакции, однако они возникают не у всех.

Прекратите прием препарата Ситадиаб® Мет и незамедлительно обратитесь к врачу, если у Вас появились любые из нижеперечисленных серьезных нежелательных реакций:

- головная боль, чувство голода, тошнота, рвота, слабость (гипогликемия) *(очень часто, может возникать у более чем 1 человека из 10)*;
- аллергические реакции (реакции гиперчувствительности, включая анафилактические реакции) *(исходя из имеющихся данных частоту возникновения определить невозможно)*, см. раздел «Особые указания и меры предосторожности»;
- отечность лица, губ, языка и горла, способная вызывать затруднение дыхания или глотания (ангионевротический отек) *(исходя из имеющихся данных частоту возникновения определить невозможно)*;
- сильная постоянная боль в животе (в области желудка), которая может отдавать в спину и сопровождаться или нет тошнотой и рвотой, поскольку это могут быть признаки панкреатита *(исходя из имеющихся данных частоту возникновения определить невозможно)*;
- покраснение, шелушение кожи, изъязвление кожи и слизистых оболочек (эксфолиативные поражения кожи, включая синдром Стивенса-Джонсона) *(исходя из имеющихся данных частоту возникновения определить невозможно);*
- пузыри (волдыри) на коже (буллезный пемфигоид) *(исходя из имеющихся данных частоту возникновения определить невозможно)*;
- уменьшение или отсутствие выделения мочи, тошнота, боль в животе, рвота (острая почечная недостаточность) *(исходя из имеющихся данных частоту возникновения определить невозможно)*.

Препарат Ситадиаб® Мет может вызывать очень редкую *(может возникать не более чем у 1 человека из 10000)*, но крайне опасную нежелательную реакцию, которая называется лактоацидоз (см. раздел «Особые указания и меры предосторожности») Если это произошло, нужно **прекратить прием препарата Ситадиаб® Мет и немедленно обратиться к лечащему врачу или в ближайшую больницу**, поскольку лактоацидоз может привести к коме.

Нежелательные реакции, выявленные при приеме препарата в комбинации с производным сульфонилмочевины, таким как глимепирид
Часто (могут возникать не более чем у 1 человека из 10):
- запор.

Нежелательные реакции, выявленные при приеме препарата в комбинации с пиоглитазоном
Часто (могут возникать не более чем у 1 человека из 10):
- отеки рук и ног (периферические отеки).

Нежелательные реакции, выявленные при приеме препарата в комбинации с инсулином
Нечасто (могут возникать не более чем у 1 человека из 100):
- сухость во рту,
- головная боль.

Нежелательные реакции, выявленные в клинических исследованиях при монотерапии ситаглиптином или метформином и в пострегистрационном периоде
Часто (могут возникать не более чем у 1 человека из 10):

- тошнота,
- повышенное газообразование (метеоризм),
- рвота.

Нечасто (могут возникать не более чем у 1 человека из 100):
- сонливость,
- диарея,
- запор,
- боль в верхних отделах живота,
- зуд.

Редко (могут возникать не более чем у 1 человека из 1000):
- снижение количества тромбоцитов (тромбоцитопения).

Неизвестно (исходя из имеющихся данных частоту возникновения определить невозможно):
- интерстициальные болезни легких,
- сыпь,
- крапивница,
- воспаление сосудов кожи (кожный васкулит),
- боль в суставах (артралгия),
- боль в мышцах (миалгия),
- боль в конечности,
- боль в спине,
- воспаление суставов (артропатия),
- нарушение функции почек.

Нежелательные реакции, выявленные при приеме только метформина
Очень часто (могут возникать у более чем 1 человека из 10):
- тошнота,
- рвота,
- диарея,
- боль в животе,
- потеря аппетита.

Эти нежелательные реакции могут появиться в начале терапии метформином и обычно проходят самостоятельно.

Часто (могут возникать не более чем у 1 человека из 10):
- металлический привкус во рту.

Очень редко (могут возникать не более чем у 1 человека из 10000):
- дефицит витамина B_{12},
- нарушение функции печени, воспаление печени (гепатит),
- крапивница,
- участок покраснения кожи (эритема), зуд.

Сообщение о нежелательных реакциях
Если у Вас возникают какие-либо нежелательные реакции, проконсультируйтесь с врачом. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в листке-вкладыше.

Вы также можете сообщить о нежелательных реакциях напрямую через систему сообщений государств – членов Евразийского экономического союза. Сообщая о нежелательных реакциях, Вы помогаете получить больше сведений о безопасности препарата.

Российская Федерация
Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения
Адрес: 109012 г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1
Телефон: +7 800 550-99-03
Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru
Интернет-сайт (Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»): https://www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Армения
«Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий» ГНКО
Адрес: 0051 г. Ереван, пр. Комитаса 49/5
Отдел мониторинга безопасности лекарств
Телефон: +374 10 20-05-05, +374 96 22-05-05
Электронная почта: info@ampra.am
Интернет-сайт (Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»): http://www.pharm.am

5. Хранение препарата Ситадиаб® Мет

Храните препарат в недоступном для ребенка месте так, чтобы ребенок не мог увидеть его. Не применяйте препарат после истечения срока годности (срока хранения), указанного на картонной пачке. Датой истечения срока годности является последний день данного месяца.

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Не выбрасывайте препарат в канализацию. Уточните у работника аптеки, как следует утилизировать препарат, который более не потребуется. Эти меры позволят защитить окружающую среду.

6. Содержимое упаковки и прочие сведения

Препарат Ситадиаб® Мет содержит

Действующими веществами являются ситаглиптин и метформин.

Ситадиаб® Мет, 850 мг+50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 850 мг метформина (в виде гидрохлорида) и 50 мг ситаглиптина (в виде гидрохлорида моногидрата).

Прочими ингредиентами (вспомогательными веществами) являются: целлюлоза микрокристаллическая, тип 101; повидон-К30; натрия стеарилфумарат; натрия лаурилсульфат.

Оболочка таблетки: Опадрай II 85F94182, розовый: (поливиниловый спирт частично гидролизованный (Е1203), макрогол-3350 (Е1521), тальк (Е553b), титана диоксид (Е171), краситель железа оксид красный (Е172), краситель железа оксид черный (Е172)).

Ситадиаб® Мет, 1000 мг+50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 1000 мг метформина (в виде гидрохлорида) и 50 мг ситаглиптина (в виде гидрохлорида моногидрата).

Прочими ингредиентами (вспомогательными веществами) являются: целлюлоза микрокристаллическая, тип 101; повидон-К30; натрия стеарилфумарат; натрия лаурилсульфат.

Оболочка таблетки: Опадрай II 85F265100, коричневый: (поливиниловый спирт частично

гидролизованный (E1203), макрогол-4000 (E1521), тальк (E553b), титана диоксид (E171), краситель железа оксид красный (E172), краситель железа оксид черный (E172)).

Внешний вид препарата Ситадиаб® Мет и содержимое упаковки
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.
Ситадиаб® Мет, 850 мг+50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Продолговатые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, с закругленными краями и гравировкой «AE3» на одной стороне.

Ситадиаб® Мет, 1000 мг+50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Продолговатые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой коричневого цвета, с закругленными краями, с гравировкой «AE4» на одной стороне.

По 14 таблеток в блистере из пленки ПВХ/ПЭ/ПВДХ (белая) и алюминиевой фольги. По 2 или 4 блистера в картонную пачку вместе с инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем).

Держатель регистрационного удостоверения
Венгрия
ОАО «Гедеон Рихтер»
Gedeon Richter Plc.
1103 Gyomroi st. 19-21, Budapest, Hungary
Телефон: +36-1-431-4000
Электронная почта: drugsafety@richter.hu

Производитель
1. Гедеон Рихтер Румыния А.О.,
540306, Тыргу-Муреш, ул. Куза Водэ 99–105, Румыния

2. АО «ГЕДЕОН РИХТЕР – РУС»
Россия, Московская обл., городской округ Егорьевск, пос. Шувое, ул. Лесная, д. 40

Перечень представителей держателя регистрационного удостоверения на территории Союза
За любой информацией о препарате, а также в случаях возникновения претензий следует обращаться к представителю держателя регистрационного удостоверения:

Российская Федерация
Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия) г. Москва
Адрес: 119049 г. Москва, 4-й Добрынинский пер., дом 8
Телефон: +7 495 987-15-55
Электронная почта: drugsafety@g-richter.ru

Республика Армения
Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в Республике Армения
Адрес: 0010 г. Ереван, ул. Закяна, д. 2
Телефон: +374 10 53-00-71
Электронная почта: drugsafety@gedeonrichter.am

Листок-вкладыш пересмотрен

Прочие источники информации

Подробные сведения о препарате содержатся на веб-сайте Союза: https://eec.eaeunion.org/

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Ситадиаб Мет, 850 мг+50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ситадиаб Мет, 1000 мг+50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: метформин+ситаглиптин

Ситадиаб Мет, 850 мг+50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 850 мг метформина (в виде гидрохлорида) и 50 мг ситаглиптина (в виде гидрохлорида моногидрата)

Ситадиаб Мет, 1000 мг+50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 1000 мг метформина (в виде гидрохлорида) и 50 мг ситаглиптина (в виде гидрохлорида моногидрата)

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Ситадиаб Мет, 850 мг+50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Продолговатые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, с закругленными краями и гравировкой «AE3» на одной стороне.

Ситадиаб Мет, 1000 мг+50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Продолговатые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой коричневого цвета, с закругленными краями, с гравировкой «AE4» на одной стороне.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Ситадиаб Мет показан к применению у взрослых пациентов от 18 лет и старше.

Монотерапия

Препарат Ситадиаб Мет показан в качестве стартовой терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) для улучшения гликемического контроля при неэффективности диетотерапии и соблюдения режима физических нагрузок.

Препарат Ситадиаб Мет показан в качестве дополнения к диете и режиму физических нагрузок для улучшения гликемического контроля у пациентов с СД2, не достигших

адекватного контроля на фоне монотерапии метформином или ситаглиптином, либо у пациентов, ранее получавших комбинированную терапию этими двумя препаратами.

Комбинированная терапия

Для улучшения гликемического контроля в дополнение к диетотерапии и физическим нагрузкам:

- в комбинации с производным сульфонилмочевины (тройная комбинированная терапия: метформин + ситаглиптин + производное сульфонилмочевины) у пациентов, ранее получающих терапию производным сульфонилмочевины и метформином без достижения адекватного гликемического контроля;
- в комбинации с тиазолидиндионами (тройная комбинированная терапия: метформин + ситаглиптин + тиазолидиндион (агонист PPARγ-рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом)) у пациентов, ранее получающих терапию тиазолидиндионами и метформином без достижения адекватного гликемического контроля;
- в комбинации с инсулином (тройная комбинированная терапия: метформин + ситаглиптин + инсулин) у пациентов, ранее получающих терапию стабильными дозами инсулина и метформина без достижения адекватного гликемического контроля.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Режим дозирования препарата Ситадиаб Мет должен подбираться индивидуально, исходя из текущей терапии, эффективности и переносимости, но не превышая максимально рекомендуемую суточную дозу ситаглиптина 100 мг и метформина 2000 мг.

Препарата Ситадиаб Мет принимают 2 раза/сут, с постепенным увеличением дозы метформина при необходимости с целью минимизации возможных нежелательных реакций (НР) со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), характерных для метформина.

С целью обеспечения дозирования метформина препарат Ситадиаб Мет выпускается в дозировках 850 мг метформина+50 мг ситаглиптина или 1000 мг метформина+50 мг ситаглиптина.

Стартовая терапия

Пациентам с СД2 с неадекватным гликемическим контролем на фоне соблюдения диеты и режима физических нагрузок рекомендуемая начальная доза препарата Ситадиаб Мет составляет 500 мг метформина+50 мг ситаглиптина 2 раза/сут. Пациентам, не достигшим адекватного гликемического контроля при приеме указанной дозы, показана постепенная титрация препарата с целью минимизации НР со стороны ЖКТ, ассоциированных с метформином, до дозы 1000 мг метформина+50 мг ситаглиптина 2 раза/сут.

Для пациентов, не достигших адекватного гликемического контроля на фоне монотерапии максимальной переносимой дозой метформина

Рекомендуемая начальная доза препарата Ситадиаб Мет для пациентов, не достигших адекватного контроля на монотерапии метформином, должна обеспечить рекомендуемую терапевтическую суточную дозу ситаглиптина 100 мг, т.е. по 50 мг ситаглиптина 2 раза/сут плюс текущая доза метформина.

Для пациентов, не достигших адекватного гликемического контроля на фоне монотерапии ситаглиптином

Рекомендуемая начальная доза препарата Ситадиаб Мет для пациентов, не достигших адекватного контроля на монотерапии ситаглиптином, 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 для достижения гликемического контроля. Рекомендуется постепенная титрация дозы для минимизации связанных с метформином НР со стороны ЖКТ. Пациентам, принимающим скорректированную ввиду нарушения функции почек дозу ситаглиптина, лечение препаратом Ситадиаб Мет противопоказано (см. раздел 4.3).

Для пациентов, ранее получавших комбинированную терапию ситаглиптином и метформином в виде монопрепаратов

При переходе от комбинированной терапии метформином и ситаглиптином в виде монопрепаратов начальная доза препарата Ситадиаб Мет должна соответствовать принимаемым дозам монопрепаратов метформина и ситаглиптина.

Для пациентов, не достигших адекватного гликемического контроля при применении комбинации производного сульфонилмочевины и метформина

Начальная доза препарата Ситадиаб Мет должна обеспечить рекомендуемую терапевтическую суточную дозу ситаглиптина 100 мг, т.е. по 50 мг ситаглиптина 2 раза/сут. Начальную дозу метформина определяют исходя из уровня гликемического контроля и текущей (если пациент принимает этот препарат) дозы метформина. Увеличение дозы метформина должно быть постепенным с целью минимизации НР со стороны ЖКТ. Пациентам, принимающим производное сульфонилмочевины, будет рациональным снизить текущую дозу для снижения риска сульфонил-индуцированной гипогликемии (см. раздел 4.4).

Для пациентов, не достигших адекватного гликемического контроля при применении комбинации метформина и агониста PPARγ-рецепторов (тиазолидиндиона)

Начальная доза препарата Ситадиаб Мет должна соответствовать суточной дозе ситаглиптина 100 мг, т.е. по 50 мг ситаглиптина 2 раза/сут и ранее принимаемой дозе

метформина. В случае необходимости увеличения дозы метформина рекомендована постепенная титрация препарата с целью минимизации НР со стороны ЖКТ.

Для пациентов, не достигших адекватного гликемического контроля при применении комбинации инсулина и метформина в виде монотерапии

Начальная доза препарата Ситадиаб Мет должна соответствовать суточной дозе ситаглиптина 100 мг, т.е. по 50 мг ситаглиптина 2 раза/сут и ранее принимаемой дозе метформина. В случае необходимости увеличения дозы метформина рекомендована постепенная титрация препарата с целью минимизации НР со стороны ЖКТ. Пациентам может потребоваться снижение дозы инсулина для предотвращения риска гипогликемии (см. раздел 4.4).

Специальных исследований по оценке безопасности и эффективности перехода с лечения другими гипогликемическими препаратами на лечение комбинированным препаратом Ситадиаб Мет не проводилось. Любые изменения в лечении СД2 должны проводиться с осторожностью и под контролем соответствующих параметров с учетом возможных изменений гликемического контроля. Все пациенты должны продолжать рекомендуемую диету с адекватным распределением углеводов в течение дня.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Необходимо проводить оценку функции почек до начала применения препарата Ситадиаб Мет на фоне проводимой терапии (не реже 1 раза в год). У пациентов с высоким риском прогрессирования нарушения функции почек и у пожилых пациентов функцию почек следует оценивать чаще – каждые 3−6 месяцев. Коррекции дозы препарата у пациентов с нарушением функции почек легкой степени (расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) 60−89 мл/мин/1,73 м^2) не требуется. Снижение рСКФ менее 45 мл/мин/1,73 м^2 на фоне терапии требует прекращения приема препарата. Применение препарата у пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести и тяжелой степени (с рСКФ менее 45 мл/мин/1,73 м^2) противопоказано, так как таким пациентам требуется более низкая доза ситаглиптина – не более 50 мг в сутки.

СКФ, мл/мин	**Метформин**	**Ситаглиптин**
60−89	Максимальная суточная доза равна 3000 мг. Может быть рассмотрено уменьшение дозы в соответствии со степенью снижения функции почек.	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.

Прекращение приема препарата при процедурах введения йодсодержащих контрастных веществ

Пациентам с рСКФ 45 мл/мин/1,73 м^2 и <60 мл/мин/1,73 м^2 и наличием в анамнезе заболеваний печени, алкоголизмом или сердечной недостаточности или пациентам, которым будет проводиться исследование с внутрисосудистым введением йодсодержащих контрастных веществ, необходимо прекратить прием препарата Ситадиаб Мет до или во время исследования. Следует повторно оценить рСКФ через 48 часов после процедуры. Возобновление приема препарата Ситадиаб Мет возможно при подтверждении стабильной функции почек (см. раздел 4.4).

Пациенты с нарушением функции печени

Применение препарата Ситадиаб Мет у пациентов с печеночной недостаточностью противопоказано.

Пациенты пожилого возраста

Так как основным путем выведения ситаглиптина и метформина являются почки, риск развития связанного с метформином лактоацидоза с возрастом увеличивается.

Дети

Применение комбинации метформин+ситаглиптин у детей до 18 лет противопоказано. Безопасность и эффективность комбинации метформин+ситаглиптин у детей на данный момент не установлены.

Способ применения

Принимают внутрь. Препарат Ситадиаб Мет следует принимать 2 раза/сут во время еды, целиком, не разжевывая.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к метформину, ситаглиптину и/или к любому из вспомогательных веществ в составе препарата.

- Сахарный диабет 1 типа.
- Нарушение функции почек с рСКФ менее 45 мл/мин/1,73 м^2 (см. раздел 4.4).
- Острые состояния, протекающие с риском развития нарушений функции почек:
  - дегидратация (повторная рвота, диарея), лихорадка, тяжелые инфекционные заболевания;
  - состояния гипоксии (шок, сепсис, инфекции почек, бронхолегочные заболевания).
- Диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, кома.
- Клинически выраженные проявления острых и хронических заболеваний, которые могут приводить к развитию тканевой гипоксии (в том числе острая и хроническая сердечная недостаточность с нестабильными показателями гемодинамики, дыхательная недостаточность, острый инфаркт миокарда).
- Обширные хирургические операции и травмы, когда показано проведение инсулинотерапии (см. раздел 4.4).
- Печеночная недостаточность, нарушение функции печени.
- Хронический алкоголизм, острая алкогольная интоксикация.
- Беременность, период грудного вскармливания.
- Лактоацидоз (в том числе в анамнезе).
- Прием препарата в течение 48 часов до и не менее 48 часов после внутрисосудистого введения йодсодержащего контрастного вещества (см. разделы 4.4, 4.5).
- Соблюдение гипокалорийной диеты (менее 1000 ккал/сут).
- Возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности применения препарата у детей и подростков в возрасте до 18 лет).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат Ситадиаб Мет не должен применяться у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа и диабетическим кетоацидозом.

Исследования на животных показали отсутствие влияния терапии монопрепаратами ситаглиптина и метформина на фертильность. Исследование комбинации ситаглиптина и метформина на животных не проводилось.

Острый панкреатит

Применение ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) связано с риском развития острого панкреатита. Пациенты должны быть проинформированы о характерных симптомах острого панкреатита: стойкие, сильные боли в животе. После отмены ситаглиптина клинические проявления панкреатита обычно исчезают (с/без проведения поддерживающего лечения), однако сообщалось об очень редких случаях

некротизирующего или геморрагического панкреатита и/или смерти. При подозрении на панкреатит необходимо прекратить прием препарата Ситадиаб Мет и других потенциально опасных лекарственных средств. Если диагноз панкреатита был подтвержден, не следует возобновлять прием препарата Ситадиаб Мет. Рекомендуется с осторожностью применять препарат у пациентов с острым панкреатитом в анамнезе.

Лактоацидоз

Лактоацидоз – редкое, но очень опасное метаболическое осложнение, развивающееся чаще всего при острой почечной недостаточности, сепсисе, заболеваниях сердца и легких. При острой почечной недостаточности происходит накопление метформина, что повышает риск развития лактоацидоза.

В случае дегидратации (тяжелая рвота, диарея, лихорадка или сниженное потребление жидкости) прием метформина следует временно прекратить и обратиться к врачу.

Препараты, которые могут резко ухудшать функцию почек (такие как гипотензивные средства, диуретики и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)) следует с осторожностью назначать пациентам, принимающим метформин. Другими факторами риска развития лактоацидоза являются чрезмерное потребление алкоголя, печеночная недостаточность, неадекватный гликемический контроль, кетоз, длительное голодание, любые состояния, связанные с гипоксией, одновременное применение с препаратами, которые могут приводить к развитию лактоацидоза (см. разделы 4.3 и 4.5).

Пациенты и/или ухаживающие за ними лица, должны быть осведомлены о риске развития лактоацидоза. Лактоацидоз характеризуется затрудненным дыханием (ацидотической одышкой), болью в животе, мышечными судорогами, астенией и гипотермией с последующей комой. При появлении предполагаемых симптомов лактоацидоза пациент должен прекратить прием метформина и немедленно обратиться за медицинской помощью. Диагностическими лабораторными показателями являются снижение pH крови (<7,35), повышение уровня лактата в плазме крови (> 5 ммоль/л), увеличение анионного интервала и соотношения лактат/пируват.

Мониторинг функции почек

рСКФ, клиренс креатинина следует оценивать до начала терапии и регулярно, не реже 1 раза в год, на фоне приема препарата. При возникновении состояний, повышающих вероятность ухудшения функции почек, прием препарата следует временно прекратить.

Преимущественный путь выведения метформина и ситаглиптина – почечная экскреция. Риск накопления метформина и развития лактоацидоза нарастает пропорционально степени нарушения функции почек. Препарат Ситадиаб Мет противопоказан при нарушении функции почек средней степени тяжести и тяжелой степени пациентам с рСКФ

<45 мл/мин/1,73 м^2 (см. разделы 4.2, 4.3, 4.4 – Лактоацидоз).

Гипогликемия

У пациентов, получающих препарат Ситадиаб Мет в комбинации с производным сульфонилмочевины или с инсулином, имеется риск развития гипогликемии. Поэтому может быть необходимо уменьшение дозы производного сульфонилмочевины или инсулина.

Реакции гиперчувствительности

В пострегистрационном периоде сообщалось о возникновении серьезных реакций гиперчувствительности у пациентов, получавших ситаглиптин. Реакции гиперчувствительности включали анафилаксию, ангионевротический отек и эксфолиативные поражения кожи, в том числе синдром Стивенса-Джонсона. Данные реакции возникали в течение первых 3 месяцев после начала лечения, а в некоторых случаях – после приема первой дозы препарата. При подозрении на реакцию гиперчувствительности необходимо отменить прием препарата Ситадиаб Мет, оценить другие возможные причины развития нежелательной реакции и назначить другую гипогликемическую терапию (см. раздел 4.8).

Буллезный пемфигоид

У пациентов, принимавших ингибиторы ДПП-4, включая ситаглиптин, в пострегистрационном периоде сообщалось о случаях буллезного пемфигоида. При подозрении на буллезный пемфигоид необходимо прекратить прием препарата Ситадиаб Мет.

Хирургическое вмешательство

Применение препарата Ситадиаб Мет необходимо прекратить на время проведения хирургического вмешательства под общей, спинальной или эпидуральной анестезией. Терапию можно возобновить не раньше, чем через 48 часов после операции или возобновления перорального приема пищи и при условии, что почечная функция была повторно оценена и признана стабильной.

Применение йодсодержащих контрастных веществ

Внутрисосудистое введение йодсодержащих контрастных веществ может приводить к контраст-индуцированной нефропатии, которая в свою очередь приводит к накоплению метформина и повышенному риску развития лактоацидоза. Следует отменить прием препарата Ситадиаб Мет до или во время исследования и не возобновлять лечение в течение, по крайней мере, 48 часов после исследования, при условии, что почечная функция была повторно оценена и признана стабильной (см. разделы 4.3 и 4.5).

Изменение клинического статуса пациентов с ранее контролируемым сахарным диабетом

2-го типа

При появлении лабораторных отклонений или клинических симптомов заболевания (в особенности любого не поддающегося четкой идентификации состояния) у пациентов с ранее адекватно контролируемым СД2 на фоне лечения препаратом Ситадиаб Мет, следует немедленно исключить кетоацидоз и лактоацидоз. Оценка состояния пациента должна включать определение электролитов и кетонов, концентрации глюкозы в крови, а также (по показаниям) pH крови, концентрации лактата, пирувата и метформина в плазме крови. При развитии ацидоза любой этиологии, применение препарата следует немедленно прекратить и принять другие соответствующие корректирующие меры.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Ситаглиптин и метформин

Одновременный прием многократных доз ситаглиптина (по 50 мг 2 раза/сут) и метформина (по 1000 мг 2 раза/сут) не сопровождался значимыми изменениями фармакокинетических параметров ситаглиптина или метформина у пациентов с СД2.

Исследований межлекарственного влияния на фармакокинетические параметры препарата Ситадиаб Мет не проводили, однако проведено достаточное количество подобных исследований по каждому из действующих веществ препарата: ситаглиптину и метформину.

Алкоголь

При алкогольной интоксикации увеличивается риск развития лактоацидоза особенно в случае: недостаточного питания, соблюдения низкокалорийной диеты и печеночной недостаточности.

Йодсодержащие рентгеноконтрастные средства

Прием препарата Ситадиаб Мет должен быть прекращен до или во время процедуры визуализации и не должен быть возобновлен в течение как минимум 48 ч после исследования и до того, как функция почек была повторно оценена и признана стабильной (см. разделы 4.3 и 4.4).

Ситаглиптин

В исследованиях по взаимодействию с другими лекарственными средствами ситаглиптин не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетику следующих препаратов: метформина, росиглитазона, глибенкламида, симвастатина, варфарина, пероральных контрацептивов. Основываясь на этих данных, ситаглиптин не ингибирует изоферменты системы цитохрома P450 (CYP) CYP3A4, 2C8 или 2C9. Данные *in vitro* свидетельствуют, что ситаглиптин также не подавляет изоферменты CYP2D6, 1A2, 2C19 и 2B6 и не

индуцирует CYP3A4.

По данным популяционного фармакокинетического анализа пациентов с СД2 сопутствующая терапия не оказывала клинически значимого влияния на фармакокинетику ситаглиптина. В исследовании оценивали ряд препаратов, наиболее часто используемых пациентами с СД2, в том числе гипохолестеринемические препараты (статины, фибраты, эзетимиб), антиагреганты (клопидогрел), гипотензивные препараты (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина II, бета-адреноблокаторы, блокаторы «медленных» кальциевых каналов, гидрохлоротиазид), анальгетики и нестероидные противовоспалительные препараты (напроксен, диклофенак, целекоксиб, антидепрессанты (бупропион, флуоксетин, сертралин), антигистаминные (цетиризин), ингибиторы протонной помпы (омепразол, ласопразол) и препараты для лечения эректильной дисфункции (силденафил).

Отмечали увеличение площади под кривой «концентрация-время» (AUC) (11%), а также средней максимальной концентрации (C_{max}) (18%) дигоксина при совместном применении с ситаглиптином. Это увеличение не считается клинически значимым, однако при одновременном приеме дигоксина рекомендуется наблюдение за пациентом.

Отмечали увеличение AUC и C_{max} ситаглиптина на 29% и 68% соответственно при совместном однократном пероральном приеме ситаглиптина в дозе 100 мг и циклоспорина (мощного ингибитора Р-гликопротеина) в дозе 600 мг. Указанные изменения фармакокинетических параметров ситаглиптина не являются клинически значимыми.

Метформин

Глибенкламид: в исследовании межлекарственного взаимодействия однократных доз метформина и глибенкламида у пациентов с СД2 не наблюдали каких-либо изменений фармакокинетических и фармакодинамических параметров метформина. Изменения значений AUC и C_{max} глибенкламида были высоковариабельны. Недостаточная информация (однократный прием) и несоответствие плазменной концентрации глибенкламида наблюдаемым фармакодинамическим эффектам ставят под вопрос клиническую значимость этого взаимодействия.

Фуросемид: в исследовании межлекарственного взаимодействия однократных доз метформина и фуросемида у здоровых добровольцев наблюдали изменение фармакокинетических параметров обоих препаратов. Фуросемид увеличивал значение концентрации C_{max} метформина в плазме и цельной крови на 22%, значение AUC метформина в цельной крови на 15%, не изменяя при этом почечный клиренс препарата. Значения C_{max} и AUC фуросемида, в свою очередь, снизились на 31% и 12% соответственно, а период полувыведения снизился на 32% без существенных изменений почечного

клиренса фуросемида. Информации о межлекарственном взаимодействии двух препаратов при длительном совместном применении нет.

Нифедипин: при исследовании межлекарственного взаимодействия нифедипина и метформина после однократного приема препаратов здоровыми добровольцами выявили увеличение плазменных C_{max} и AUC метформина на 20% и 9% соответственно, а также увеличение количества выделяемого почками метформина. Время достижения максимальной концентрации (TC_{max}) и период полувыведения метформина не изменились. В основе – увеличение абсорбции метформина в присутствии нифедипина. Влияние метформина на фармакокинетику нифедипина минимально.

Препараты, снижающие клиренс метформина: совместный прием лекарственных средств, влияющих на почечные канальцевые транспортные системы, участвующие в почечной элиминации метформина (например, транспортер органических катионов-2 (OCT2)/ингибиторы выведения лекарственных препаратов и токсинов (MATE) такие как ранолазин, вандетаниб, долутегравир и циметидин), может увеличивать системную экспозицию метформина и может повышать риск развития лактоацидоза. Следует оценить пользу и риски совместного приема указанных препаратов.

Одновременное применение с циметидином снижает скорость выведения метформина, что может приводить к развитию лактоацидоза.

Метформин может снижать действие антикоагулянтов непрямого действия.

Субстраты транспортера органических катионов 1 и 2 (OCT1 и OCT2): метформин является субстратом органических катионов OCT1 и OCT2 и транспортеров ингибиторов выведения лекарственных препаратов и токсинов (MATE).

При совместном применении с метформином:

- ингибиторы OCT1 (такие как верапамил) могут снизить гипогликемическое действие метформина;
- индукторы OCT1 (такие как рифампицин) могут увеличить всасывание метформина в желудочно-кишечном тракте и усилить его гипогликемическое действие;
- ингибиторы OCT2 или MATE (такие как циметидин, долутегравир, ранолазин, триметоприм, вандетаниб, изавуконазол) могут снизить выведение метформина почками и привести к увеличению его концентрации в плазме крови;
- ингибиторы OCT1 и OCT2 (такие как кризотиниб, олапариб) могут снизить гипогликемическое действие метформина.

Другие: некоторые препараты обладают гипергликемическим потенциалом и могут вмешаться в налаженный контроль над гликемией. Гипогликемическое действие метформина могут снижать: глюкагон, тиазидные и другие диуретики,

глюкокортикостероиды, фенотиазины, препараты щитовидной железы, эстрогены, пероральные контрацептивы, фенитоин, никотиновая кислота, симпатомиметики, блокаторы «медленных» кальциевых каналов, левотироксин натрия и изониазид. При назначении перечисленных препаратов пациенту, получающему препарат Ситадиаб Мет, рекомендуется тщательное наблюдение за параметрами гликемического контроля.

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

Лишь незначительная пропорция метформина связывается с белками плазмы, следовательно, межлекарственные взаимодействия метформина с препаратами, активно связывающимися с белками плазмы (салицилатами, сульфаниламидами, хлорамфениколом и пробеницидом), маловероятны в отличие от производных сульфонилмочевины, которые также активно связываются с белками плазмы.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Применение комбинации метформина и ситаглиптина во время беременности противопоказано. Клинические данные о применении комбинации метформина и ситаглиптина у беременных женщин отсутствуют. Исследования на животных показали эмбрио- и фетотоксическое действие ситаглиптина в высоких дозах. В случае планирования или наступления беременности прием препарата следует прекратить, пациентка должна быть переведена на инсулинотерапию.

Лактация

Данные о проникновении в молоко лактирующих животных комбинации метформина и ситаглиптина отсутствуют. Исследования на животных при введении монопрепаратов показали, что метформин и ситаглиптин проникают в молоко лактирующих крыс. Метформин проникает в грудное молоко у человека в небольших количествах. Нет данных о проникновении ситаглиптина в грудное молоко у человека. Применение комбинации метформина и ситаглиптина в период грудного вскармливания противопоказано в связи с невозможностью исключения риска возникновения нежелательных реакций у ребенка.

Фертильность

Данные исследований на животных не предполагают влияния лечения ситаглиптином на мужскую и женскую фертильность. Данные, полученные на людях, отсутствуют.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Не проводилось исследований по изучению влияния комбинации метформин+ситаглиптин

на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Однако при управлении автотранспортом или работе с механизмами следует помнить, что сообщалось о случаях развития головокружения и сонливости при применении ситаглиптина.

Кроме того, пациентов следует предупредить о риске развития гипогликемии при одновременном применении комбинации метформин+ситаглиптин с производными сульфонилмочевины или инсулином.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

В пострегистрационном периоде сообщалось о серьезных НР, включающих панкреатит и реакции гиперчувствительности. Гипогликемия отмечалась при приеме препарата в сочетании с инсулином и производным сульфонилмочевины.

Табличное резюме нежелательных реакций

Метформин и ситаглиптин

НР перечислены ниже с использованием терминов предпочтительного употребления MedDRA в соответствии с поражением органов и систем и частотой развития (таблица 1). Частота развития определяется следующим образом: очень часто (≥ 1/10), часто (от ≥ 1/100 до <1/10), нечасто (от ≥ 1/1000 до < 1/100), редко (от ≥ 1/10000 до < 1/1000), очень редко (< 1/10000) и частота неизвестна (частота не может быть определена на основании имеющихся данных).

Таблица 1. Частота нежелательных реакций, выявленных в плацебо-контролируемых клинических исследованиях при монотерапии ситаглиптином или метформином и в пострегистрационном периоде

Нежелательная реакция	**Частота нежелательной реакции**
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
Тромбоцитопения	Редко
Нарушения со стороны иммунной системы	
Реакции гиперчувствительности, включая анафилактические реакции*,†	Частота неизвестна
Нарушения метаболизма и питания	
Гипогликемия†	Часто

Нарушения со стороны нервной системы	
Сонливость	Нечасто
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
Интерстициальные болезни легких*	Частота неизвестна
Желудочно-кишечные нарушения	
Диарея	Нечасто
Тошнота	Часто
Метеоризм	Часто
Запор	Нечасто
Боль в верхних отделах живота	Нечасто
Рвота	Часто
Острый панкреатит*,†,‡	Частота неизвестна
Фатальный и нефатальный геморрагический и некротический панкреатит*,†	Частота неизвестна
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Зуд*	Нечасто
Ангионевротический отек*,†	Частота неизвестна
Сыпь*,†	Частота неизвестна
Крапивница*,†	Частота неизвестна
Кожный васкулит*,†	Частота неизвестна
Эксфолиативные поражения кожи, включая синдром Стивенса-Джонсона*,†	Частота неизвестна
Буллезный пемфигоид*	Частота неизвестна
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	
Артралгия*	Частота неизвестна
Миалгия*	Частота неизвестна
Боль в конечности*	Частота неизвестна

Боль в спине*	Частота неизвестна
Артропатия*	Частота неизвестна
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	
Нарушение функции почек*	Частота неизвестна
Острая почечная недостаточность*	Частота неизвестна

*Нежелательные реакции были выявлены в ходе пострегистрационного наблюдения.

†См. раздел 4.4.

‡См. информацию по исследованию безопасности для сердечно-сосудистой системы TECOS ниже.

Описание отдельных нежелательных реакций

Некоторые НР наблюдались более часто в исследованиях с комбинированным приемом метформина и ситаглиптина с другими гипогликемическими препаратами, чем в исследованиях монотерапии метформина и ситаглиптина. К таким НР относятся гипогликемия (частота: очень часто при применении с производными сульфонилмочевины или инсулином), запор (часто при применении с производным сульфонилмочевины), периферические отеки (часто при применении с пиоглитазоном), головная боль и сухость во рту (нечасто при применении с инсулином).

Ситаглиптин

В исследованиях монотерапии ситаглиптином (100 мг 1 раз/сут) по сравнению с плацебо сообщалось о таких НР, как головная боль, гипогликемия, запор и головокружение.

Сообщалось о НР, зарегистрированных в этой группе пациентов, независимо от наличия причинно-следственной связи с лекарственным препаратом, таких как инфекция верхних дыхательных путей и назофарингит, наблюдавшихся в не менее 5% случаев. Дополнительно сообщалось об остеоартрите и боли в конечности с частотой «нечасто» (на > 0,5% выше у принимавших ситаглиптин, чем в контрольной группе).

Метформин

В клинических и пострегистрационных исследованиях применения метформина очень часто сообщалось о симптомах со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), таких как тошнота, рвота, диарея, боль в животе и потеря аппетита, чаще всего возникающих в начале терапии и в большинстве случаев спонтанно разрешающихся. Дополнительные НР, связанные с применением метформина, включали металлический привкус во рту (часто), лактоацидоз, нарушение функции печени, гепатит, крапивницу, эритему и зуд (очень редко). Уменьшение абсорбции витамина B_{12}, связанное с длительным применением метформина, в свою очередь, в очень редких случаях может приводить к клинически

значимому дефициту витамина B_{12} (например, мегалобластной анемии).

Исследование по оценке сердечно-сосудистой безопасности ситаглиптина TECOS

В исследование по оценке сердечно-сосудистой безопасности ситаглиптина (TECOS) было включено 7332 пациента с СД2, которые принимали ситаглиптин 100 мг 1 раз/сут (или 50 мг 1 раз/сут, если исходный показатель рСКФ был ≥30 и <50 мл/мин/1,73 м^2), и 7339 пациентов, принимавших плацебо, в общей популяции пациентов, которым было назначено лечение («intention-to-treat»). Исследуемый препарат (ситаглиптин или плацебо) добавлялся к стандартной терапии согласно существующим национальным стандартам по выбору целевого уровня HbA_{1C} и контролю сердечно-сосудистых факторов риска. Общая частота возникновения серьезных НР у пациентов, принимавших ситаглиптин, была такой же, как у пациентов, принимавших плацебо.

В популяции пациентов, которым было назначено лечение («intention-to-treat»), среди тех, кто исходно получал инсулинотерапию и/или препараты сульфонилмочевины, частота возникновения эпизодов тяжелой гипогликемии составила 2,7% у пациентов, принимавших ситаглиптин, и 2,5% у пациентов, принимавших плацебо. Среди пациентов, исходно не получавших инсулин и/или препараты сульфонилмочевины, частота возникновения эпизодов тяжелой гипогликемии составила 1,0% у пациентов, принимавших ситаглиптин, и 0,7% у пациентов, принимавших плацебо. Частота возникновения подтвержденных экспертизой случаев панкреатита составила 0,3% у пациентов, принимавших ситаглиптин, и 0,2% у пациентов, принимавших плацебо.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012 г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Интернет-сайт: https://www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Армения

«Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий» ГНКО

Адрес: 0051 г. Ереван, пр. Комитаса 49/5

Отдел мониторинга безопасности лекарств

Телефон: +374 10 20-05-05, +374 96 22-05-05

Электронная почта: info@ampra.am

Интернет-сайт: http://www.pharm.am

4.9. Передозировка

Симптомы

Во время контролируемых клинических исследований здоровым добровольцам назначались однократные дозы ситаглиптина до 800 мг. Минимальные изменения интервала QT, не считающиеся клинически значимыми, отмечались в одном из исследований ситаглиптина в дозе 800 мг в сутки. Доза свыше 800 мг не изучалась. В клинических исследованиях многократного приема (I фазы) каких-либо связанных с лечением ситаглиптином HP при приеме препарата в суточной дозе до 600 мг на протяжении 10 дней и 400 мг на протяжении 28 дней не отмечали.

При значительной передозировке метформина (или при наличии сопутствующих факторов риска лактоацидоза) возможно развитие лактоацидоза, который является неотложной ситуацией и требует экстренной госпитализации в стационар.

Лечение

Наиболее эффективным методом выведения из организма лактата и метформина является гемодиализ.

Ситаглиптин слабо диализируется. В клинических исследованиях только 13,5% дозы удалялось из организма в течение 3−4 часового сеанса диализа. Пролонгированный диализ может назначаться в случае клинической необходимости. Данных об эффективности перитонеального диализа ситаглиптина нет.

В случае передозировки целесообразно проведение стандартных вспомогательных мероприятий (удаление неабсорбированного препарата из ЖКТ, мониторирование показателей жизнедеятельности, включая ЭКГ), а также при необходимости назначение симптоматической терапии.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства для лечения сахарного диабета; гипогликемические средства, кроме инсулинов; комбинации пероральных гипогликемических средств.

Код АТХ: A10BD07

Комбинация метформин+ситаглиптин – это комбинация двух гипогликемических препаратов со взаимодополняющим (комплементарным) механизмом действия, предназначенная для улучшения контроля гликемии у пациентов с СД2: ситаглиптина – ингибитора фермента ДПП-4 и метформина – представителя класса бигуанидов.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Ситаглиптин

Ситаглиптин является активным при пероральном приеме, высокоселективным ингибитором ДПП-4, предназначенным для лечения СД2. Фармакологическое действие класса препаратов-ингибиторов ДПП-4 обусловлено 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 бета-клетками поджелудочной железы. ГПП-1 также подавляет секрецию глюкагона альфа-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 сульфонилиндуцированной гипогликемии не только у пациентов с СД2, но и у здоровых людей. Будучи высокоселективным и эффективным ингибитором фермента ДПП-4, 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 гамма-рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (PPARγ), ингибиторов альфа-гликозидазы и аналогов амилина.

Метформин

Метформин является гипогликемическим препаратом, повышающим толерантность к глюкозе у пациентов с СД2, 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 и 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 СД2, ни у здоровых людей (за исключением некоторых обстоятельств, см. раздел 4.4), и не вызывает гиперинсулинемии. Во время приема метформина секреция инсулина не изменяется, при этом концентрация инсулина натощак и суточное значение плазменной концентрации инсулина могут снизиться.

Пероральный прием одной дозы ситаглиптина пациентами с СД2 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 бета-клеток поджелудочной железы у пациентов с СД2, о чем свидетельствовали соответствующие изменения таких маркеров, как HOMA-β (оценка гомеостаза в модели-β), соотношение проинсулин/инсулин, оценка реакции бета-клеток поджелудочной железы по данным панели повторных тестов на толерантность к пище. По данным клинических исследований II и III фазы эффективность гликемического контроля ситаглиптина в режиме 50 мг 2 раза/сут была сопоставимой с эффективностью режима 100 мг 1 раз/сут.

Клиническая эффективность и безопасность

В рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом с двойной имитацией 4-периодном перекрестном исследовании у здоровых добровольцев изучали влияние ситаглиптина в комбинации с метформином, либо только ситаглиптина, либо только метформина, либо плацебо на изменение плазменных концентраций активного и общего ГПП-1 и глюкозы после приема пищи. Средневзвешенные значения концентрации активного ГПП-1 через 4 ч после приема пищи увеличивались примерно в 2 раза после приема только ситаглиптина или только метформина в сравнении с плацебо. Сочетанный прием ситаглитина и метформина обеспечивал суммирование эффекта с 4-кратным увеличением концентрации активного ГПП-1 по сравнению с динамикой в группе плацебо. Прием только ситаглиптина сопровождался увеличением концентрации только активного ГПП-1 вследствие ингибирования фермента ДПП-4, в то время как прием только метформина сопровождался симметричным увеличением концентрации общего и активного ГПП-1. Полученные данные отражают различные механизмы, лежащие в основе увеличения концентрации активного ГПП-1 после приема этих двух препаратов. Результаты исследования также продемонстрировали, что именно ситаглиптин, а не метформин, обеспечивает прирост концентрации активного ГПП-1.

В исследованиях у здоровых добровольцев прием ситаглиптина не сопровождался

снижением концентрации глюкозы и не вызывал гипогликемии, что подтверждает глюкозозависимый характер инсулинотропного действия, и подавления синтеза глюкагона.

Исследование по оценке сердечно-сосудистой безопасности ситаглиппшна (TECOS)

В исследовании по оценке сердечно-сосудистой безопасности ситаглиптина (TECOS) пациенты принимали препарат ситаглиптин 100 мг в день (или 50 мг в день, если исходный показатель рСКФ был ≥30 и <50мл/мин/1,73 м^2) или плацебо, которые добавлялись к стандартной терапии согласно существующим национальным стандартам по определению целевых уровней HbA_{1C} и контролю сердечно-сосудистых факторов риска. По завершении среднего периода наблюдения, составлявшего 3 года, у пациентов с СД2 прием препарата ситаглиптин в дополнение к стандартному лечению не увеличил риск серьезных НР со стороны сердечно-сосудистой системы (соотношение рисков 0,98; 95% доверительный интервал, 0,89−1,08; p <0,001 для доказательства отсутствия превосходства) или риск госпитализации по причине сердечной недостаточности (соотношение рисков 1,00; 95% доверительный интервал 0,83−1,20; p=0,98 для различия частоты рисков), по сравнению со стандартным лечением без дополнительного приема препарата ситаглиптин.

5.2. Фармакокинетические свойства

Комбинация метформин+ситаглиптин

Исследования биоэквивалентности с участием здоровых добровольцев продемонстрировали, что комбинированный препарат (метформин+ситаглиптин) является биоэквивалентным одновременному приему ситаглиптина и метформина в форме монопрепаратов.

Следующие данные отражают фармакокинетические свойства отдельных действующих веществ комбинации метформин+ситаглиптин.

Ситаглиптин

Абсорбция

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

Распределение

Средний объем распределения 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%).

Биотрансформация

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

После введения ^{14}C-меченного ситаглиптина внутрь 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.

Элиминация

После приема ^{14}C-меченного ситаглиптина внутрь здоровыми добровольцами практически вся введенная радиоактивность была выведена из организма в течение недели, в том числе 13% – через кишечник и 87% – почками. Средний период полувыведения ($T_{1/2}$) ситаглиптина при пероральном приеме 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 Р-гликопротеина в почечной элиминации ситаглиптина (в качестве субстрата), однако ингибитор Р-гликопротеина, циклоспорин, не уменьшает почечный клиренс ситаглиптина.

Данные исследований *in vitro* показали, что ситаглиптин не является ингибитором изоферментов системы цитохрома Р450 (CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 и CYP2D6).

Метформин

Абсорбция

После приема внутрь метформин абсорбируется из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) достаточно полно. Абсолютная биодоступность метформина у здоровых добровольцев составляет 50−60%. Время достижения максимальной концентрации в плазме крови (TC_{max}) после перорального приема составляет 2,5 часа. После приема внутрь 20−30% неабсорбированной фракции метформина выводится через кишечник. Процесс всасывания метформина характеризуется насыщаемостью. Предполагается, что фармакокинетика его всасывания нелинейна. При применении в рекомендуемых дозах равновесная концентрация метформина в плазме крови достигается в течение 24−48 ч и, как правило, не превышает 1 мкг/мл. При одновременном приеме пищи абсорбция метформина снижается и задерживается.

Распределение

Метформин быстро распределяется в ткани, связывание метформина с белками плазмы незначительно. Метформин распределяется в эритроцитах. Вероятно, эритроциты представляют собой вторичный компартмент распределения метформина. Среднее значение C_{max} метформина в цельной крови ниже, чем C_{max} в плазме и достигается через такое же время. Средний объем распределения (Vd) колеблется в диапазоне 63−276 л.

Биотрансформация

Метаболиты метформина у человека не идентифицированы.

Элиминация

Метформин выводится почками в неизмененном виде. Почечный клиренс метформина составляет >400 мл/мин, что указывает на выведение метформина за счет клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. После перорального приема $T_{1/2}$ составляет 6,5 ч. При нарушении функции почек клиренс метформина снижается пропорционально клиренсу креатинина, увеличивая $T_{1/2}$, что может приводить к увеличению концентрации метформина в плазме крови.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Пациенты с сахарным диабетом 2 типа

Ситаглиптин

Фармакокинетика ситаглиптина у пациентов с СД2 в целом сходна с фармакокинетикой у здоровых добровольцев.

Метформин

При сохранной функции почек фармакокинетические параметры после однократного и повторных приемов метформина у пациентов с СД2 и здоровых добровольцев одинаковы, кумуляции метформина при приеме терапевтических доз не происходит.

Почечная недостаточность

Ситаглиптин

У пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести с рСКФ от 30 до <45 мл/мин/1,73 $м^2$ 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 контрольным значениями у добровольцев с нормальной функцией почек.

Метформин

У пациентов со сниженной почечной функцией $T_{1/2}$ удлиняется, а почечный клиренс снижается (см. разделы 4.3 и 4.4).

Печеночная недостаточность

Ситаглиптин

У пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести (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 добровольцами. Подобная разница не является клинически значимой.

Нет клинических данных о применении ситаглиптина у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени тяжести (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью). Однако, учитывая преимущественно почечный путь выведения препарата, значимые изменения фармакокинетики ситаглиптина у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени тяжести не прогнозируются.

Метформин

Исследования фармакокинетических параметров метформина у пациентов с печеночной недостаточностью не проводились.

Пол

Ситаглиптин

По данным анализа фармакокинетических данных клинических исследований I и II фазы половая принадлежность не оказывала клинически значимого влияния на фармакокинетические параметры ситаглиптина.

Метформин

Фармакокинетические параметры метформина не отличались существенно у здоровых добровольцев и пациентов с СД2 исходя из половой принадлежности. По данным контролируемых клинических исследований гипогликемические эффекты метформина у мужчин и женщин были аналогичными.

Лица пожилого возраста

Ситаглиптин

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 пациентов пожилого возраста (65−80 лет) была примерно на 19% выше, чем у более молодых пациентов.

Метформин

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 добровольцами. Эти данные

означают, что возрастные изменения фармакокинетики препарата обусловлены снижением выделительной функции почек.

Дети

Ситаглиптин

Фармакокинетика ситаглиптина (однократная доза 50 мг, 100 мг или 200 мг) была исследована у детей (в возрасте от 10 до 17 лет) с СД2. В этой популяции скорректированная по дозе AUC ситаглиптина в плазме была примерно на 18% ниже по сравнению со взрослыми пациентами с СД2 при приеме дозы 100 мг. Это не считается клинически значимым различием, основанным на плоском соотношении фармакокинетических (ФК)/фармакодинамических (ФД) параметров между дозами 50 мг и 100 мг у взрослых.

Исследований ситаглиптина с применением у детей младше 10 лет не проводилось.

Расовая принадлежность

Ситаглиптин

По данным анализа фармакокинетических данных клинических исследований I и II фазы расовая принадлежность не оказывала клинически значимого влияния на фармакокинетические параметры ситаглиптина, в том числе у представителей европеоидной монголоидной рас, представителей латиноамериканских стран и других этнических и расовых групп.

Метформин

Исследований по потенциальному влиянию расовой принадлежности на фармакокинетические параметры метформина не проводили. По данным контролируемых исследований метформина у пациентов с СД2 гипогликемическое действие препарата было сравнимым у представителей европеоидной, негроидной рас и латиноамериканских стран.

Индекс массы тела (ИМТ)

Ситаглиптин

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ситадиаб Мет, 850 мг+50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Вспомогательные вещества:

целлюлоза микрокристаллическая, тип 101,

повидон-К30,

натрия стеарилфумарат,

натрия лаурилсульфат.

Оболочка таблетки:

Опадрай II 85F94182, розовый:

поливиниловый спирт частично гидролизованный (Е1203),

макрогол-3350 (Е1521),

тальк (Е553b),

титана диоксид (Е171),

краситель железа оксид красный (Е172),

краситель железа оксид черный (Е172).

Ситадиаб Мет, 1000 мг+50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Вспомогательные вещества:

целлюлоза микрокристаллическая, тип 101,

повидон-К30,

натрия стеарилфумарат,

натрия лаурилсульфат.

Оболочка таблетки:

Опадрай II 85F265100, коричневый:

поливиниловый спирт частично гидролизованный (Е1203),

макрогол-4000 (Е1521),

тальк (Е553b),

титана диоксид (Е171),

краситель железа оксид красный (Е172),

краситель железа оксид черный (Е172).

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 14 таблеток в блистере из пленки ПВХ/ПЭ/ПВДХ (белая) и алюминиевой фольги. По 2 или 4 блистера в картонную пачку вместе с инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем).

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Венгрия

ОАО «Гедеон Рихтер»

1103 Будапешт, ул. Дёмрёи, 19-21

Телефон: +36-1-431-4000

Электронная почта: drugsafety@richter.hu

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия) г. Москва

Адрес: 119049 г. Москва, 4-й Добрынинский пер., дом 8

Телефон: +7 495 987-15-55

Электронная почта: drugsafety@g-richter.ru

Республика Армения

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в Республике Армения

Адрес: 0010 г. Ереван, ул. Закяна, д. 2

Телефон: +374 10 53-00-71

Электронная почта: drugsafety@gedeonrichter.am

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация: ЛП-№(007543)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

Российская Федерация: 05.11.2024

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Ситадиаб Мет доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» https://eec.ea