ЛП-№(006996)-(РГ-RU) от 25.09.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.07.2025 № 16402
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Форсиглекс Лонг, 1000 мг + 100 мг, таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: метформин + ситаглиптин

Каждая таблетка содержит метформина гидрохлорид 1000 мг и ситаглиптин 100 мг (в виде фосфата моногидрата)

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой.

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой синего цвета. На поперечном разрезе ядро таблетки от белого до почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Форсиглекс Лонг показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет с сахарным диабетом 2 типа (СД 2):

- в качестве стартовой терапии для улучшения контроля гликемии, когда соблюдение диеты и режима физических нагрузок не позволяет достичь адекватного гликемического контроля.
- в качестве дополнения к диете и режиму физических нагрузок для улучшения контроля гликемии у пациентов, не достигших адекватного гликемического контроля на фоне монотерапии метформином или ситаглиптином, либо у пациентов, уже принимающих комбинацию монопрепаратов метформина и ситаглиптина.
- в комбинации с производными сульфонилмочевины (тройная комбинированная терапия: метформин + ситаглиптин + производное сульфонилмочевины) в качестве дополнения к диете и режиму физических нагрузок у пациентов, не достигших адекватного гликемического контроля на фоне терапии любыми двумя препаратами из указанных трех: метформин, ситаглиптин или производное сульфонилмочевины.
- в комбинации с агонистами гамма-рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (PPARγ) (т.е. тиазолидиндионами) в качестве дополнения к диете и

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.07.2025 № 16402
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

режиму физических нагрузок у пациентов, не достигших адекватного гликемического контроля на фоне терапии любыми двумя препаратами из указанных трех: метформин, ситаглиптин или агонист PPARγ.

- в комбинации с инсулином в качестве дополнения к диете и режиму физических нагрузок для улучшения контроля гликемии.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Режим дозирования препарата Форсиглекс Лонг должен подбираться индивидуально исходя из текущей терапии, эффективности и переносимости, но без превышения максимальной рекомендуемой суточной дозы метформина 2000 мг и ситаглиптина 100 мг.

Начальная доза препарата Форсиглекс Лонг должна быть выбрана исходя из текущего режима гипогликемической терапии пациента.

Препарат Форсиглекс Лонг в дозировке 1000 мг + 100 мг следует принимать по 1 таблетке 1 раз в сутки во время еды, желательно вечером.

Стартовая терапия

Пациентам с СД 2 и неадекватным гликемическим контролем на фоне соблюдения диеты и режима физических нагрузок рекомендуемая общая суточная начальная доза препарата Форсиглекс Лонг должна быть эквивалентна 1000 мг метформина и 100 мг ситаглиптина. У пациентов, принимающих препарат Форсиглекс Лонг в указанной выше дозировке и не достигших адекватного контроля гликемии, возможно постепенное (с целью уменьшения количества нежелательных реакций [НР] со стороны желудочно-кишечного тракта [ЖКТ], обусловленных действием метформина) увеличение дозы препарата вплоть до максимальной рекомендуемой суточной дозы метформина 2000 мг.

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

Рекомендуемая общая суточная начальная доза препарата Форсиглекс Лонг для пациентов, не достигших адекватного гликемического контроля на фоне монотерапии метформином, должна быть эквивалентна принимаемой дозе метформина и 100 мг ситаглиптина.

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

Рекомендуемая начальная доза препарата Форсиглекс Лонг для пациентов, не достигших адекватного гликемического контроля на фоне монотерапии ситаглиптином, должна быть эквивалентна 1000 мг метформина и 100 мг ситаглиптина. Доза метформина может быть изменена (оттитрована) для достижения адекватного гликемического контроля. Следует

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.07.2025 № 16402
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

учитывать, что для снижения количества НР со стороны ЖКТ, обусловленных действием метформина, дозу метформина необходимо увеличивать постепенно. Пациентам с нарушением функции почек, принимающим скорректированную ввиду данного заболевания дозу ситаглиптина в монотерапии, лечение препаратом Форсиглекс Лонг противопоказано.

Для пациентов, принимающих комбинированную терапию метформином и ситаглиптином

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

Для пациентов, не достигших адекватного гликемического контроля на фоне приема двух из трех перечисленных гипогликемических средств: метформина, ситаглиптина или производных сульфонилмочевины

Начальная доза препарата Форсиглекс Лонг должна быть эквивалентна суточной дозе ситаглиптина 100 мг. При определении стартовой дозы метформина следует учитывать уровень гликемического контроля и текущую (если пациент принимает метформин) дозу метформина. Также следует учитывать, что для снижения количества НР со стороны ЖКТ, обусловленных действием метформина, дозу метформина необходимо увеличивать постепенно. Пациентам, принимающим или начинающим принимать производное сульфонилмочевины, может потребоваться уменьшение дозы производного сульфонилмочевины для снижения риска развития сульфонил-индуцированной гипогликемии (см. раздел 4.4).

Для пациентов, не достигших адекватного гликемического контроля на фоне приема двух из трех перечисленных гипогликемических средств: метформина, ситаглиптина или агонистов PPARγ (тиазолидиндионы)

Начальная доза препарата Форсиглекс Лонг должна быть эквивалентна суточной дозе ситаглиптина 100 мг. При определении стартовой дозы метформина следует учитывать уровень гликемического контроля и текущую (если пациент принимает метформин) дозу метформина. Также следует учитывать, что для снижения количества НР со стороны ЖКТ, обусловленных действием метформина, дозу метформина необходимо увеличивать постепенно.

Для пациентов, не достигших адекватного гликемического контроля на фоне приема двух из трех перечисленных гипогликемических средств: метформина, ситаглиптина или инсулина

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.07.2025 № 16402
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Начальная доза препарата Форсиглекс Лонг должна быть эквивалентна суточной дозе ситаглиптина 100 мг. При определении стартовой дозы метформина следует учитывать уровень гликемического контроля и текущую (если пациент принимает метформин) дозу метформина. Также следует учитывать, что для снижения количества НР со стороны ЖКТ, обусловленных действием метформина, дозу метформина необходимо увеличивать постепенно. Пациентам, получающим или начинающим получать инсулинотерапию, может потребоваться уменьшение дозы инсулина для снижения риска развития инсулин-индуцированной гипогликемии (см. раздел 4.4).

Специальных исследований по оценке безопасности и эффективности терапии препаратом Форсиглекс Лонг у пациентов, ранее получавших лечение другими гипогликемическими средствами для приема внутрь и перешедших на терапию препаратом Форсиглекс Лонг, не проводилось. Любые изменения в терапии СД 2 должны проводиться с осторожностью и контролем соответствующих параметров с учетом возможных изменений гликемического контроля.

Все пациенты должны продолжать рекомендуемую диету с адекватным распределением углеводов в течение дня.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Необходимо оценить функцию почек перед началом терапии препаратом Форсиглекс Лонг, а также периодически проводить оценку после начала лечения препаратом.

Препарат Форсиглекс Лонг противопоказан пациентам с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ) < 30 мл/мин/1,73 м^2. Необходимо прекратить прием препарата Форсиглекс Лонг, если рСКФ пациента опустится ниже 30 мл/мин/1,73 м^2 (см. разделы 4.1 и 4.4).

Не рекомендуется начинать терапию препаратом Форсиглекс Лонг пациентам со значением рСКФ, находящимся между 30 и 45 мл/мин/1,73 м^2. У пациентов, принимающих препарат Форсиглекс Лонг, при дальнейшем снижении рСКФ менее 45 мл/мин/1,73 м^2 необходимо оценить соотношение польза/риск для продолжения терапии и уменьшить дозу ситаглиптина до 50 мг один раз в день (см. раздел 4.4).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.07.2025 № 16402
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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.

Пациенты с нарушением функции печени

Применение препарата Форсиглекс Лонг у пациентов с печеночной недостаточностью противопоказано.

Пациенты пожилого возраста

Препарат Форсиглекс Лонг следует применять с осторожностью у пожилых пациентов. Так как основным путем выведения метформина и ситаглиптина являются почки, риск развития связанного с метформином лактоацидоза с возрастом увеличивается.

Дети

Безопасность и эффективность метформина и ситаглиптина у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены.

Способ применения

Принимают внутрь.

Препарат Форсиглекс Лонг следует принимать 1 раз в сутки во время еды, желательно вечером. Доза препарата должна повышаться постепенно, чтобы уменьшить НР со стороны ЖКТ, обусловленные действием метформина. Кроме того, прием препарата Форсиглекс Лонг с пищей способствует повышению концентрации метформина в плазме крови. Для обеспечения пролонгированного высвобождения метформина перед проглатыванием таблетки ее не следует делить, разламывать, раздавливать или разжевывать. Имеются сообщения об обнаружении не полностью растворенных таблеток в каловых массах. Неизвестно, содержал ли данный материал действующие вещества. Пациента следует предупредить о необходимости сообщать лечащему врачу о случаях неоднократного

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.07.2025 № 16402
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

обнаружения таблеток в каловых массах. При получении таких сообщений лечащий врач должен оценить адекватность гликемического контроля пациента.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к метформину, ситаглиптину и к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Нарушение функции почек тяжелой степени (рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м^2) (см. раздел 4.4 [подраздел «Метформин», пункт «Лактоацидоз»]).
- Острые состояния, протекающие с риском развития нарушений функции почек, такие как:
  - дегидратация (повторная рвота, диарея), лихорадка, тяжелые инфекционные заболевания;
  - состояния гипоксии (шок, сепсис, инфекции почек, бронхолегочные заболевания);
  - применение менее чем за 48 часов до и в течение 48 часов после проведения рентгенологических исследований с внутрисосудистым введением йодсодержащих контрастных веществ (см. разделы 4.2 и 4.4).
- Диабетический кетоацидоз; диабетическая прекома, кома.
- Клинически выраженные проявления острых и хронических заболеваний, которые могут приводить к развитию тканевой гипоксии, такие как:
  - острая и хроническая сердечная недостаточность с нестабильными показателями гемодинамики, дыхательная недостаточность;
  - острый инфаркт миокарда.
- Печеночная недостаточность, нарушение функции печени.
- Хронический алкоголизм, острая алкогольная интоксикация.
- Беременность, период грудного вскармливания.
- Возраст до 18 лет (поскольку эффективность и безопасность применения препарата у детей и подростков до 18 лет не были подтверждены).
- Сахарный диабет 1 типа.
- Соблюдение гипокалорийной диеты (менее 1000 ккал/сут).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

У пожилых пациентов; с наличием панкреатита в анамнезе; при одновременном применении с дигоксином (см. раздел 4.5).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.07.2025 № 16402
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Препарат Форсиглекс Лонг не должен применяться у пациентов с сахарным диабетом 1 типа и диабетическим кетоацидозом.

Прекращение применения препарата при проведении исследований методом визуализации с использованием йодсодержащих контрастных препаратов

Необходимо прекратить прием препарата Форсиглекс Лонг во время или до проведения исследований методом визуализации с использованием йодсодержащих контрастных препаратов у пациентов со значением расчетной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ), находящимся между 30 и 60 мл/мин/1,73 м^2; у пациентов с заболеванием печени, алкоголизмом или сердечной недостаточностью в анамнезе; или у пациентов, которым назначено внутриартериальное введение йодсодержащих контрастных препаратов. Через 48 часов после проведения исследования методом визуализации необходимо провести повторную оценку рСКФ и возобновить прием препарата Форсиглекс Лонг, если результат оценки функции почек является приемлемым.

Панкреатит

Были получены сообщения о случаях развития острого панкреатита, включая геморрагический или некротический с летальным исходом и без него, у пациентов, принимающих ситаглиптин (см. раздел 4.8). Пациенты должны быть проинформированы о характерных симптомах острого панкреатита: стойкие, сильные боли в животе. Клинические проявления панкреатита исчезали после прекращения приема ситаглиптина. В случае подозрения на панкреатит необходимо прекратить прием препарата Форсиглекс Лонг и других потенциально опасных лекарственных препаратов.

Мониторинг функции почек

Метформин и ситаглиптин выводятся преимущественно почками. Риск накопления метформина и развития лактоацидоза возрастает пропорционально степени нарушения функции почек. Препарат Форсиглекс Лонг противопоказан в случае выраженного нарушения функции почек пациентам с рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м^2 (см. разделы 4.1, 4.2 и раздел 4.4 [подраздел «Метформин», пункт «Лактоацидоз»]). Перед началом терапии препаратом Форсиглекс Лонг, а также не реже одного раза в год после начала лечения, следует оценить функцию почек с помощью надлежащих анализов. У пациентов с риском развития почечной дисфункции контроль функции почек следует проводить чаще, а при выявлении симптомов дисфункции почек прием препарата Форсиглекс Лонг следует прекратить.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.07.2025 № 16402
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Развитие гипогликемии при одновременном применении с производными сульфонилмочевины или инсулином

Как и в случае приема других гипогликемических средств, гипогликемия наблюдалась при одновременном применении метформина и ситаглиптина в комбинации с инсулином или производными сульфонилмочевины (см. раздел 4.8). Для снижения риска развития гипогликемии, индуцированной приемом производных сульфонилмочевины или инсулина, возможно снижение дозы производного сульфонилмочевины или инсулина (см. раздел 4.2).

Метформин

Лактоацидоз

Лактоацидоз – редкое, но серьезное метаболическое осложнение, которое может развиться вследствие накопления метформина во время лечения препаратом Форсиглекс Лонг, и в случае его возникновения летальность достигает приблизительно 50 %. Развитие лактоацидоза может также происходить на фоне некоторых патофизиологических заболеваний, в частности, сахарного диабета или любого другого патологического состояния, сопровождающегося выраженной гипоперфузией и гипоксемией тканей и органов. Для лактоацидоза характерны повышенная концентрация лактата в крови (> 5 ммоль/л), сниженное значение pH крови, электролитные нарушения с нарастанием анионного интервала, увеличение соотношения лактат/пируват. Если причиной развития лактоацидоза является метформин, значение его концентрации в плазме обычно составляет > 5 мкг/мл.

По имеющимся данным частота развития лактоацидоза при терапии метформином является очень низкой (примерно 0,03 случая на 1000 пациенто-лет, с частотой летальных исходов около 0,015 случаев на 1000 пациенто-лет). За 20000 пациенто-лет терапии метформином в рамках клинических исследований не было зарегистрировано ни одного случая развития лактоацидоза. Известные случаи были выявлены преимущественно у пациентов с сахарным диабетом с выраженной почечной недостаточностью, включая выраженную патологию почек и гипоперфузию почек, часто в сочетании с сопутствующими множественными соматическими/хирургическими заболеваниями и полипрагмазией (см. раздел 4.2. «Рекомендации для пациентов с нарушением функции почек»). Риск развития лактоацидоза значительно повышен у пациентов с застойной сердечной недостаточностью, требующей медикаментозной коррекции, в особенности при нестабильной или острой застойной сердечной недостаточности с риском развития гипоперфузии и гипоксемии. Риск развития лактоацидоза возрастает пропорционально степени нарушения функции почек и возрасту пациента, поэтому регулярный мониторинг почечной функции у пациентов, принимающих метформин, а также применение минимальной эффективной дозы метформина помогают в

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.07.2025 № 16402
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

значительной мере снизить риск развития лактоацидоза. В частности, тщательный мониторинг почечной функции необходим при лечении пожилых пациентов. Кроме того, при любом состоянии, сопровождающемся развитием гипоксемии, дегидратации или сепсиса, прием метформина следует немедленно прекратить. Поскольку при нарушенной функции печени выведение лактата значительно снижается, как правило, следует избегать назначения метформина пациентам с клиническими или лабораторными признаками заболевания печени. Пациента необходимо предупредить, что во время терапии метформином следует ограничить прием алкоголя (однократный или постоянный), поскольку алкоголь потенцирует влияние метформина на метаболизм лактата. Кроме того, следует временно прекратить терапию метформином на период проведения внутрисосудистых рентгеноконтрастных исследований и хирургических вмешательств.

Начало лактоацидоза часто трудно выявить, и оно сопровождается только неспецифичными симптомами, такими как недомогание, миалгии, респираторный дистресс-синдром, повышенная сонливость и неспецифичные абдоминальные симптомы. С усугублением течения лактоацидоза к вышеупомянутым симптомам могут присоединиться гипотермия, артериальная гипотензия и резистентная брадиаритмия. Врач и пациент должны знать о серьезности этих симптомов, и пациенту следует незамедлительно проинформировать врача об их появлении. Терапию метформином следует прекратить до прояснения ситуации. Рекомендуется определять плазменные концентрации электролитов, кетонов, глюкозы крови, а также (по показаниям) значение pH крови, концентрацию лактата, концентрацию метформина в крови. На начальных этапах лечения появление симптомов со стороны ЖКТ связано с приемом метформина, в то время как после стабилизации состояния пациента на любой дозе метформина появление симптомов со стороны ЖКТ маловероятно. Позднее проявление таких симптомов может свидетельствовать о развивающемся лактоацидозе или другом серьезном заболевании.

Если на фоне лечения метформином концентрация лактата натощак в плазме венозной крови превышает верхнюю границу нормы, оставаясь не выше 5 ммоль/л, это не патогномонично для развивающегося лактоацидоза и может быть обусловлено такими состояниями, как плохо контролируемый сахарный диабет или ожирение, либо чрезмерной физической нагрузкой, либо технической погрешностью измерения.

У любого пациента с сахарным диабетом и метаболическим ацидозом при отсутствии симптомов кетоацидоза (кетонурии и кетонемии) существует риск развития лактоацидоза. Лактоацидоз – состояние, требующее оказания неотложной помощи в условиях медицинского учреждения. У пациента с лактоацидозом, принимающего метформин, следует немедленно прекратить терапию препаратом и безотлагательно провести

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.07.2025 № 16402
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

необходимые мероприятия поддерживающей терапии. Поскольку метформин диализируется со скоростью до 170 мл/мин в условиях хорошей гемодинамики, для коррекции ацидоза и выведения накопившегося метформина рекомендуется немедленное проведение гемодиализа. Перечисленные мероприятия часто приводят к быстрому исчезновению всех симптомов лактоацидоза и восстановлению состояния пациента (см. раздел 4.3).

Гипогликемия

В обычных условиях при монотерапии метформином гипогликемия не развивается, однако ее развитие возможно на фоне голодания, после значительной физической нагрузки без последующей компенсации израсходованных калорий или при одновременном приеме других гипогликемических препаратов (таких как производные сульфонилмочевины и инсулина) или алкоголя. Особенно риску развития гипогликемии подвержены пожилые, ослабленные или истощенные пациенты, пациенты с надпочечниковой или гипофизарной недостаточностью или пациенты, злоупотребляющие алкоголем. Гипогликемию трудно определить у пожилых пациентов и пациентов, принимающих бета-адреноблокаторы.

Сопутствующая терапия

Сопутствующую фармакотерапию, которая может приводить к выраженным гемодинамическим изменениям или оказывать влияние на функцию почек и распределение метформина, например катионные препараты, выводящиеся из организма путем почечной канальцевой секреции, следует назначать с осторожностью (см. раздел 4.5 [подраздел «Метформин»]).

Радиологические исследования с внутрисосудистым введением йодсодержащих контрастных препаратов (например, внутривенная урограмма, внутривенная холангиография, ангиография, компьютерная томография с внутривенным введением контрастирующих веществ)

Внутрисосудистое введение йодсодержащих контрастных веществ может вызвать острое нарушение функции почек и связано с развитием лактоацидоза у пациентов, принимавших метформин (см. раздел 4.3). Поэтому пациенты с рСКФ от ≥ 30 до < 60 мл/мин/1,73 м^2, пациенты с нарушением функции печени, алкоголизмом или сердечной недостаточностью в анамнезе или пациенты, которым назначено внутриартериальное введение йодсодержащих контрастных препаратов должны временно прекратить прием препарата Форсиглекс Лонг не менее чем за 48 часов до и в течение 48 часов после исследования. Возобновление терапии допустимо только после подтверждения приемлемой функции почек (см. раздел 4.2).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.07.2025 № 16402
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Гипоксические состояния

Сосудистый коллапс (шок) любой этиологии, острая застойная сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда и другие состояния, сопровождающиеся развитием гипоксемии, связаны с развитием лактоацидоза и могут вызывать преренальную азотемию. Если перечисленные состояния развиваются у пациента на фоне терапии препаратом Форсиглекс Лонг, прием препарата следует немедленно прекратить.

Хирургические вмешательства

Применение препарата Форсиглекс Лонг следует прекратить на время проведения любого хирургического вмешательства (за исключением незначительных манипуляций, не требующих ограничений питьевого режима и голода) и вплоть до возобновления обычного режима приема пищи, при условии подтверждения приемлемой функции почек (см. раздел 4.2).

Употребление алкоголя

Алкоголь потенцирует влияние метформина на метаболизм лактата. Пациента следует предупредить об опасности злоупотребления алкоголем (однократного или многократного потребления) в период лечения препаратом Форсиглекс Лонг.

Нарушение функции печени

Поскольку известны случаи развития лактоацидоза у пациентов с нарушенной функцией печени, не рекомендуется применение препарата Форсиглекс Лонг пациентам с клиническими или лабораторными признаками заболевания печени.

Концентрация цианокобаламина (витамина B_{12}) в плазме крови

В контролируемых клинических исследованиях метформина продолжительностью 29 недель наблюдалось снижение нормальной концентрации цианокобаламина (витамина B_{12}) в сыворотке крови до субнормальных значений без клинических проявлений приблизительно у 7 % пациентов. Подобное снижение, возможно обусловленное избирательным нарушением всасывания витамина B_{12} (а именно нарушением формирования комплекса с внутренним фактором Касла, так называемого сложного внутреннего комплекса, необходимого для всасывания витамина B_{12}), очень редко сопровождается развитием анемии и легко корректируется отменой метформина или дополнительным приемом витамина B_{12}. При терапии препаратом Форсиглекс Лонг рекомендуется ежегодно проводить проверку гематологических параметров крови, и любые возникшие отклонения должны быть адекватно изучены и скорректированы.

Пациентам, предрасположенным к развитию дефицита витамина B_{12} (вследствие сниженного потребления или всасывания витамина B_{12} или кальция), рекомендуется определять плазменную концентрацию витамина B_{12} с интервалами в 2–3 года.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.07.2025 № 16402
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Ситаглиптин

Развитие гипогликемии при одновременном применении с производными сульфонилмочевины или инсулином

В клинических исследованиях ситаглиптина как в монотерапии, так и в комбинации с препаратами, не приводящими к развитию гипогликемии (т.е. метформином или агонистами PPARγ − тиазолидиндионами), частота развития гипогликемии у пациентов, принимавших ситаглиптин, была близкой к частоте у пациентов, принимавших плацебо. Как и в случае приема других гипогликемических средств, гипогликемия наблюдалась при одновременном применении ситаглиптина в комбинации с инсулином или производными сульфонилмочевины (см. раздел 4.8). Для снижения риска развития гипогликемии, индуцированной приемом производных сульфонилмочевины или инсулина, возможно снижение дозы производного сульфонилмочевины или инсулина (см. раздел 4.2).

Реакции гиперчувствительности

В ходе пострегистрационного мониторинга применения ситаглиптина, входящего в состав препарата Форсиглекс Лонг, были получены сообщения о серьезных реакциях гиперчувствительности. Данные реакции включали анафилаксию, ангионевротический отек, эксфолиативные кожные заболевания, включая синдром Стивенса-Джонсона. Поскольку эти данные получены добровольно от популяции неопределенного размера, как правило, невозможно достоверно определить частоту и причинно-следственную связь данных НР с терапией. Указанные реакции возникали в течение первых 3 месяцев после начала терапии ситаглиптином, некоторые наблюдались после приема первой дозы препарата. Если появилось подозрение на развитие реакции гиперчувствительности, следует прекратить прием препарата Форсиглекс Лонг, оценить другие возможные причины развития НР и назначить другую гипогликемическую терапию (см. раздел 4.1 и раздел 4.8 [подраздел «Пострегистрационные наблюдения»]).

Буллезный пемфигоид

Были получены сообщения о пострегистрационных случаях возникновения буллезного пемфигоида при применении дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) ингибиторов, потребовавших госпитализации. В зарегистрированных случаях пациенты, как правило, выздоравливали с помощью местной либо системной иммуносупрессивной терапии и при отмене ингибитора ДПП-4. Следует проинформировать пациентов о необходимости сообщать о появлении волдырей или изъязвлений в ходе лечения препаратом Форсиглекс Лонг. В случае подозрения на буллезный пемфигоид необходимо прекратить прием препарата Форсиглекс Лонг и обратиться к дерматологу для диагностики и соответствующего лечения.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.07.2025 № 16402
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Изменение клинического статуса у пациентов с прежде адекватно контролируемым СД 2

При появлении лабораторных отклонений или клинических симптомов заболевания (в особенности любого не поддающегося четкой идентификации состояния) у пациента с прежде адекватно контролируемым СД 2 на фоне терапии препаратом Форсиглекс Лонг следует незамедлительно удостовериться в отсутствии признаков кетоацидоза или лактоацидоза. Оценка состояния пациента должна включать анализы плазмы крови на электролиты и кетоны, концентрацию глюкозы в крови, а также (по показаниям) значение pH крови, концентрации лактата, пирувата и метформина. При развитии ацидоза любой этиологии прием препарата Форсиглекс Лонг должен быть немедленно отменен, и должны быть приняты соответствующие меры по коррекции ацидоза.

Ухудшение гликемического контроля

В ситуациях физиологического стресса (гипертермия, травма, инфекция или хирургическое вмешательство) у пациента с ранее удовлетворительным гликемическим контролем возможна временная потеря контроля гликемии. В такие периоды допустима временная замена препарата Форсиглекс Лонг на инсулинотерапию, а после разрешения острой ситуации пациент может возобновить прежнее лечение.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Метформин и ситаглиптин

Одновременный многократный прием метформина (по 1000 мг 2 раза в сутки) и ситаглиптина (по 50 мг 2 раза в сутки) у пациентов с СД 2 не сопровождался значимыми изменениями фармакокинетических параметров метформина или ситаглиптина.

Исследования влияния межлекарственного взаимодействия на фармакокинетические параметры препарата Форсиглекс Лонг не проводились, однако имеется достаточное количество подобных исследований по каждому из действующих веществ препарата, метформину и ситаглиптину.

Алкоголь

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

Йодсодержащие рентгеноконтрастные средства

Прием препарата Форсиглекс Лонг должен быть прекращен до или во время процедуры визуализации и не должен быть возобновлен в течение как минимум 48 ч после

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.07.2025 № 16402
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

исследования и до того, как функция почек была повторно оценена и признана стабильной (см. разделы 4.3 и 4.4).

Метформин

Глибенкламид

В исследовании межлекарственного взаимодействия однократных доз метформина и глибенкламида у пациентов с СД 2 не наблюдалось каких-либо изменений фармакокинетических и фармакодинамических параметров метформина. Снижение значений AUC и C_{max} глибенкламида было высоковариабельным. Недостаточная информация (однократный прием) и несоответствие концентрации в крови глибенкламида наблюдаемым фармакодинамическим эффектам ставят под вопрос клиническую значимость этого взаимодействия.

Фуросемид

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

Нифедипин

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

Препараты, снижающие клиренс метформина

Одновременное применение препаратов, которые влияют на общие почечные канальцевые транспортные системы, участвующие в выведении метформина почками (например, транспортеров-2 органических катионов [OCT2]/ингибиторов выведения лекарственных препаратов и токсинов [MATE], таких как ранолазин, вандетаниб, долутегравир и циметидин) может увеличить системную экспозицию метформина и не исключает

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.07.2025 № 16402
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

увеличение риска развития лактоацидоза. Следует учитывать соотношение польза/риск при одновременном применении 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 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, олапарид) могут снизить гипогликемическое действие метформина.

Другие

Некоторые препараты обладают гипергликемическим потенциалом и могут снижать гликемический контроль. Гипогликемическое действие могут снижать: глюкагон, тиазидные и другие диуретики, глюкокортикостероиды, фенотиазины, препараты щитовидной железы, эстрогены, пероральные контрацептивы, фенитоин, никотиновая кислота, симпатомиметики, блокаторы «медленных» кальциевых каналов и левотироксин натрия и изониазид. При назначении перечисленных препаратов пациенту, получающему терапию препаратом Форсиглекс Лонг, рекомендуется тщательное наблюдение за параметрами гликемического контроля.

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

Метформин незначительно связывается с белками плазмы, поэтому межлекарственные взаимодействия метформина с препаратами, активно связывающимися с белками плазмы (салицилатами, сульфаниламидами, хлорамфениколом и пробенецидом), маловероятны в сравнении с производными сульфонилмочевины, которые также активно связываются с белками плазмы.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.07.2025 № 16402
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Ситаглиптин

По данным исследования по изучению взаимодействия с другими лекарственными средствами ситаглиптин не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетику следующих препаратов: метформина, росиглитазона, глибенкламида, симвастатина, варфарина, пероральных контрацептивов. На основании этих данных можно полагать, что ситаглиптин не ингибирует изоферменты системы цитохрома P450 (CYP) 3A4, 2C8 или 2C9. Данные *in vitro* свидетельствуют, что ситаглиптин также не подавляет изоферменты CYP2D6, 1A2, 2C19 или 2B6 и не индуцирует изофермент CYP3A4.

По данным популяционного фармакокинетического анализа у пациентов с СД 2 сопутствующая терапия не оказывала клинически значимого влияния на фармакокинетику ситаглиптина. В исследовании оценивали ряд препаратов, наиболее часто применяемых пациентами с СД 2, в том числе гипохолестеринемические препараты (например, статины, фибраты, эзетимиб), антиагреганты (например, клопидогрел), гипотензивные препараты (например, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензина II, бета-адреноблокаторы, блокаторы «медленных» кальциевых каналов, гидрохлоротиазид), анальгетики и нестероидные противовоспалительные препараты (например, напроксен, диклофенак, целекоксиб), антидепрессанты (например, бупропион, флуоксетин, сертралин), антигистаминные (например, цетиризин), ингибиторы протонной помпы (например, омепразол, лансопразол) и препараты для лечения эректильной дисфункции (например, силденафил).

Отмечалось незначительное увеличение значения площади под кривой «концентрация-время» (AUC) (на 11 %), а также значения средней максимальной концентрации в плазме крови (C_{max}) (на 18 %) дигоксина при одновременном применении с ситаглиптином. Это увеличение не считалось клинически значимым. При одновременном применении дигоксина и ситаглиптина рекомендуется наблюдение за пациентом.

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Клинических данных о применении комбинации метформина и ситаглиптина в период беременности нет. Исследования на животных при применении ситаглиптина в высоких

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.07.2025 № 16402
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

дозах показали его эмбрио- и фетотоксическое действие. Применение препарата в период 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 НР у ребенка, применение препарата в период грудного вскармливания противопоказано.

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

Не проводилось исследований по изучению влияния комбинации метформина и ситаглиптина на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Тем не менее, следует учитывать случаи развития головокружения и сонливости, отмечавшиеся на фоне применения ситаглиптина.

Кроме того, пациенты должны знать о риске развития гипогликемии при одновременном применении препарата Форсиглекс Лонг с производными сульфонилмочевины или инсулином.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

В плацебо-контролируемых клинических исследованиях комбинированная терапия метформином и ситаглиптином в основном хорошо переносилась пациентами с СД 2. В целом частота НР на фоне комбинированной терапии метформином и ситаглиптином была сравнимой с частотой при приеме метформина в комбинации с плацебо.

Резюме нежелательных реакций

Комбинированная терапия метформином и ситаглиптином

Стартовая терапия

В 24-недельном плацебо-контролируемом факториальном исследовании стартовой терапии в группе пациентов, принимавших ситаглиптин в дозе 50 мг 2 раза в сутки в комбинации с метформином в дозе 500 или 1000 мг 2 раза в сутки, наблюдались следующие связанные с

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.07.2025 № 16402
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

приемом препарата НР с частотой ≥ 1 % и чаще по сравнению с группами монотерапии метформином в дозе 500 или 1000 мг 2 раза в сутки или ситаглиптином в дозе 100 мг 1 раз в сутки, или плацебо: диарея – 3,5 % (3,3, 0,0 и 1,1 % в группах монотерапии метформином, ситаглиптином и группе плацебо соответственно), тошнота – 1,6 % (2,5, 0,0 и 0,6 %), диспепсия – 1,3 % (1,1, 0,0 и 0,0 %), метеоризм – 1,3 % (0,5, 0,0 и 0,0 %), рвота – 1,1 % (0,3, 0,0 и 0,0 %), головная боль – 1,3 % (1,1, 0,6 и 0,0 %) и гипогликемия – 1,1 % (0,5, 0,6 и 0,0 %).

Добавление ситаглиптина к текущей терапии метформином

В 24-недельном плацебо-контролируемом исследовании ситаглиптин добавляли к проводимой терапии метформином: 464 пациента принимали метформин с добавлением ситаглиптина в дозе 100 мг 1 раз в сутки, а 237 пациентов принимали плацебо и метформин. Единственной НР, связанной с приемом препарата, в группе лечения ситаглиптином и метформином, наблюдавшейся с частотой ≥ 1 % и превышающей таковую в группе плацебо, была тошнота (1,1 % в группе комбинированной терапии метформином и ситаглиптином, 0,4 % группе плацебо с метформином).

Гипогликемия и НР со стороны ЖКТ

В плацебо-контролируемых исследованиях комбинированной терапии метформином и ситаглиптином частота развития гипогликемии (независимо от причинно-следственной связи) у пациентов, получавших комбинацию метформина и ситаглиптина, была сопоставимой с частотой в группе пациентов, принимавших метформин в комбинации с плацебо. В исследовании стартовой терапии метформином и ситаглиптином частота развития гипогликемии составила 1,6 % в группе комбинированной терапии метформином и ситаглиптином и 0,8 % в группе терапии метформином. В исследовании терапии метформином с добавлением ситаглиптина частота развития гипогликемии составила 1,3 % в группе комбинированной терапии метформином и ситаглиптином и 2,1 % в группе терапии метформином. В исследовании стартовой терапии метформином и ситаглиптином частота отслеживаемых НР со стороны ЖКТ (независимо от причинно-следственной связи) у пациентов, получавших комбинацию метформина и ситаглиптина , была сопоставимой с частотой в группе пациентов, принимавших метформин с плацебо: диарея (7,5 % в группе комбинированной терапии метформином и ситаглиптином , 7,7 % в группе метформина), тошнота (4,8 и 5,5 %), рвота (2,1 и 0,5 %), боль в животе (3,0 % и 3,8 %). В исследовании терапии метформином с добавлением ситаглиптина частота отслеживаемых НР со стороны ЖКТ (независимо от причинно-следственной связи) у пациентов, получавших комбинацию метформина и ситаглиптина , была сопоставимой с частотой в группе пациентов, принимавших метформин с плацебо: диарея (2,4 % в группе комбинированной терапии

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.07.2025 № 16402
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

метформином и ситаглиптином, 2,5 % в группе метформина), тошнота (1,3 и 0,8 %), рвота (1,1 и 0,8 %), боль в животе (2,2 и 3,8 %).

Во всех исследованиях НР в виде гипогликемии регистрировались на основании всех сообщений о клинически выраженных симптомах гипогликемии. Дополнительное измерение концентрации глюкозы в крови не требовалось.

Комбинированная терапия метформином, ситаглиптином и производным сульфонилмочевины

В 24-недельном плацебо-контролируемом исследовании при добавлении ситаглиптина в суточной дозе 100 мг к текущей комбинированной терапии глимепиридом в суточной дозе ≥ 4 мг и метформином в суточной дозе ≥ 1500 мг наблюдались следующие связанные с приемом препаратов НР с частотой ≥ 1 % в группе лечения ситаглиптином и чаще, чем в группе плацебо: гипогликемия (13,8 % в группе ситаглиптина и 0,9 % группе плацебо) и запор (1,7 и 0,0 %).

Комбинированная терапия метформином, ситаглиптином и агонистом PPARγ

В плацебо-контролируемом исследовании при добавлении ситаглиптина в суточной дозе 100 мг к текущей комбинированной терапии росиглитазоном и метформином на 18 неделе лечения следующие связанные с приемом препаратов НР наблюдались с частотой ≥ 1 % в группе лечения ситаглиптином и чаще, чем в группе плацебо: головная боль (2,4 % в группе ситаглиптина, 0,0 % в группе плацебо), диарея (1,8 и 1,1 %), тошнота (1,2 и 1,1 %), гипогликемия (1,2 и 0,0 %), рвота (1,2 и 0,0 %). На 54 неделе терапии следующие связанные с приемом препаратов НР наблюдались с частотой ≥ 1 % в группе лечения ситаглиптином и чаще, чем в группе плацебо: головная боль (2,4 и 0,0 % соответственно), гипогликемия (2,4 и 0,0 %), инфекции верхних дыхательных путей (1,8 и 0,0 % соответственно), тошнота (1,2 и 1,1 % соответственно), кашель (1,2 и 0,0 % соответственно), грибковые инфекции кожи (1,2 и 0,0 % соответственно), периферические отеки (1,2 и 0,0 % соответственно), рвота (1,2 и 0,0 % соответственно).

Комбинированная терапия метформином, ситаглиптином и инсулином

В 24-недельном плацебо-контролируемом исследовании при добавлении ситаглиптина в суточной дозе 100 мг к текущей комбинированной терапии метформином в суточной дозе ≥ 1500 мг и инсулином в постоянной дозе единственной НР, связанной с приемом препаратов и наблюдавшейся с частотой ≥1 % в группе лечения с ситаглиптином и чаще, чем в группе плацебо, была гипогликемия (10,9 % в группе ситаглиптина, 5,2 % в группе плацебо). В другом 24-недельном исследовании, в котором пациенты получали ситаглиптин в качестве дополнительной терапии в период проводимой интенсификации терапии инсулином (с метформином или без него), единственной НР, связанной с приемом

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.07.2025 № 16402
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

препаратов и наблюдавшейся с частотой ≥ 1 % в группе терапии метформином и ситаглиптином и чаще, чем в группе плацебо и метформина, была рвота (1,1 % в группе терапии метформином и ситаглиптином , 0,4 % в группе плацебо и метформина).

Панкреатит

По данным обобщенного анализа результатов 19 двойных слепых рандомизированных клинических исследований, в который были включены данные пациентов, получавших ситаглиптин в суточной дозе 100 мг или соответствующий препарат контроля (активный или плацебо), частота развития случаев неподтвержденного острого панкреатита составила 0,1 случай на 100 пациенто-лет лечения в каждой группе (см. разделы 4.8 [подраздел «Влияние на сердечно-сосудистую систему (исследование по безопасности TECOS)»] и 4.4 [подраздел «Панкреатит»]).

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

Нежелательные реакции, обусловленные приемом метформина с пролонгированным высвобождением

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

Нежелательные реакции, обусловленные приемом ситаглиптина

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

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

Клиническое исследование по оценке влияния ситаглиптина на сердечно-сосудистую систему (TECOS) включало 7332 пациента с СД 2, получавших ситаглиптин в суточной дозе 100 мг (или 50 мг в сутки, если исходно рСКФ составляла ≥ 30 и < 50 мл/мин/1,73 м^2), и 7339 пациентов, получавших плацебо, среди пациентов, получивших хотя бы одну дозу препарата. Исследуемый препарат (ситаглиптин или плацебо) назначался в дополнение к базисному лечению, направленному на контроль сердечно-сосудистых факторов риска и достижение целевого уровня гликированного гемоглобина (HbA1c), согласно локальным стандартам ведения пациентов. В исследование были включены 2004 пациента в возрасте ≥ 75 лет, 970 субъектов из которых получали ситаглиптин, 1034 пациентов − плацебо. В целом частота развития серьезных НР в группе пациентов, получавших ситаглиптин, была сопоставимой с частотой НР в группе плацебо. При оценке предопределенных осложнений,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.07.2025 № 16402
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

обусловленных сахарным диабетом, между группами была выявлена сопоставимая частота развития инфекций (18,4 % в группе терапии ситаглиптином, 17,7 % в группе плацебо) и почечной недостаточности (1,4 % в группе терапии ситаглиптином и 1,5 % в группе плацебо). Профиль НР у пациентов в возрасте ≥ 75 лет в целом был сопоставим с профилем общей популяции.

В популяции пациентов «intention to treat» (пациенты, которые приняли хотя бы одну дозу исследуемого препарата), которые исходно получали инсулин и/или препарат сульфонилмочевины, частота развития выраженной гипогликемии в группе терапии ситаглиптином составила 2,7 %, в группе плацебо − 2,5 %. У пациентов, исходно не получавших инсулин и/или производное сульфонилмочевины, частота развития выраженной гипогликемии в группе терапии ситаглиптином составила 1,0 %, в группе плацебо − 0,7 %. Частота развития случаев подтвержденного панкреатита у пациентов, получавших терапию ситаглиптином, составила 0,3 %, в группе плацебо − 0,2 %. Частота развития случаев подтвержденных злокачественных новообразований у пациентов, получавших терапию ситаглиптином, составила 3,7 %, в группе плацебо − 4,0 %.

Пострегистрационные наблюдения

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

К ним относятся реакции гиперчувствительности, в том числе анафилаксия, ангионевротический отек, кожная сыпь, крапивница, кожный васкулит и эксфолиативные кожные заболевания, включая синдром Стивенса-Джонсона (см. раздел 4.3 и раздел 4.4 [подраздел «Ситаглиптин», пункт «Реакции гиперчувствительности»]), острый панкреатит, включая геморрагическую и некротическую формы с летальным исходом и без него (см. раздел 4.4 [подраздел «Панкреатит»]), ухудшение функции почек, включая острую почечную недостаточность (иногда требуется диализ), буллезный пемфигоид (см. раздел 4.4 [подраздел «Буллезный пемфигоид»]), инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, запор, рвота, головная боль, артралгия, миалгия, боль в конечностях, боль в спине, кожный зуд.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.07.2025 № 16402
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Изменения лабораторных показателей

Метформин

В контролируемых клинических исследованиях метформина продолжительностью 29 недель наблюдалось снижение нормальной концентрации цианокобаламина (витамина B_{12}) в сыворотке крови до субнормальных значений без клинических проявлений приблизительно у 7 % пациентов. Подобное снижение, вероятно обусловленное избирательным нарушением всасывания витамина B_{12} (а именно нарушением формирования комплекса с внутренним фактором Касла, так называемого сложного внутреннего комплекса, необходимого для всасывания витамина B_{12}), очень редко сопровождается развитием анемии и легко корректируется отменой метформина или дополнительным приемом витамина B_{12} (см. раздел 4.4 [подраздел «Метформин»]).

Ситаглиптин

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

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

https://www.roszdravnadzor.gov.ru

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.07.2025 № 16402
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

4.9. Передозировка

Метформин

Симптомы

Развитие лактоацидоза наблюдалось примерно в 32 % всех случаев передозировки метформина.

Лечение

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.

Ситаглиптин

Симптомы

В контролируемых клинических исследованиях с участием здоровых добровольцев однократный прием ситаглиптина в дозе до 800 мг в целом хорошо переносился. В одном из исследований при приеме ситаглиптина в дозе 800 мг наблюдались минимальные изменения (увеличение) интервала QTc, которые не считались клинически значимыми. Дозы выше 800 мг в сутки в клинических исследованиях не изучались. В многодозовых клинических исследованиях I фазы ситаглиптина не наблюдалось каких-либо дозозависимых НР при приеме ситаглиптина в дозе до 600 мг в сутки в течение 10 дней и при приеме ситаглиптина в дозе до 400 мг в сутки в течение 28 дней.

Лечение

В случае передозировки необходимо следовать стандартным рекомендациям, таким как удаление невсосавшегося препарата из желудочно-кишечного тракта, наблюдение за показателями жизнедеятельности, включая ЭКГ, и при необходимости назначение симптоматической терапии.

Ситаглиптин умеренно диализируется. По данным клинических исследований в течение 3–4-часового сеанса диализа выводилось приблизительно 13,5 % дозы. В случае клинической необходимости может быть назначен пролонгированный гемодиализ. Данных об эффективности перитонеального диализа ситаглиптина нет.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: гипогликемическое средство для перорального применения комбинированное (бигуанид + дипептидилпептидазы-4-ингибитор).

Код АТХ: A10BD07

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.07.2025 № 16402
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Механизм действия

Препарат Форсиглекс Лонг представляет собой комбинацию двух гипогликемических средств – метформина, представителя класса бигуанидов, и ситаглиптина, ингибитора фермента ДПП-4, – с взаимодополняющим (комплементарным) механизмом действия, предназначенным для улучшения контроля гликемии у пациентов с СД 2.

Препарат Форсиглекс Лонг содержит метформин с пролонгированным высвобождением и ситаглиптин.

Метформин

Метформин является гипогликемическим средством, повышающим толерантность к глюкозе у пациентов с СД 2, снижая базальную и постпрандиальную концентрацию глюкозы в плазме крови. Фармакологические механизмы действия метформина отличаются от таковых для пероральных гипогликемических препаратов других классов. Метформин снижает синтез глюкозы в печени, снижает всасывание глюкозы в кишечнике и повышает чувствительность к инсулину путем усиления периферического захвата и утилизации глюкозы. В отличие от производных сульфонилмочевины, метформин не вызывает гипогликемию ни у пациентов с СД 2, ни у здоровых людей (за исключением некоторых обстоятельств, см. раздел 4.4 [подраздел «Метформин»]) и не вызывает гиперинсулинемию. Во время лечения метформином секреция инсулина не меняется, при этом концентрация инсулина натощак и суточное значение концентрации инсулина в плазме крови обычно могут снижаться.

Ситаглиптин

Ситаглиптин является активным при пероральном приеме, сильным, высокоселективным ингибитором фермента ДПП-4, предназначенным для лечения СД 2. Фармакологические эффекты препаратов класса ингибиторы ДПП-4 обусловлены активацией инкретинов. Ингибируя фермент 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 (глюконеогенез). Этот механизм действия отличается от механизма действия производных сульфонилмочевины, которые стимулируют секрецию инсулина, в том числе и при низких концентрациях глюкозы крови, что может привести к развитию сульфонил-индуцированной гипогликемии не только у пациентов с СД 2, но и у

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.07.2025 № 16402
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

здоровых людей. Являясь мощным и высокоселективным 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 PPARγ, ингибиторов альфа-глюкозидазы и аналогов амилина.

Фармакодинамические эффекты

Ситаглиптин

У пациентов с СД 2 пероральный прием одной дозы ситаглиптина приводит к подавлению активности фермента ДПП-4 на 24 ч, что сопровождается двух-трехкратным увеличением концентрации циркулирующих активных гормонов ГПП-1 и ГИП, увеличением концентраций инсулина и С-пептида в плазме крови, снижением концентрации глюкагона и концентрации глюкозы натощак, а также уменьшением амплитуды колебаний концентрации глюкозы после пероральной нагрузки глюкозой или после приема пищи.

В клинических исследованиях III фазы длительностью 18 и 24 недели лечение ситаглиптином в дозе 100 мг в сутки у пациентов с СД 2 значительно улучшало функцию бета-клеток поджелудочной железы, о чем свидетельствовали соответствующие изменения нескольких маркеров, таких как HOMA-β (оценка функциональной активности β-клеток поджелудочной железы), отношение проинсулин/инсулин и оценка реакции бета-клеток поджелудочной железы по данным результатов глюкозотолерантного теста. По данным клинических исследований II фазы эффективность гликемического контроля при приеме ситаглиптина в дозе 50 мг 2 раза в сутки была сопоставимой с эффективностью при приеме ситаглиптина в дозе 100 мг 1 раз в сутки.

В рандомизированном плацебо-контролируемом, двойном слепом, четырехпериодном перекрестном двухдневном исследовании с участием взрослых здоровых добровольцев изучали влияние комбинации метформина и ситаглиптина по сравнению с монотерапией метформином либо монотерапией ситаглиптином, либо плацебо на изменение плазменных концентраций активного и общего гормона ГПП-1 и глюкозы после приема пищи. Средневзвешенное значение нарастающей концентрации активного гормона ГПП-1 в течение 4 ч после приема пищи увеличилось примерно в 2 раза после приема только метформина или только ситаглиптина в сравнении с плацебо. Одновременное применение метформина и ситаглиптина обеспечивало суммирование эффекта приблизительно с 4-кратным увеличением концентрации активного гормона ГПП-1 по сравнению с плацебо. Прием только ситаглиптина сопровождался увеличением концентрации только активного гормона ГПП-1 вследствие ингибирования фермента ДПП-4, в то время как прием только

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.07.2025 № 16402
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

метформина сопровождался симметричным увеличением концентрации активного и общего гормона ГПП-1. Полученные данные соответствуют различным механизмам действия метформина и ситаглиптина , отвечающим за увеличение концентрации активного гормона ГПП-1. Результаты данного исследования также показали, что именно ситаглиптин, а не метформин увеличивает концентрацию активного гормона ГИП.

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

5.2. Фармакокинетические свойства

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

В перекрестном исследовании с участием здоровых добровольцев значения AUC и C_{max} ситаглиптина и значения AUC метформина после приема 1 таблетки с модифицированным высвобождением в дозировке 500 мг + 50 мг и после приема 1 таблетки со стандартным высвобождением в дозировке 500 мг + 50 мг были схожи. После приема 1 таблетки с модифицированным высвобождением в дозировке 500 мг + 50 мг среднее значение C_{max} метформина снижалось на 30 %, а значение медианы T_{max} увеличивалось на 4 ч по сравнению с соответствующими значениями после приема 1 таблетки со стандартным высвобождением в дозировке 500 мг + 50 мг, что согласуется с ожидаемым механизмом модифицированного (замедленного) высвобождения метформина. При приеме здоровыми взрослыми добровольцами 2 таблеток с модифицированным высвобождением в дозировке 1000 мг + 50 мг 1 раз в сутки в вечернее время с пищей в течение 7 дней равновесная концентрация метформина и ситаглиптина в крови достигалась на 4 и 5 дни соответственно. Значение медианы T_{max} метформина и ситаглиптина в равновесном состоянии после приема составило около 3 и 8 ч соответственно, в то время как значение медианы T_{max} метформина и ситаглиптина после приема 1 таблетки со стандартным высвобождением составило 3 и 3,5 ч соответственно.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.07.2025 № 16402
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Абсорбция

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

Метформин

Абсолютная биодоступность метформина при приеме натощак в дозе 500 мг составляет приблизительно 50–60 %. Результаты исследований однократного перорального приема метформина в дозах от 500 до 1500 мг и от 850 до 2550 мг свидетельствуют об отсутствии дозопропорциональности при увеличении дозы, что скорее обусловлено сниженным всасыванием, а не ускоренным выведением. Одновременный прием препарата с пищей снижает скорость и количество всасываемого метформина, что подтверждается снижением среднего значения C_{max} примерно на 40 %, снижением значения AUC на 25 %, а также 35-минутной задержкой в достижении T_{max} после однократного приема метформина в дозе 850 мг одновременно с пищей по сравнению со значениями этих параметров после приема аналогичной дозы метформина натощак. Клиническая значимость снижения значений фармакокинетических параметров не установлена.

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

Ситаглиптин

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.07.2025 № 16402
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Распределение

Метформин

Кажущийся объем распределения метформина после однократного приема внутрь в дозе 850 мг составлял в среднем 654 ± 358 л. Метформин лишь в очень незначительной степени связывается с белками плазмы крови, в отличие от производных сульфонилмочевины, которые более чем на 90 % связываются с белками плазмы. Показатель проникновения метформина в эритроциты, скорее всего, зависит от времени. При применении таблеток метформина в рекомендуемых дозах и режимах плазменные концентрации равновесного состояния (обычно <1 мкг/мл) достигаются приблизительно в течение 24–48 часов. По данным контролируемых клинических исследований C_{max} метформина не превышали 5 мкг/мл даже после приема максимальных доз препарата.

Ситаглиптин

Средний объем распределения в равновесном состоянии после однократного внутривенного введения ситаглиптина в дозе 100 мг у здоровых добровольцев составлял приблизительно 198 л. Фракция обратимо связывающегося с белками плазмы ситаглиптина относительно невелика (38 %).

Биотрансформация

Метформин

Проведенные исследования с однократным внутривенным введением метформина здоровым добровольцам показали, что метформин выводится в неизмененном виде почками, не подвергается метаболизму в печени (в организме у людей метаболиты не были выявлены) и не выделяется с желчью через кишечник.

Ситаглиптин

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

После приема ^{14}C-меченного ситаглиптина внутрь примерно 16 % принятой радиоактивной дозы выводилось в виде метаболитов ситаглиптина. Были определены следовые концентрации 6 метаболитов ситаглиптина, не влияющие на ингибирующую активность ситаглиптина в отношении ДПП-4 плазмы крови. В исследованиях in vitro было показано, что основным изоферментом, ответственным за ограниченный метаболизм ситаглиптина, является изофермент CYP3A4 при некотором участии изофермента CYP2C8.

Элиминация

Метформин

Почечный клиренс метформина превышает клиренс креатинина приблизительно в 3,5 раза, что указывает на канальцевую секрецию как на основной путь выведения метформина.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.07.2025 № 16402
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

После перорального приема метформина около 90 % всосавшегося препарата выводится почками в течение первых 24 часов, при этом значение $t_{1/2}$ из плазмы крови составляет около 6,2 часа. Период полувыведения из цельной крови составляет около 17,6 ч, что предположительно свидетельствует о возможном участии эритроцитарной массы в качестве компартмента распределения.

Ситаглиптин

После приема внутрь ^{14}C-меченного ситаглиптина здоровыми добровольцами приблизительно 100 % принятой радиоактивной дозы выводилось в течение 1 недели, через кишечник – 13 % и почками – 87 %. Кажущийся конечный $t_{1/2}$ ситаглиптина при приеме внутрь в дозе 100 мг составил около 12,4 часов, почечный клиренс – около 350 мл/мин.

Выведение ситаглиптина осуществляется преимущественно путем почечной экскреции с помощью механизма активной канальцевой секреции. Ситаглиптин является субстратом для транспортера органических анионов 3 типа человека (hOAT-3), участвующего в процессе выведения ситаглиптина почками. Клиническая значимость участия hOAT-3 в транспорте ситаглиптина не установлена. Ситаглиптин также является субстратом для р-гликопротеина, который также может быть вовлечен в почечную экскрецию ситаглиптина, однако ингибитор р-гликопротеина циклоспорин не снижает почечный клиренс ситаглиптина.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Пациенты с СД 2

Метформин

При нормальной функции почек после приема однократных и многократных доз метформина фармакокинетические параметры у пациентов с СД 2 и здоровых добровольцев одинаковы, накопления метформина при приеме рекомендуемых терапевтических доз не происходит.

Ситаглиптин

Фармакокинетические параметры ситаглиптина у пациентов с СД 2 в основном схожи с фармакокинетическими параметрами у здоровых добровольцев.

Почечная недостаточность

Метформин

У пациентов со сниженной функцией почек период полувыведения препарата из плазмы и цельной крови удлиняется, а почечный клиренс снижается (см. разделы 4.3 и 4.4).

Ситаглиптин

У пациентов со средней степенью нарушения функции почек с рСКФ от 30 до < 45 мл/мин/1,73 м^2 наблюдалось приблизительно 2-кратное увеличение значения AUC

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.07.2025 № 16402
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

ситаглиптина в плазме крови, а у пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м^2), включая пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (ТСПН) на гемодиализе, увеличение значения AUC было приблизительно 4-кратным по сравнению с добровольцами с нормальной функцией почек.

Печеночная недостаточность

Метформин

Не проводились исследования фармакокинетических параметров метформина у пациентов с нарушением функции печени.

Ситаглиптин

У пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести (7–9 баллов по шкале Чайлд-Пью) средние значения AUC и C_{max} ситаглиптина после однократного приема в дозе 100 мг увеличиваются приблизительно на 21 и 13 % соответственно по сравнению с контрольными значениями у здоровых добровольцев. Данные различия не считаются клинически значимыми.

Нет клинических данных о применении ситаглиптина у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени тяжести (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью). Однако, поскольку ситаглиптин преимущественно выводится почками, не ожидается влияния нарушения функции печени тяжелой степени на фармакокинетику ситаглиптина.

Половые различия

Метформин

Фармакокинетические параметры метформина существенно не различались у здоровых добровольцев и пациентов с СД 2 при анализе с разделением по половой принадлежности. Также по данным контролируемых клинических исследований у пациентов с СД 2 гипогликемический эффект метформина у мужчин и женщин был сопоставим.

Ситаглиптин

По данным композитного и популяционного анализа фармакокинетических параметров, полученных в клинических исследованиях I и II фазы, половая принадлежность не оказывала клинически значимого влияния на фармакокинетические параметры ситаглиптина.

Лица пожилого возраста

Метформин

Ограниченные данные контролируемых фармакокинетических исследований метформина у пожилых здоровых добровольцев позволяют предположить, что общий плазменный клиренс метформина снижается, $t_{1/2}$ увеличивается, а значение C_{max} увеличивается по сравнению со значениями, полученными у молодых здоровых добровольцев. Из этих

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.07.2025 № 16402
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

данных следует, что изменения параметров фармакокинетики метформина, связанные с возрастом пациентов, прежде всего обусловлены изменением выделительной функции почек.

Ситаглиптин

По данным популяционного анализа фармакокинетических параметров, полученных в клинических исследованиях I и II фазы, возраст пациентов не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетические параметры ситаглиптина. Концентрация ситаглиптина в плазме крови у пожилых пациентов (65–80 лет) была приблизительно на 19 % выше, чем у более молодых.

Расовая принадлежность

Метформин

Не проводилось исследований по изучению влияния расовой принадлежности на фармакокинетические параметры метформина. По данным контролируемых клинических исследований метформина у представителей европеоидной, негроидной рас и представителей латиноамериканских стран с СД 2 гипогликемическое действие метформина было схожим.

Ситаглиптин

По данным композитного и популяционного анализов фармакокинетических параметров, полученных в клинических исследованиях I и II фазы, включающих представителей европеоидной, негроидной и монголоидной рас, представителей латиноамериканских стран и других этнических и расовых групп, расовая принадлежность не оказывала клинически значимого влияния на фармакокинетические параметры ситаглиптина.

Индекс массы тела (ИМТ)

Ситаглиптин

По данным композитного и популяционного анализов фармакокинетических параметров, полученных в клинических исследованиях I и II фазы, ИМТ не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетические параметры ситаглиптина.

Дети

Ситаглиптин

Фармакокинетика ситаглиптина (однократная доза 50, 100 или 200 мг) была исследована у детей (в возрасте от 10 до 17 лет) с СД 2. В этой популяции скорректированная по дозе AUC ситаглиптина в плазме была примерно на 18 % ниже по сравнению со взрослыми пациентами с СД 2 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.07.2025 № 16402
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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

5.3. Данные доклинической безопасности

Исследования комбинации метформина и ситаглиптина для оценки канцерогенеза, мутагенеза или нарушения репродуктивной функции у животных не проводились. Следующие данные основаны на результатах исследований с применением метформина и ситаглиптина и отдельно.

Метформин

Были проведены долгосрочные исследования канцерогенности на крысах линии Спрег-Доули при дозах 150, 300 и 450 мг/кг/сут у самцов и 150, 450, 900 и 1200 мг/кг/сут у самок. Эти дозы примерно в 2, 4 и 8 раз у самцов и в 3, 7, 12 и 16 раз у самок превышают максимальную рекомендуемую суточную дозу для человека, равную 2000 мг, исходя из сравнения на основе площади поверхности тела. Признаков канцерогенности метформина не было обнаружено ни у самцов, ни у самок крыс. Также было проведено исследование канцерогенности на трансгенных мышах Tg.AC в дозах до 2000 мг, наносимых на кожу. Признаков канцерогенности не было обнаружено ни у самцов, ни у самок мышей.

Результаты оценки генотоксичности в тесте Эймса, тесте на генные мутации (клетки лимфомы мышей), тесте на хромосомные аберрации (лимфоциты человека) и микроядерном тесте на мышах *in vivo* были отрицательными. Метформин не влиял на репродуктивную функцию самцов или самок крыс при применении в дозах до 600 мг/кг/сут, что примерно в три раза превышает максимальную рекомендуемую суточную дозу для человека, исходя из сравнения на основе площади поверхности тела.

Ситаглиптин

Двухлетнее исследование канцерогенности проводилось у самцов и самок крыс, получавших перорально дозы ситаглиптина 50, 150 и 500 мг/кг/сут. При введении дозы 500 мг/кг повышалась частота сочетанной аденомы/карциномы печени у самцов и самок и карциномы печени у самок. Эта доза приводит к экспозиции, приблизительно в 60 раз превышающей экспозицию у человека при максимальной рекомендуемой ежедневной дозе для взрослого человека (maximum recommended human dose, MRHD) 100 мг/сутки, на основании сравнения значений AUC. Опухоли печени не наблюдались при дозе 150 мг/кг, что приблизительно в 20 раз превышает экспозицию у человека при MRHD. Двухлетнее исследование канцерогенности проводилось у самцов и самок мышей, получавших перорально дозы ситаглиптина 50, 125, 250 и 500 мг/кг/сут. Не наблюдалось увеличения частоты возникновения опухолей в любом органе до 500 мг/кг, что приблизительно в 70 раз превышает экспозицию у человека при MRHD. Ситаглиптин не проявлял мутагенных или

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.07.2025 № 16402
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

кластогенных свойств с метаболической активацией и без нее в тесте бактериальной мутагенности Эймса, анализе хромосомных аберраций яичника китайского хомячка (CHO), в *in vitro* цитогенетических исследованиях CHO, *in vitro* анализе щелочной элюции ДНК гепатоцитов крыс и in vivo микроядерном анализе.

В исследованиях репродуктивной функции на крысах с пероральным введением через зонд доз 125, 250 и 1000 мг/кг самцы получали лечение в течение 4 недель до спаривания, во время спаривания и до планового умерщвления (всего около 8 недель), а самки получали лечение за 2 недели до спаривания и до 7 дня гестации. Не было отмечено никакого влияния на репродуктивную функцию при применении дозы 125 мг/кг/сут (экспозиция примерно в 12 раз выше экспозиции MRHD, равной 100 мг/сут, исходя из сравнения на основе AUC). При более высоких дозах наблюдалось не зависящее от дозы повышение резорбции у самок (приблизительно в 25 и 100 раз выше экспозиции у человека при MRHD на основании сравнения AUC).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро:

Повидон

Гипромеллоза 2208

Кремния диоксид коллоидный

Натрия стеарилфумарат

Оболочка ядра:

Пропилгаллат

Гипромеллоза 2910

Макрогол

Каолин тяжелый

Пленочная оболочка:

Гидроксипропилцеллюлоза

Гипромеллоза 2910

Титана диоксид (E171)

Индигокармин алюминиевый лак

или

Готовая пленочная оболочка синего цвета [гидроксипропилцеллюлоза; гипромеллоза 2910; титана диоксид (E171); индигокармин алюминиевый лак]

Воск карнаубский

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.07.2025 № 16402
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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

По 7 или 14 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ/ПЭ/ПВДХ (поливинилхлорид/полиэтилен/поливинилиденхлорид) и фольги алюминиевой.

По 28, 30, 56 или 60 таблеток во флакон из полиэтилена низкого давления, укупоренный крышкой навинчиваемой из полипропилена с влагопоглотителем и контролем первого вскрытия.

1 флакон или 4, или 7, или 8 контурных ячейковых упаковок по 7 таблеток, или 2, или 4 контурные ячейковые упаковки по 14 таблеток вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку картонную.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Россия

Акционерное общество «Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН»

(АО «АКРИХИН»)

142450, Московская обл., г.о. Богородский, г. Старая Купавна, ул. Кирова, д. 29.

Телефон/факс: +7 (495) 702-95-03

Адрес электронной почты: info@akrikhin.ru

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.07.2025 № 16402
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия

Акционерное общество «Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН»

(АО «АКРИХИН»)

142450, Московская обл., г.о. Богородский, г. Старая Купавна, ул. Кирова, д. 29.

Телефон/факс: +7 (495) 702-95-03

Адрес электронной почты: info@akrikhin.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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