ЛП-004547 от 10.10.2023

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.10.2023 № 19920
(Входящий МЗ №4252418)

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
ВЕЛМЕТИЯ®

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛП-004547

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Велметия®

ГРУППИРОВОЧНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: метформин + ситаглиптин

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: таблетки покрытые пленочной оболочкой

СОСТАВ

Одна таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит:

Дозировка 850 мг+50 мг:

Действующие вещества: ситаглиптина фосфата моногидрат 64,25 мг (эквивалентно 50 мг ситаглиптина) и метформина гидрохлорид 850 мг.

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая 96,64 мг, повидон К-29/32 78,19 мг, натрия стеарилфумарат 22,34 мг, натрия лаурилсульфат 5,585 мг;

оболочка таблетки Опадрай® II розовый, 85F94182 (27,93 мг) содержит: поливиниловый спирт 49,950%, титана диоксид (Е 171) 6,000%, макрогол 3350 (полиэтиленгликоль) 25,210%, тальк 18,470%, железа оксид черный (Е 172) 0,020%, железа оксид красный (Е 172) 0,350%.

Дозировка 1000 мг+50 мг:

Действующие вещества: ситаглиптина фосфата моногидрат 64,25 мг (эквивалентно 50 мг ситаглиптина) и метформина гидрохлорид 1000 мг.

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая 112,3 мг, повидон К-29/32 91,00 мг, натрия стеарилфумарат 26,00 мг, натрия лаурилсульфат 6,500 мг.

Оболочка таблетки Опадрай® II красный, 85F15464 (32,50 мг) содержит: поливиниловый спирт 48,300%, титана диоксид (Е 171) 6,000%, макрогол 3350 (полиэтиленгликоль) 24,380%, тальк 17,870%, железа оксид черный (Е 172) 0,150%, железа оксид красный (Е 172) 3,300%.

ОПИСАНИЕ

Таблетки 850 мг+50 мг:

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, розового цвета с гравировкой «515» на одной стороне таблетки.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.10.2023 № 19920
(Входящий МЗ №4252418)

Таблетки 1000 мг+50 мг:

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, красновато-коричневого цвета с гравировкой «577» на одной стороне таблетки.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: гипогликемическое средство для перорального применения комбинированное (дипептидилпептидазы-4-ингибитор + бигуанид)

КОД АТХ: A10BD07

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Препарат Велметия® представляет собой комбинацию двух гипогликемических препаратов со взаимодополняющим (комплементарным) механизмом действия, предназначенную для улучшения контроля гликемии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2): ситаглиптина - ингибитора фермента дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), и метформина - представителя класса бигуанидов.

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 сульфонил-индуцированной 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.10.2023 № 19920
(Входящий МЗ №4252418)

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 «С осторожностью») 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 в сутки (р/сут) была сопоставимой с эффективностью режима 100 мг один р/сут.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.10.2023 № 19920
(Входящий МЗ №4252418)

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 ситаглиптина 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 ситаглиптина (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 расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) был ≥30 и <50 мл/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 нежелательных реакций (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.

Фармакокинетика

Ситаглиптин

Всасывание

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.10.2023 № 19920
(Входящий МЗ №4252418)

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%).

Метаболизм

Приблизительно 79% ситаглиптина выводится в неизменённом 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.

Выведение

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

Всасывание

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.10.2023 № 19920
(Входящий МЗ №4252418)

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.

Метаболизм

Метаболиты метформина у человека не идентифицированы.

Выведение

Метформин выводится почками в неизменном виде. Почечный клиренс метформина составляет >400 мл/мин, что указывает на выведение метформина за счет клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. После перорального приема период полувыведения ($T_{1/2}$) 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.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.10.2023 № 19920
(Входящий МЗ №4252418)

Пациенты с нарушением функции почек

Ситаглиптин

У пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (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 контрольными значениями у добровольцев с нормальной функцией почек.

Метформин

У пациентов со сниженной почечной функцией $T_{1/2}$ метформина удлиняется, а почечный клиренс снижается.

Пациенты с нарушением функции печени

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 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.10.2023 № 19920
(Входящий МЗ №4252418)

Пожилые пациенты

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 пожилых пациентов (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 и подростки до 18 лет

Ситаглиптин

Фармакокинетика ситаглиптина (однократная доза 50 мг, 100 мг или 200 мг) была исследована у детей (в возрасте от 10 до 17 лет) с сахарным диабетом 2 типа. В этой популяции скорректированная по дозе AUC ситаглиптина в плазме была примерно на 18% ниже по сравнению со взрослыми пациентами с сахарным диабетом 2 типа при приеме дозы 100 мг. Это не считается клинически значимым различием, основанным на плоском соотношении ФК/ФД между дозами 50 мг и 100 мг у взрослых.

Исследований с применением ситаглиптина 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 и 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.10.2023 № 19920
(Входящий МЗ №4252418)

было сравнимым у представителей европеоидной, негроидной рас и латиноамериканских стран.

Индекс массы тела (ИМТ)

Ситаглиптин

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

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Сахарный диабет 2 типа у взрослых пациентов в возрасте от 18 лет и старше.

Монотерапия

Препарат Велметия® показан в качестве стартовой терапии у пациентов с СД2 для улучшения гликемического контроля при неэффективности диетотерапии и соблюдения режима физических нагрузок.

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

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.10.2023 № 19920
(Входящий МЗ №4252418)

- Гиперчувствительность к ситаглиптину, метформину или какому-либо из вспомогательных веществ препарата Велметия®.
- Сахарный диабет 1 типа.
- Почечная недостаточность или нарушение функции почек (рСКФ менее 45 мл/мин/1,73 м^2).
- Острые состояния, протекающие с риском развития нарушений функции почек:
  - дегидратация (повторная рвота, диарея), лихорадка, тяжёлые инфекционные заболевания,
  - состояния гипоксии (шок, сепсис, инфекции почек, бронхо-легочные 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 «Особые указания»).
- Печеночная недостаточность, нарушение функции печени.
- Хронический алкоголизм, острое отравление алкоголем.
- Беременность, период грудного вскармливания.
- Лактоацидоз (в т.ч. в анамнезе).
- Применение в течение не менее 48 ч до и в течение 48 ч после проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований с введением йодсодержащего контрастного вещества (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- Соблюдение гипокалорийной диеты (менее 1000 ккал/сут).
- Возраст до 18 лет (поскольку эффективность и безопасность применения препарата у детей и подростков до 18 лет не были подтверждены).

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

- у пациентов с нарушением функции почек с рСКФ 45-59 мл/мин/1,73 м^2;
- у пожилых пациентов (см. раздел «Особые указания»);
- у пациентов с наличием панкреатита в анамнезе (см. раздел «Особые указания»);

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.10.2023 № 19920
(Входящий МЗ №4252418)

- при одновременном применении с дигоксином (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Беременность

Клинических данных о применении комбинации метформина и ситаглиптина в период беременности нет. Исследования на животных при применении ситаглиптина в высоких дозах показали его эмбрио- и фетотоксическое действие. Применение препарата Велметия® в период беременности противопоказано. В случае планирования или наступления беременности прием препарата следует прекратить, пациентка должна быть переведена на инсулинотерапию.

Грудное вскармливание

Данные о проникновении в грудное молоко животных комбинации метформина и ситаглиптина отсутствуют. Исследования на животных при введении монопрепаратов показали, что метформин и ситаглиптин (в значительном количестве) проникают в молоко лактирующих крыс. Нет данных о проникновении ситаглиптина в грудное молоко человека, метформин проникает в небольших количествах, риск возникновения НР у ребенка нельзя исключить. Применение препарата Велметия® в период грудного вскармливания противопоказано.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Принимают внутрь.

Общая информация

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

Препарат Велметия® следует принимать 2 р/сут во время еды, целиком, не разжевывая, с постепенным увеличением дозы метформина при необходимости с целью минимизации возможных НР со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), характерных для метформина.

Рекомендации по дозированию

Начальная доза препарата Велметия® зависит от текущей гипогликемической терапии. Препарат Велметия® следует принимать 2 р/сут во время еды, целиком, не разжевывая.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.10.2023 № 19920
(Входящий МЗ №4252418)

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

Рекомендуемая начальная доза препарата Велметия® 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 р/сут плюс текущая доза метформина.

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 Велметия® 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 Велметия® должна обеспечить рекомендуемую терапевтическую суточную дозу ситаглиптина 100 мг, т.е. по 50 мг ситаглиптина 2 р/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 для минимизации НР со стороны ЖКТ. Пациентам, принимающим производное сульфонилмочевины, будет рациональным снизить текущую дозу для снижения риска сульфонил-индуцированной гипогликемии (см. раздел «Особые указания»).

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

Начальная доза препарата Велметия® должна соответствовать суточной дозе ситаглиптина 100 мг, т.е. по 50 мг ситаглиптина 2 р/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 Велметия® должна соответствовать суточной дозе ситаглиптина 100 мг, т.е. по 50 мг ситаглиптина 2 р/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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.10.2023 № 19920
(Входящий МЗ №4252418)

потребоваться снижение дозы инсулина для предотвращения риска гипогликемии (см. раздел «Особые указания»).

Специальных исследований по оценке безопасности и эффективности перехода с лечения другими гипогликемическими препаратами на лечение комбинированным препаратом Велметия® 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.

Применение у пациентов в особых клинических группах

У пациентов с нарушением функции почек

Необходимо проводить оценку функции почек до начала применения препарата Велметия® и 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 (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 составляет 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.	Максимальная суточная доза составляет 50 мг.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.10.2023 № 19920
(Входящий МЗ №4252418)

	Начальная доза составляет не более половины максимальной дозы.	
< 30	Метформин противопоказан.	Максимальная суточная доза составляет 25 мг.

У пациентов с печеночной недостаточностью

Применение препарата Велметия® у пациентов с печеночной недостаточностью противопоказано.

У пожилых пациентов

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

У детей и подростков в возрасте до 18 лет

Препарат Велметия® не следует применять детям и подросткам в возрасте от 10 до 17 лет из-за недостаточной эффективности препарата. Препарат Велметия® не изучался у детей в возрасте до 10 лет.

Прекращение приема препарата при процедурах введения йодсодержащих контрастных препаратов

Прием препарата Велметия® необходимо прекратить пациентам с рСКФ ≥30 мл/мин/1,73 м^2 и <60 мл/мин/1,73 м^2, с наличием в анамнезе заболеваний печени, алкоголизмом или сердечной недостаточности или у пациентов, которым йодсодержащий контраст будет вводиться внутриартериально, до или во время исследования. Следует повторно оценить рСКФ через 48 часов после процедуры. Возобновление приема препарата Велметия® возможно при подтверждении стабильной функции почек (см. раздел «Особые указания»).

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Обзор профиля безопасности

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

Ситаглиптин и метформин

НР распределены по системно-органным классам в соответствии со словарем для регуляторной деятельности MedDRA с указанием частоты их возникновения согласно

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.10.2023 № 19920
(Входящий МЗ №4252418)

рекомендациям ВОЗ: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100 - <1/10); нечасто (≥1/1000 - <1/100); редко (≥1/10000 - <1/1000); очень редко (<1/10000) и частота не установлена (не может быть установлена на основании доступных данных).

НР, зарегистрированные в клинических исследованиях монопрепаратов ситаглиптина и метформина, а также в пострегистрационном периоде применения препарата Велметия®

Нежелательная реакция	**Частота НР**
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
тромбоцитопения	Редко
Нарушения со стороны иммунной системы	
реакции гиперчувствительности, в том числе анафилаксия *,†	Частота не установлена
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	
гипогликемия†	Часто
Нарушения со стороны нервной системы	
сонливость	Нечасто
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
интерстициальное заболевание легких*	Частота не установлена
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	
диарея	Нечасто
тошнота	Часто
метеоризм	Часто
запор	Нечасто
боль в верхней части живота	Нечасто
рвота	Частота
острый панкреатит*,†,‡	Частота не установлена
фатальный и нефатальный геморрагический и некротический панкреатит*,†	Частота не установлена
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
зуд*	Нечасто
ангионевротический отек*,†	Частота не установлена
сыпь*,†	Частота не установлена
крапивница*,†	Частота не установлена
кожный васкулит*,†	Частота не установлена
эксфолиативные заболевания кожи, включая синдром Стивенса-Джонсона*,†	Частота не установлена
буллезный пемфигоид*	Частота не установлена
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	
артралгия*	Частота не установлена
миалгия*	Частота не установлена
боль в конечностях*	Частота не установлена
боль в спине*	Частота не установлена
артропатия*	Частота не установлена

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.10.2023 № 19920
(Входящий МЗ №4252418)

Нежелательная реакция	Частота НР
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	
нарушение функции почек*	Частота не установлена
острая почечная недостаточность*	Частота не установлена

*Нежелательные реакции были выявлены в ходе пострегистрационного наблюдения.
† См. раздел «Особые указания».
‡ См. информацию по *Исследованию сердечно-сосудистой безопасности TECOS* ниже.

Описание отдельных нежелательных реакций

Некоторые НР наблюдались более часто в исследованиях с комбинированным приемом метформина и ситаглиптина с другими гипогликемическими препаратами, нежели в исследованиях монотерапии ситаглиптином и метформином. Они включали гипогликемию (частота: очень часто в комбинации с производными сульфонилмочевины и инсулином), запор (часто при применении в сочетании с производными сульфонилмочевины), периферический отек (часто при применении в сочетании с пиоглитазоном), головная боль и сухость во рту (нечасто при комбинации с инсулином).

Ситаглиптин

В исследованиях монотерапии ситаглиптином в дозе 100 мг 1 р/сут в сравнении 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. Кроме того, сообщалось об остеоартрите и боли в конечности с частотой «нечасто» (на >0,5% выше среди принимавших ситаглиптин, чем в контрольной группе).

Метформин

В клинических и пострегистрационных исследованиях метформина очень часто сообщалось о симптомах со стороны 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 метформином, включают металлический привкус во рту (часто); лактоацидоз, нарушения функции печени, гепатит, крапивница, эритема 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, к мегалобластной анемии).

Исследование по оценке сердечно-сосудистой безопасности ситаглиптина (TECOS)

В исследование по оценке сердечно-сосудистой безопасности ситаглиптина (TECOS) было включено 7332 пациента, которые принимали ситаглиптин 100 мг 1 р/сут (или 50 мг

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.10.2023 № 19920
(Входящий МЗ №4252418)

1 р/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.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Ситаглиптин

Во время клинических исследований у здоровых добровольцев однократный прием ситаглиптина в дозе до 800 мг в целом хорошо переносился. Минимальные изменения интервала QT, не считающиеся клинически значимыми, отмечались в одном из исследований ситаглиптина в суточной дозе 800 мг (см. раздел «Фармакодинамика. Влияние на электрофизиологию сердца»). Доза свыше 800 мг в сутки у людей не изучалась.

В клинических исследованиях многократного приема препарата (I фазы) каких-либо связанных с лечением ситаглиптином НР при приеме препарата в суточной дозе до 400 мг на протяжении 28 дней не отмечали.

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

Ситаглиптин умеренно диализируется: по данным клинических исследований в течение 3–4 часового сеанса диализа выводилось только 13,5% дозы. В случае клинической

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.10.2023 № 19920
(Входящий МЗ №4252418)

необходимости назначают пролонгированный гемодиализ. Данных об эффективности перитонеального диализа ситаглиптина нет.

Метформин

Развитие лактоацидоза наблюдалось примерно в 32% всех случаев передозировки метформина. Самый эффективный метод удаления лактата и метформина – гемодиализ. Большая передозировка метформина может привести к лактоацидозу, который является неотложной ситуацией и требует экстренной госпитализации в стационар.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Ситаглиптин и метформин

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

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

Алкоголь

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

Йодсодержащие рентгеноконтрастные средства

Прием препарата Велметия® 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 «Противопоказания» и «Особые указания»).

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 Р 450 (CYP) CYP3A4, 2C8 или 2C9. Данные *in vitro* свидетельствуют, что ситаглиптин также не подавляет изоферменты CYP2D6, 1A2, 2C19 и 2B6 и не индуцирует CYP3A4.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.10.2023 № 19920
(Входящий МЗ №4252418)

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 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, лансопразол) и препараты для лечения эректильной дисфункции (силденафил).

Отмечали увеличение AUC (11%); а также средней 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.10.2023 № 19920
(Входящий МЗ №4252418)

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. T_{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 увеличить 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,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.10.2023 № 19920
(Входящий МЗ №4252418)

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 Велметия®, 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 часть метформина связывается с белками плазмы, следовательно, межлекарственные взаимодействия метформина с препаратами, активно связывающимися с белками плазмы (салицилатами, сульфаниламидами, хлорамфениколом и пробенецидом), маловероятны, в отличие от производных сульфонилмочевины, которые также активно связываются с белками плазмы.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Препарат Велметия® не должен применяться у пациентов с сахарным диабетом 1 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

Риск развития острого панкреатита связан с применением ДПП-4 ингибиторов. Пациенты должны быть проинформированы о характерных симптомах острого панкреатита: стойкие, сильные боли в животе. Клинические проявления панкреатита исчезали после прекращения приема ситаглиптина (с или без поддерживающего лечения), но очень редко сообщались случаи некротизирующего или геморрагического панкреатита и/или смерти. В случае подозрения на панкреатит необходимо прекратить прием препарата Велметия® и других потенциально опасных лекарственных препаратов, если острый панкреатит подтвердился, прием препарата Велметия® не следует возобновлять. Следует проявлять осторожность у пациентов с панкреатитом в анамнезе.

Лактоацидоз

Лактоацидоз – редкое, но серьезное метаболическое осложнение, развивающееся чаще всего при острой почечной недостаточности, сепсисе или патологии легких и сердца. При

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.10.2023 № 19920
(Входящий МЗ №4252418)

острой почечной недостаточности происходит накопление метформина, что повышает риск развития лактоацидоза.

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

Препараты, которые могут резко ухудшать функцию почек (такие как гипотензивные и нестероидные противовоспалительные препараты), следует назначать с осторожностью у пациентов, получавших метформин. Другими факторами риска развития лактоацидоза являются чрезмерное употребление алкоголя, печеночная недостаточность, неадекватный гликемический контроль, кетоз, длительное голодание и любые состояния, связанные с гипоксией, а также сопутствующее применение лекарственных препаратов, которые могут вызывать лактоацидоз (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Пациенты и/или ухаживающие за ними лица должны быть осведомлены о риске лактоацидоза. Лактоацидоз характеризуется ацидотической одышкой, болью в животе, мышечными судорогами, астенией и гипотермией с последующей комой. В случае предполагаемых симптомов пациент должен прекратить прием метформина и немедленно обратиться к врачу. Диагностическими лабораторными показателями является сниженное значение pH крови (<7,35), увеличенное содержание лактата в плазме крови (>5 ммоль/л) и 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 Велметия® противопоказан при нарушении функции почек средней степени тяжести и тяжелой степени пациентам с рСКФ <45 мл/мин/1,73 м² (см. раздел «Способ применения и дозы», «Противопоказания», «Особые указания. Лактоацидоз»).

Гипогликемия

Пациенты, получающие препарат Велметия® в комбинации с производными сульфонилмочевины или инсулином, могут подвергаться риску развития гипогликемии. Поэтому может быть необходимо снижение дозы производных сульфонилмочевины или инсулина.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.10.2023 № 19920
(Входящий МЗ №4252418)

Реакции гиперчувствительности

В пострегистрационных исследованиях сообщалось о серьезных реакциях гиперчувствительности у пациентов, получавших ситаглиптин. Данные реакции включали анафилаксию, ангионевротический отек и эксфолиативные кожные заболевания, включая синдром Стивенса–Джонсона. Данные реакции возникали в течение первых 3 месяцев после начала лечения ситаглиптином, некоторые наблюдались после приема первой дозы препарата. Если подозревается развитие реакции гиперчувствительности, необходимо прекратить прием препарата Велметия®, оценить другие возможные причины развития НР и назначить другую гипогликемическую терапию (см. раздел «Побочное действие»).

Буллезный пемфигоид

У пациентов, принимавших ДПП-4 ингибиторы, включая ситаглиптин, сообщалось о пострегистрационных случаях возникновения буллезного пемфигоида. В случае подозрения на буллезный пемфигоид необходимо прекратить прием препарата Велметия®.

Хирургические вмешательства

Применение препарата Велметия® следует прекратить на время проведения хирургического вмешательства под общей, спинальной или эпидуральной анастезией. Терапия может быть возобновлена не ранее, чем через 48 ч после операции или возобновления перорального приема и при условии, что почечная функция была повторно оценена и признана стабильной.

Введение йодсодержащих контрастных препаратов

Внутрисосудистое введение йодсодержащих контрастных препаратов может приводить к контрастно-индуцированной нефропатии, которая в свою очередь приводит к кумуляции метформина и повышенному риску развития лактоацидоза.

Следует прекратить прием препарата Велметия® до или во время исследования и не возобновлять лечение в течение, по крайней мере, 48 ч после исследования при условии, что почечная функция была повторно оценена и признана стабильной (см. раздел «Противопоказания» и «Особые указания»).

Изменение клинического статуса пациентов с адекватно контролируемым сахарным диабетом 2 типа

При появлении лабораторных отклонений или клинических симптомов заболевания (в особенности любого не поддающегося четкой идентификации состояния) у пациента с прежде адекватно контролируемым СД2 на фоне лечения препаратом Велметия® в первую очередь следует незамедлительно исключить кетоацидоз или лактоацидоз. Оценка состояния пациента должна включать анализы крови на электролиты и кетоны,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.10.2023 № 19920
(Входящий МЗ №4252418)

концентрацию глюкозы в крови, а также (по показаниям) pH крови, плазменные концентрации лактата, пирувата и метформина. При развитии ацидоза любой этиологии следует немедленно отменить прием препарата Велметия® и принять другие соответствующие корректирующие меры.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И РАБОТАТЬ С МЕХАНИЗМАМИ

Не проводилось исследований по изучению влияния препарата Велметия® на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Тем не менее, следует учитывать случаи головокружения и сонливости, отмечавшиеся при приеме ситаглиптина. Помимо этого, пациенты должны знать о риске возникновения гипогликемии при одновременном применении препарата Велметия® с производными сульфонилмочевины или инсулином.

ФОРМА ВЫПУСКА

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

По 14 таблеток в блистер из пленки ПВХ/ПЭ/ПВДХ и алюминиевой фольги. По 4 блистера помещают в картонную пачку вместе с инструкцией по применению.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

2 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускают по рецепту.

ЮРИДИЧЕСКОЕ ЛИЦО, НА ИМЯ КОТОРОГО ВЫДАНО РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ

«Берлин-Хеми АГ», Германия

Глиникер Вег 125, 12489 Берлин, Германия

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.10.2023 № 19920
(Входящий МЗ №4252418)

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Произведено:

ЗАО «Берлин-Фарма»

248926, г. Калуга, 2-й Автомобильный проезд, д. 5.

Упаковано:

ЗАО «Берлин-Фарма»

248926, г. Калуга, 2-й Автомобильный проезд, д. 5.

Выпускающий контроль качества:

ЗАО «Берлин-Фарма»

248926, г. Калуга, 2-й Автомобильный проезд, д. 5.

ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ НАПРАВЛЯТЬ ПО АДРЕСУ:

Пресненская набережная, д. 10,

Бизнес-центр «Башня на Набережной», Блок Б,

г. Москва, Россия, 123112

тел.: (495) 785-01-00

факс: (495) 785-01-01

Специалист отдела по работе
с регуляторными органами
ООО «МСД Фармасьютикалс» А.Л. Эйтингон