ЛП-№(011076)-(РГ-RU) от 24.07.2025

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.07.2025 № 18354
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Метформин + Ситаглиптин 850 мг + 50 мг, таблетки, покрытые плёночной оболочкой

Метформин + Ситаглиптин 1000 мг + 50 мг, таблетки, покрытые плёночной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: метформин + ситаглиптин.

Метформин + ситаглиптин, 850 мг + 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

Метформин + ситаглиптин, 1000 мг + 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые плёночной оболочкой.

Метформин + ситаглиптин, 850 мг + 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Капсуловидные таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, с риской и гравировкой «S 18» на одной стороне и «H» на другой стороне. На поперечном разрезе таблетки ядро белого или почти белого цвета.

Линия разлома (риска) не предназначена для разделения таблетки.

Метформин + ситаглиптин, 1000 мг + 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Капсуловидные таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, с риской и гравировкой «S 19» на одной стороне и «H» на другой стороне. На поперечном разрезе таблетки ядро белого или почти белого цвета.

Линия разлома (риска) не предназначена для разделения таблетки.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

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

Монотерапия

Препарат Метформин + Ситаглиптин показан в качестве стартовой терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа для улучшения гликемического контроля при неэффективности

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.07.2025 № 18354
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

диетотерапии и соблюдения режима физических нагрузок.

Препарат Метформин + Ситаглиптин показан в качестве дополнения к диете и режиму физических нагрузок для улучшения гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, 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 получавших 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 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.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования препарата Метформин + Ситаглиптин должен подбираться индивидуально, исходя из текущей терапии, эффективности и переносимости пациентом, но не превышая максимальную рекомендуемую суточную дозу ситаглиптина 100 мг и метформина 2000 мг. Препарат Метформин + Ситаглиптин следует принимать 2 р/сут.

Стартовая терапия

Пациентам с сахарным диабетом 2 типа с неадекватным гликемическим контролем на фоне соблюдения диеты и режима физических нагрузок рекомендуемая начальная доза комбинации метформин + ситаглиптин составляет 500 мг метформина + 50 мг ситаглиптина 2 р/сут. Для обеспечения указанных ниже режимов дозирования при необходимости применения комбинации метформин + ситаглиптин в дозе 500 мг + 50 мг следует назначать

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.07.2025 № 18354
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

препараты комбинации метформин + ситаглиптин других производителей в лекарственной форме «таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг + 50 мг». Пациентам, не достигшим адекватного гликемического контроля при приеме указанной дозы, показана постепенная титрация препарата с целью минимизации нежелательных реакций (НР) со стороны ЖКТ, ассоциированных с метформином, до дозы 1000 мг метформина + 50 мг ситаглиптина 2 р/сут.

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

Рекомендуемая начальная доза комбинации метформин + ситаглиптин для пациентов, не достигших адекватного контроля на фоне монотерапии метформином, должна обеспечить рекомендуемую терапевтическую дозу ситаглиптина 100 мг, т. е. по 50 мг ситаглиптина 2 раза в сутки плюс текущая доза метформина.

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

Рекомендуемая начальная доза комбинации метформин + ситаглиптин для пациентов, не достигших адекватного гликемический контроля на фоне монотерапии ситаглиптином, составляет 500 мг метформина + 50 мг ситаглиптина 2 р/сут. Для применения данной дозировки следует применять соответствующие комбинированные препараты, имеющие дозировку метформина и ситаглиптина 500 мг и 50 мг соответственно.

В дальнейшем доза может быть увеличена до 1000 мг метформина + 50 мг ситаглиптина 2 р/сут для достижения гликемического контроля. Рекомендуется постепенная титрация дозы для минимизации связанных с метформином нежелательных реакций (НР) со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Пациентам, принимающим дозу ситаглиптина, скорректированную ввиду нарушения функции почек, лечение препаратом Метформин + Ситаглиптин 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 Метформин + Ситаглиптин должна соответствовать принимаемым дозам монопрепаратов метформина и ситаглиптина.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.07.2025 № 18354
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Начальная доза препарата Метформин + Ситаглиптин должна обеспечить рекомендуемую терапевтическую суточную дозу ситаглиптина 100 мг в сутки, т. е. по 50 мг два раза в сутки. Начальную дозу метформина определяют исходя из уровня гликемического контроля и текущей (если пациент принимает это препарат) дозы метформина. Увеличение дозы метформина должно быть постепенным с целью минимизации НР со стороны ЖКТ. Пациентам, принимающим производное сульфонилмочевины, будет рационально 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 должна соответствовать суточной дозе ситаглиптина 100 мг, т. е. по 50 мг 2 р/сут и ранее принимаемой дозе метформина. В случае необходимости увеличения дозы метформина рекомендована постепенная титрация дозы 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 должна соответствовать суточной дозе ситаглиптина 100 мг, т. е. по 50 мг 2 р/сут и ранее принимаемой дозе метформина. В случае необходимости увеличения дозы метформина рекомендована постепенная титрация дозы с целью минимизации НР со стороны ЖКТ. Пациентам может потребоваться снижении дозы инсулина для предотвращения риска развития гипогликемии (см. раздел 4.4.).

Специальных исследований по оценке безопасности и эффективности перехода с лечения другими гипогликемическими препаратами на лечение комбинированным препаратом не проводилось. Любые изменения в лечении сахарного диабета 2 типа должны проводиться с осторожностью и под контролем соответствующих параметров с учетом возможных изменений гликемического контроля. Все пациенты должны продолжать придерживаться рекомендованной диеты с адекватным распределением потребления углеводов в течение дня.

Особые группы пациентов

У пациентов с нарушением функции почек

Необходимо проводить оценку функции почек до начала применения препарата Метформин + Ситаглиптин на фоне проводимой терапии (не реже 1 раза в год). У пациентов

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.07.2025 № 18354
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

с высоким риском прогрессирования нарушения функции почек и у пациентов пожилого возраста 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 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. Начальная доза составляет не более половины максимальной дозы.	Максимальная суточная доза составляет 50 мг.
<30	Метформин противопоказан.	Максимальная суточная доза составляет 25 мг.

У пациентов с печеночной недостаточностью

Применение препарата Метформин + Ситаглиптин у пациентов с печеночной недостаточностью противопоказано.

У *пациентов пожилого возраста*

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

Прекращение приема препарата при процедурах введения йодсодержащих контрастных препаратов

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 приема Метформин + Ситаглиптин до или во время исследования. Следует повторно оценить рСКФ через 48 часов после процедуры. Возобновление приема препарата возможно при подтверждении стабильной функции почек (см. раздел 4.4.).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.07.2025 № 18354
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Дети

Комбинацию метформин + ситаглиптин не следует применять детям и подросткам в возрасте от 10 до 17 лет из-за недостаточной эффективности препарата. Комбинация метформин + ситаглиптин не изучалась у детей в возрасте до 10 лет.

Способ применения

Внутрь.

Препарат Метформин + Ситаглиптин следует принимать 2 раза в сутки во время еды, целиком, не разжевывая, с целью минимизации возможных НР со стороны ЖКТ, характерных для метформина.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к ситаглиптину, метформину и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- 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 препарат в течение 48 часов до и не менее 48 часов после внутрисосудистого введения йодсодержащего контрастного вещества (см. раздел 4.5.).
- Соблюдение гипокалорийной диеты (менее 1000 ккал/сут).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.07.2025 № 18354
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат Метформин + Ситаглиптин 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 ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4). Пациентов следует проинформировать о характерных симптомах острого панкреатита: стойкие, сильные боли в животе. Клинические проявления панкреатита исчезали после прекращения приема ситаглиптина (с поддерживающим лечением или без него), но очень редко сообщались случаи некротизирующего или геморрагического панкреатита и/или смерти. В случае подозрения на панкреатит необходимо прекратить прием препарата Метформин + Ситаглиптин и других потенциально опасных лекарственных препаратов; если острый панкреатит подтвердился, прием препарата Метформин + Ситаглиптин 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, патологии легких и сердца. При острой почечной недостаточности происходит накопление метформина, что повышает риск развития лактоацидоза.

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

Препараты, которые могут резко ухудшать функцию почек (такие как гипотензивные препараты и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)), следует назначать с осторожностью пациентам, принимающим метформин. Другими факторами риска развития лактоацидоза являются чрезмерное употребление алкоголя, печеночная недостаточность, недостаточно контролируемый диабет (неадекватный гликемический контроль), кетоз, длительное голодание и любые состояния, связанные с гипоксией, а также одновременный прием лекарственных средств, которые могут вызывать лактоацидоз (см. разделы 4.3, 4.5).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.07.2025 № 18354
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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

Мониторинг функции почек

рСКФ, клиренс креатинина (КК) следует оценивать до начала лечения 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 нарушен функции почек. Препарат Метформин + Ситаглиптин противопоказан при нарушении функции почек средней степени тяжести и тяжелой степени пациентам с рСКФ <45 мл/мин/1,73 м^2 (см. раздел 4.2, 4.3).

Гипогликемия

Пациенты, получающие препарат Метформин + Ситаглиптин в комбинации с производными сульфонилмочевины или инсулином, подвержены риску развития гипогликемии. Поэтому может потребоваться снижение дозы производных сульфонилмочевины или инсулина.

Реакции гиперчувствительности

В пострегистрационных исследованиях сообщалось о серьезных реакциях гиперчувствительности у пациентов, получавших ситаглиптин. Эти реакции включали анафилаксию, ангионевротический отек и эксфолиативные кожные заболевания, включая синдром Стивенса-Джонсона. Данные реакции возникали в течение первых 3 месяцев после начала лечения ситаглипгином, некоторые реакции возникали после приема первой дозы препарата. Если есть подозрение на реакцию гиперчувствительности, необходимо прекратить прием препарата Метформин + Ситаглиптин, оценить другие возможные причины развития данной НР и назначить альтернативную гипогликемическую терапию (см. раздел 4.8.).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.07.2025 № 18354
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Буллезный пемфигоид

У пациентов, принимавших ДПП-4 ингибиторы, включая ситаглиптин, в пострегистрационном периоде сообщалось о случаях возникновения буллезного пемфигоида. В случае подозрения на буллезный пемфигоид прием препарата Метформин + Ситаглиптин необходимо прекратить.

Хирургическое вмешательство

Применение препарата Метформин + Ситаглиптин должно быть прекращено на время проведения хирургического вмешательства под общей, спинальной или эпидуральной анестезией. Терапия может быть возобновлена не ранее, чем через 48 часов после операции или возобновления перорального приема пищи и при условии, что функция почек была повторно оценена и признана стабильной.

Введение йодсодержащих контрастных препаратов

Внутрисосудистое введение йодсодержащих контрастных препаратов может привести к контраст-индуцированной нефропатии, что в свою очередь приводит к накоплению (кумуляции) метформина и повышению риска развития лактоацидоза. Препарат Метформин + Ситаглиптин следует прекратить до или во время исследования и не возобновлять, по крайней мере, 48 часов после, при условии, что функция почек была повторно оценена и признана стабильной (см. раздел 4.3.).

Изменение клинического статуса пациентов с ранее контролируемым сахарным диабетом 2 типа

При появлении лабораторных отклонений или клинических симптомов заболевания (в особенности - любого не поддающегося четкой идентификации состояния) у пациента с прежде адекватно контролируемым сахарным диабетом 2 типа на фоне лечения препаратом Метформин + Ситаглиптин в первую очередь следует незамедлительно исключить кетоацидоз или лактоацидоз. Оценка состояния пациента должна включать анализ крови на электролиты и кетоны, концентрацию глюкозы в крови, а также (по показаниям) определение pH крови, плазменные концентрации лактата, пирувата и метформина. При развитии ацидоза любой этиологии следует немедленно прекратить прием препарата Метформин + Ситаглиптин и принять другие соответствующие корректирующие меры.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия.

Ситаглиптин и метформин

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.07.2025 № 18354
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Одновременное введение многократных доз ситаглиптина (по 50 мг 2 раза в день) и метформина (по 1000 мг 2 раза в день) не сопровождалось значимыми изменениями фармакокинетических параметров ситаглиптина или метформина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

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

Алкоголь

При алкогольной интоксикации повышается риск развития лактоацидоза, особенно в случаях голодания, соблюдения низкокалорийной диеты и печеночной недостаточности.

Йодсодержащие рентгенконтрастные вещества

Прием препарата Метформин + Ситаглиптин должен быть прекращен до или во время процедуры визуализации и не должен быть возобновлен в течение как минимум 48 часов 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 Р450 (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 сахарным диабетом 2 типа сопутствующая терапия не оказывала клинически значимого влияния на фармакокинетику ситаглиптина. В исследовании оценивали ряд препаратов, наиболее часто используемых пациентами с сахарным диабетом 2 типа, 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 НПВП

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.07.2025 № 18354
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

(напроксен, диклофенак, целекоксиб), антидепрессанты (бупропион, флуоксетин, сертралин), антигистаминные (цетиризин), ингибиторы протонной помпы (омепразол, лансопразол) и препараты для лечения эректильной дисфункции (силденафил).

Отмечали увеличение показателя площади под кривой «концентрация-время» (AUC) (11%) и среднего значения максимальной концентрации в плазме крови (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 ингибитор 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 сахарным диабетом 2 типа 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 средний период полувыведения ($T^1/_2$) 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.07.2025 № 18354
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

увеличение количества выделяемого почками метформина. Время достижения максимальной концентрации в плазме крови (TC_{max}) и $T^1/_2$ метформина не изменялись. 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 канальциевые 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 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 транспортеров 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 снижать гипогликемическое действие метформина;
- индукторы OCT1 (такие как рифампицин) могут увеличивать всасывание метформина в ЖКТ и усилить его гипогликемическое действие;
- ингибиторы OCT2 или MATE (такие как циметидин, долутегравир, ранолазин, триметоприм, вандетаниб, изавуконазол) могут снижать выведение метформина почками и приводить к увеличению его концентрации в плазме крови;
- ингибиторы OCT1 и OCT2 (такие как кризотиниб, олапариб) могут снижать 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,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.07.2025 № 18354
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

блокаторы «медленных» кальциевых каналов, левотироксин натрия и изониазид. При назначении перечисленных препаратов пациенту, получающему препарат Метформин + Ситаглиптин, 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, а, 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 крови.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Клинических данных о применении комбинации метформина и ситаглиптина при беременности нет. Исследования на животных при применении ситаглиптина в высоких дозах показали его эмбрио- и фетотоксическое действие. Применение препарата Метформин + Ситаглиптин при беременности противопоказано. 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 (в значительном количестве) проникают в молоко лактирующих крыс. Нет данных о проникновении ситаглиптина в грудное молоко человека; метформин проникает в небольших количествах. В связи с невозможностью исключения риска возникновения нежелательных реакций у ребенка, применение препарата Метформин + Ситаглиптин в период грудного вскармливания противопоказано.

Фертильность

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

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

Не проводилось исследований о влиянии комбинации метформин + ситаглиптин на

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.07.2025 № 18354
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Тем не менее, следует учитывать возможность возникновения головокружения и сонливости, отмечавшиеся при приеме ситаглиптина.

Также пациентов следует предупредить о риске развития гипогликемии при применении препарата Метформин + Ситаглиптин одновременно 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 одновременном применении с инсулином и производным сульфонилмочевины.

Табличное резюме нежелательных реакций

Метформин и ситаглиптин

НР приведены ниже согласно системно-органной классификации (СОК) и частоте встречаемости. Частота встречаемости определена 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), частота неизвестна (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

НР, зарегистрированные в клинических исследованиях монопрепаратов ситаглиптина и метформина, а также в пострегистрационном периоде применения комбинации метформин + ситаглиптин.

Нежелательное явление	**Частота нежелательного явления**
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
тромбоцитопения	Редко
Нарушения со стороны иммунной системы	
реакции гиперчувствительности, в том числе анафилаксия *,†	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	
интерстициальное заболевание легких*	Частота неизвестна
Желудочно-кишечные нарушения	
диарея	Нечасто
тошнота	Часто
метеоризм	Часто
запор	Нечасто

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.07.2025 № 18354
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

боль в верхней части живота	Нечасто
рвота	Часто
острый панкреатит*,†,‡	Частота неизвестна
фатальный и нефатальный геморрагический панкреатит 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 заболевания 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 конечностях	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 явления были зарегистрированы в период пострегистрационного наблюдения.
† См. раздел «Особые указания».
‡ См. информацию по *Исследованию сердечно-сосудистой безопасности TECOS* ниже.

Описание отдельных нежелательных реакций

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

Метформин

В клинических и пострегистрационных исследованиях метформина 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 нежелательные реакции, связанные с приемом метформина, включали металлический привкус (часто), лактоацидоз, нарушение функции печени, гепатит, крапивницу, эритему и кожный зуд (очень редко). С длительным применением метформина связано снижение абсорбции витамина B_{12}, что очень редко

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.07.2025 № 18354
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

может приводить к клинически значимому дефициту витамина B_{12} (например, к развитию мегалобластной анемии).

Ситаглиптин

В исследованиях монотерапии ситаглиптином в дозе 100 мг один раз в сутки по сравнению с плацебо сообщалось о нежелательных реакциях, включая головную боль, гипогликемию, 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).

Исследование по оценке сердечно-сосудистой безопасности (TECOS)

В исследование по оценке сердечно-сосудистой безопасности ситаглиптина (TECOS) было включено 7332 пациента, получавших ситаглиптин в дозе 100 мг один раз в сутки (или 50 мг один раз в сутки, если исходный показатель рСКФ был ≥ 30 и < 50 мл/мин/1,73 $м^2$), и 7339 пациентов, получавших 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 HbA1c 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.07.2025 № 18354
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга отношения «польза–риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщений о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза:

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

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

Тел.: + 7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

https://www.roszdravnadzor.gov.ru/

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении», Республиканская клинико-фармакологическая лаборатория

Адрес: 220045, Республика Беларусь, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, корпус 15, 8 этаж

Тел.: +375-17-242-00-29

Адрес электронной почты: rcpl@rceth.by

Интернет-сайт: www.rceth.by

Республика Казахстан

«Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, Республика Казахстан, г. Нур-Султан, ул. А. Иманова, 13

Тел.: 8 (7172) 78-98-28

Адрес электронной почты: pdlc@dari.kz

Интернет-сайт: www.ndda.kz

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: 720044, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Тел.: 0800-800-26-26, + 996-312-21-92-88

Адрес электронной почты: dlomt@pharm.kg

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.07.2025 № 18354
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Интернет-сайт: www.pharm.kg

Республика Армения

«Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. академика Э. Габриеляна» АОЗТ

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

Тел.: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

Адрес электронной почты: vigilance@pharm.am

Интернет-сайт: www.pharm.am

4.9. Передозировка

Метформин

Симптомы

Большая передозировка метформина может привести к лактоацидозу, который является неотложной ситуацией и требует экстренной госпитализации в стационар. Развитие лактоацидоза наблюдалось примерно в 32% всех случаев передозировки (см. раздел «Особые указания. Лактоацидоз»).

Лечение

Самый эффективный метод удаления лактата и метформина – гемодиализ.

Ситаглиптин

Симптомы

Во время клинических исследований на здоровых добровольцах однократный прием ситаглиптина в дозе 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. Доза свыше 800 мг в сутки у людей не изучалась.

В I фазе клинических исследований многократного приема препарата каких-либо связанных с лечением ситаглиптином нежелательных реакций при приеме препарата в суточной дозе до 400 мг на протяжении 28 дней не отмечали.

Лечение

В случае передозировки необходимо начать стандартные поддерживающие мероприятия: удаление неабсорбированного препарата из желудочно-кишечного тракта, осуществление мониторирования показателей жизнедеятельности, включая ЭКГ, а также назначение поддерживающей терапии, если требуется.

Ситаглиптин слабо диализируется. В клинических исследованиях только 13,5% дозы

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.07.2025 № 18354
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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.

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

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

Метформин

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

Метформин снижает синтез глюкозы в печени 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 сахарным диабетом 2 типа, ни у здоровых людей (за исключением некоторых обстоятельств, см. раздел 4.4.) и не вызывает гиперинсулинемию. Во время приема метформина секреция инсулина не изменяется, при этом концентрация инсулина натощак и суточное значение плазменной концентрации инсулина могут снижаться.

Ситаглиптин

Механизм действия

При пероральном приеме ситаглиптин является активным высокоселективным ингибитором ДПП-4, предназначенным для лечения сахарного диабета 2 типа.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.07.2025 № 18354
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 в 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 в крови, что может вызвать развитие сульфонил-индуцированной гипогликемии не только у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, 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-глюкозидазы и аналогов амилина.

Пероральный прием одной дозы ситаглиптина пациентами с сахарным диабетом 2 типа приводит к подавлению активности фермента ДПП-4 на 24 часа, 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 сахарным диабетом 2 типа, 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 была сопоставима с эффективностью режима

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.07.2025 № 18354
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

100 мг один раз в сутки.

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 часа 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 врем 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 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 HbA1c и контролю сердечно-сосудистых факторов риска. По завершении среднего периода наблюдения, составлявшего 3 года, у пациентов с сахарным диабетом 2 типа 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.07.2025 № 18354
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

сравнению со стандартным лечением без дополнительного приема ситаглиптина.

5.2. Фармакокинетические свойства

Метформин

Абсорбция

После приема внутрь метформин абсорбируется из ЖКТ достаточно полно. Абсолютная биодоступность метформина у здоровых добровольцев составляет 50–60%. $ТС_{max}$ 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 часов 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.

Выведение

Метформин выводится почками в неизменном виде. Почечный клиренс метформина составляет > 400 мл/мин. что указывает на то, что метформин выводится за счет клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. После перорального приема $T^1/_2$ составляет примерно 6,5 часов. При нарушении функции почек почечный клиренс снижается пропорционально клиренсу креатинина, и, таким образом, $T^1/_2$ увеличивается, что может приводить к увеличению концентрации метформина в плазме крови.

Ситаглиптин

Абсорбция

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.07.2025 № 18354
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Распределение

Средний объем распределения в равновесном состоянии после однократного внутривенного введения ситаглиптина в дозе 100 мг здоровым добровольцам составляет примерно 198 литров. Фракция ситаглиптина, которая обратимо связывается с белками плазмы крови, 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 внутрь [^{14}C]-ситаглиптина здоровыми лицами примерно 100% введенной радиоактивности выводилось через кишечник (13%) или почками (87%) в течение одной недели после приема препарата. $T^1/_2$ ситаглиптина при приеме внутрь в дозе 100 мг составил примерно 12,4 часа, почечный клиренс – примерно 350 мл/мин.

Выведение ситаглиптина происходит преимущественно почками за счет активной канальцевой секреции. Ситаглиптин является субстратом для переносчика органических анионов человека 3 типа (hOAT-3), участвующего в выведении ситаглиптина почками. Клиническая значимость участия hOAT-3 в транспорте ситаглиптина не установлено. 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).

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Пациенты с сахарным диабетом 2 типа

Метформин

При сохранной функции почек фармакокинетические параметры после однократного и

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.07.2025 № 18354
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

повторных приемов метформина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и здоровых добровольцев одинаковы, кумуляции метформина при приеме терапевтических доз не происходит.

Ситаглиптин

Фармакокинетика ситаглиптина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в целом сходна с фармакокинетикой у здоровых добровольцев.

Пациенты с нарушением функции почек

Метформин

У пациентов со сниженной почечной функцией $T^1/_2$ ситаглиптина удлиняется, а почечный клиренс снижается (см. разделы 4.3, 4.4).

Ситаглиптин

У пациентов с нарушение 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 AUC было 4-кратным по сравнению с контрольными значениями у добровольцев с нормальной функцией почек.

Пациенты с нарушением функции печени

Метформин

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

Ситаглиптин

У пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) среднее 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.

Пол

Метформин

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.07.2025 № 18354
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Фармакокинетические параметры метформина не отличались существенно у здоровых добровольцев и пациентов с сахарным диабетом 2 типа с учетом половой принадлежности. По данным контролируемых клинических исследований гипогликемические эффекты метформина у мужчин и женщин были аналогичными.

Ситаглиптин

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

Пациенты пожилого возраста

Метформин

Ограниченные данные из контролируемых фармакокинетических исследований метформина у здоровых пожилых добровольцев позволяют заключить, что общий плазменный клиренс метформина 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 метформина обусловлены снижением выделительной функции почек.

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.

Расовая принадлежность

Метформин

Исследований по потенциальному влиянию расовой принадлежности на фармакокинетические параметры метформина не проводили. Ио данным контролируемых исследований метформина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа гипогликемическое действие препарата было сравнимым у представителей европеоидной, негроидной рас и латиноамериканских стран.

Ситаглиптин

По данным анализа фармакокинетических данных клинических исследований I и II фазы расовая принадлежность не оказывала клинически значимого влияния на

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.07.2025 № 18354
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

фармакокинетические параметры ситаглиптина, в том числе у представителей европеоидной и монголоидной рас, представителей латиноамериканских стран и других этнических и расовых групп.

Индекс массы тела (ИМТ)

Ситаглиптин

По данным сложного и популяционного анализа фармакокинетических параметров из клинических исследований 1 и II фазы ИМТ не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетические параметры ситаглиптина.

Дети и подростки

Исследований фармакокинетики фиксированной комбинации метформин + ситаглиптин у детей и подростков в возрасте до 18 лет не проводилось.

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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Метформин + Ситаглиптин 850 мг + 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро таблетки:

целлюлоза микрокристаллическая

натрия лаурилсульфат

повидон

натрия стеарилфумарат

Пленочная оболочка:

поливиниловый спирт

титана диоксид (Е171)

макрогол 3350 (полиэтиленгликоль)

тальк

Метформин + Ситаглиптин 1000 мг + 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.07.2025 № 18354
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Ядро таблетки:

целлюлоза микрокристаллическая

натрия лаурилсульфат

повидон

натрия стеарилфумарат

Пленочная оболочка:

поливиниловый спирт

титана диоксид (Е171)

макрогол 3350 (полиэтиленгликоль)

тальк

железа оксид желтый (Е172)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

При производстве на Хетеро Лабс Лимитед

По 30 таблеток во флакон из полиэтилена высокой плотности, укупоренный пластиковой крышкой с защитой от случайного открывания детьми.

По 10 таблеток в блистер из ПВХ-алюминий-ОПА и фольги алюминиевой.

По 1 флакону или по 10 блистеров вместе с листком-вкладышем в пачку из картона.

При производстве, фасовке и/или упаковке на ООО «МАКИЗ-ФАРМА»

По 30 таблеток в банке из полиэтилена низкого давления, укупоренной крышкой из полиэтилена с контролем первого вскрытия или в банке из полиэтилена высокой плотности (низкого давления), укупоренной крышкой с многослойной прокладкой для индукционной запайки.

Свободное пространство в банке при необходимости заполняют ватным жгутом.

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке (блистере) из пленки ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой или в контурной ячейковой упаковке (блистере) из пленки ПВХ/ПЭ/ПВДХ импортной и фольги алюминиевой.

По 3 или 6 контурных ячейковых упаковок или по 1 банке вместе с листком-вкладышем в пачку из картона.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.07.2025 № 18354
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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

Индия

Хетеро Лабс Лимитед

«Хетеро Корпорейт», 7-2-A2, Индастриал Эстейтс, Санат Нагар, Хайдарабад – 500018, Телангана, Индия

+7 (495) 981-00-88

DrugSafety-Russia@heterodrugs.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация, Республика Беларусь, Республика Казахстан, Республика Армения, Кыргызская республика

Московское представительство компании «Хетеро Лабс Лимитед» (Индия)

109029, г. Москва, Автомобильный проезд, д.6 стр. 5

+7 (495) 981-00-88

DrugSafety-Russia@heterodrugs.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Ситаглиптин доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» http://eec.eaeunion.org/.