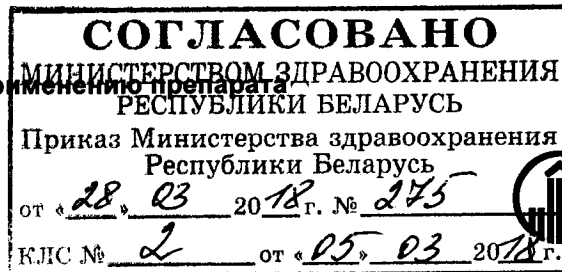


Инструкция по медицинскому применению препарата

Джентадуэто®



**Boehringer
Ingelheim**

Торговое название: ДЖЕНТАДУЭТО

Международное непатентованное название: линаглиптин/метформин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

В 1 таблетке, покрытой пленочной оболочкой, содержится:

активные вещества: линаглиптин 2,5 мг; метформина гидрохлорид 850 мг или 1000 мг;

вспомогательные вещества:

таблетки 2,5 мг/850 мг: ядро таблетки: аргинин, крахмал кукурузный, коповидон, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат; **оболочка таблетки:** титана диоксид (E171), железа оксид красный (E172), железа оксид желтый (E172), пропиленгликоль, гипромеллоза 2910, тальк;

таблетки 2,5 мг/1000 мг: ядро таблетки: аргинин, крахмал кукурузный, коповидон, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат; **оболочка таблетки:** титана диоксид (E171), железа оксид красный (E172), пропиленгликоль, гипромеллоза 2910, тальк.

Описание

Таблетки 2,5 мг/850 мг

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-оранжевого цвета, с гравировкой логотипа компании «Берингер Ингельхайм» на одной стороне и гравировкой «D2/850» на другой стороне таблетки.

Таблетки 2,5 мг/1000 мг

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-розового цвета, с гравировкой логотипа компании на одной стороне и гравировкой «D2/1000» на другой стороне таблетки.

Фармакотерапевтическая группа

Средства для лечения сахарного диабета. Комбинированные пероральные гипогликемические средства. Код АТХ: А10BD11.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

ДЖЕНТАДУЭТО – это комбинация двух гипогликемических лекарственных средств с комплементарными механизмами действия для улучшения контроля гликемии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: линаглиптина, ингибитора дипептидилпептидазы-4 (DPP-4), и метформина гидрохлорида, представителя класса бигуанидов.

Линаглиптин

Механизм действия

Линаглиптин является ингибитором фермента дипептидилпептидазы-4 (DPP-4), который участвует в инактивации гормонов инкретин – глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) и глюкозозависимого инсулилотропного полипептида (GIP). Эти

гормоны быстро разрушаются ферментом DPP-4. Оба эти гормона участвуют в физиологической регуляции гомеостаза глюкозы. Базальный уровень секреции инкретинов в течение суток низкий, он быстро повышается после употребления пищи. GLP-1 и GIP усиливают биосинтез инсулина и его секрецию панкреатическими бета-клетками при нормальном и повышенном уровнях глюкозы крови. Кроме того, GLP-1 снижает секрецию глюкагона панкреатическими альфа-клетками, что приводит к уменьшению продукции глюкозы в печени. Линаглиптин активно и обратимо связывается с DPP-4, что вызывает устойчивое повышение уровней инкретинов и длительное сохранение их активности. Линаглиптин увеличивает глюкозозависимую секрецию инсулина и снижает секрецию глюкагона, приводя в итоге к улучшению гомеостаза глюкозы. Линаглиптин связывается с DPP-4 селективно, *in vitro* его селективность в отношении DPP-4 выше по сравнению с селективностью к DPP-8 или DPP-9 более чем в 10000 раз.

Метформин

8681 - 2010

Механизм действия

Метформина гидрохлорид – бигуанид с гипогликемическим действием, снижающий как базальную, так и постпрандиальную концентрацию глюкозы в плазме крови. Не стимулирует секрецию инсулина и в связи с этим не вызывает гипогликемию.

Метформина гидрохлорид имеет 3 механизма действия:

- 1) снижает выработку глюкозы печенью за счет ингибирования глюконеогенеза и гликогенолиза;
- 2) в мышцах повышает чувствительность периферических рецепторов к инсулину и утилизацию глюкозы клетками;
- 3) замедляет всасывание глюкозы в кишечнике.

Метформина гидрохлорид стимулирует синтез внутриклеточного гликогена, воздействуя на гликогенсинтазу. Увеличивает транспортную емкость всех типов известных в настоящее время мембранных переносчиков глюкозы.

У человека, независимо от влияния на уровень гликемии, метформина гидрохлорид оказывал благоприятное влияние на метаболизм липидов. Данный эффект включал снижение уровня общего холестерина, холестерина в составе ЛПНП и триглицеридов и был продемонстрирован в контролируемых среднесрочных и долгосрочных клинических исследованиях применения терапевтических доз метформина гидрохлорида.

Фармакокинетика

Исследования биоэквивалентности, проводившиеся с участием здоровых добровольцев, продемонстрировали, что лекарственное средство ДЖЕНТАДУЭТО, комбинация линаглиптина и метформина гидрохлорида, биоэквивалентно линаглиптину и метформину гидрохлориду в виде отдельных таблеток.

Применение ДЖЕНТАДУЭТО в дозе 2,5/1000 мг с пищей в целом не оказывало влияния на экспозицию линаглиптина. Значение AUC метформина не изменялось, однако средняя максимальная концентрация метформина в сыворотке крови в случае применения лекарственного средства с пищей снижалась на 18%. В случае применения лекарственного средства с пищей наблюдалось увеличение времени достижения максимальной концентрации метформина в сыворотке крови на 2 часа. Данные изменения не являются клинически значимыми.

Ниже приведены сведения, отражающие фармакокинетические свойства отдельных активных компонентов ДЖЕНТАДУЭТО.

Линаглиптин

Фармакокинетика линаглиптина была всесторонне изучена у здоровых добровольцев и пациентов с сахарным диабетом 2 типа. После применения внутрь в дозе 5 мг линаглиптин быстро всасывался у здоровых добровольцев и пациентов с сахарным диабетом, максимальная концентрация в плазме крови (среднее T_{max}) достигалась через 1,5 часа.

8681 - 2018

Концентрация линаглиптина в плазме крови снижалась трехфазно, терминальный период полувыведения длительный (более 100 часов), что, в основном, обусловлено насыщенной прочной связью линаглиптина с DPP-4, не приводящей к эффекту кумуляции лекарственного средства. Эффективный период полувыведения для накопления линаглиптина, определявшийся после многократного применения препарата внутрь в дозе 5 мг, составляет приблизительно 12 часов. В случае приема линаглиптина в дозе 5 мг 1 раз в день равновесные концентрации в плазме крови достигались после третьей дозы. В период стационарного состояния фармакокинетики (после приема лекарственного средства в дозе 5 мг) AUC (площадь под кривой «концентрация-время») линаглиптина в плазме крови повышалась примерно на 33% по сравнению с первой дозой. Индивидуальные коэффициенты и коэффициенты вариации между разными пациентами для AUC линаглиптина были небольшими (соответственно 12,6% и 28,5%). Так как концентрация линаглиптина зависит от связывания с DPP-4, фармакокинетика препарата, основанная на общей экспозиции, не является линейной: значения AUC всех фракций линаглиптина в плазме крови при повышении дозы увеличивались менее пропорционально, в то время как AUC несвязанной фракции линаглиптина увеличивалась примерно пропорционально. Фармакокинетика линаглиптина у здоровых добровольцев и у пациентов с сахарным диабетом 2 типа была, в целом, сходной.

Всасывание

Абсолютная биодоступность линаглиптина составляет около 30%. Прием линаглиптина вместе с пищей, содержащей большое количество жиров, приводил к увеличению времени достижения C_{max} на 2 часа и снижению C_{max} на 15%, но не оказывал влияния на $AUC_{0-72ч}$. Поскольку клинически значимых изменений C_{max} и T_{max} не установлено, линаглиптин может применяться как во время еды, так и натощак.

Распределение

В результате связывания с тканями средний кажущийся объем распределения в стационарном состоянии фармакокинетики после однократного внутривенного введения линаглиптина в дозе 5 мг здоровым добровольцам составлял около 1110 литров, что указывает на обширное распределение линаглиптина в тканях. Связывание линаглиптина с белками плазмы зависит от его концентрации и составляет около 99% при концентрации 1 нмоль/л, а при концентрациях ≥ 30 нмоль/л – снижается до 75-89%, что отражает насыщение связи препарата с DPP-4 по мере увеличения концентрации линаглиптина. При высоких концентрациях, когда связь с DPP-4 становится полностью насыщенной, 70-80% линаглиптина связывалось с другими белками плазмы, а 30-20% препарата находилось в плазме в несвязанном состоянии.

Биотрансформация

После применения внутрь меченого [^{14}C]-линаглиптина в дозе 10 мг с мочой выделялось около 5% радиоактивности. В элиминации линаглиптина метаболизм играет второстепенную роль. Обнаружен один основной метаболит, количество которого в стационарном состоянии фармакокинетики составляет 13,3% от

количества введенного линаглиптина. Метаболит не обладает фармакологической активностью и не влияет на ингибирующую активность линаглиптина в отношении DPP-4 в плазме крови.

НД ГБ

8681 - 2018

Выведение

Через 4 дня после применения здоровыми добровольцами внутрь [¹⁴C]-линаглиптина выводилось около 85% препарата (с калом – 80%, с мочой – 5%). Почечный клиренс в стационарном состоянии фармакокинетики составлял примерно 70 мл/мин.

Особые группы пациентов

Нарушение функции почек

В стационарном состоянии фармакокинетики экспозиция линаглиптина у пациентов с легкой почечной недостаточностью была сопоставима с экспозицией у здоровых добровольцев. При умеренной почечной недостаточности наблюдалось увеличение экспозиции примерно в 1,7 раза по сравнению со здоровыми добровольцами. Экспозиция у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и тяжелой почечной недостаточностью повышалась примерно в 1,4 раза по сравнению с пациентами с сахарным диабетом 2 типа с нормальной функцией почек. Прогнозируемые величины AUC у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности указывали на сопоставимость показателей с пациентами с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью. Кроме того, не ожидается, что линаглиптин будет выводиться (в терапевтически значимой степени) при гемодиализе или перитонеальном диализе. У пациентов с любой степенью почечной недостаточности коррекция дозы линаглиптина не требуется, поэтому в случае прекращения приема ДЖЕНТАДУЭТО из-за появления признаков почечной недостаточности, возможно дальнейшее применение линаглиптина в форме монопрепарата в суточной дозе 5 мг.

Нарушение функции печени

У пациентов с легкой, умеренной или тяжелой печеночной недостаточностью (в соответствии с классификацией по Чайлд-Пью) значения AUC и C_{max} линаглиптина после многократного применения в дозе 5 мг были схожи с соответствующими показателями у здоровых добровольцев.

Индекс массы тела (ИМТ)

Индекс массы тела не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетику линаглиптина (по результатам популяционного фармакокинетического анализа, проводившегося на основании данных, полученных в исследованиях I и II фазы). Пререгистрационные клинические исследования проводились с участием пациентов с ИМТ до 40 кг/м².

Пол

Пол не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетику линаглиптина (по результатам популяционного фармакокинетического анализа, проводившегося на основании данных исследований I и II фазы).

Пожилые пациенты

Возраст не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетику линаглиптина (по результатам популяционного фармакокинетического анализа, проводившегося на основании данных исследований I и II фазы). У пациентов пожилого возраста (65-80 лет, самый старший пациент был в возрасте 78 лет) и у пациентов более молодого возраста концентрации линаглиптина в плазме были сопоставимы. В исследовании III фазы продолжительностью 24 недели у пожилых

людей (в возрасте ≥ 70 лет) с сахарным диабетом 2 типа измеряли также остаточные концентрации линаглиптина. Концентрации линаглиптина в данном исследовании находились в пределах диапазона значений, наблюдаемых ранее у молодых пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

8681 - 2018

Дети

В педиатрическом исследовании I фазы изучали фармакокинетику и фармакодинамику 1 мг и 5 мг линаглиптина у детей и подростков в возрасте от 10 до 18 лет с сахарным диабетом 2 типа. Наблюдаемые фармакокинетические и фармакодинамические результаты соответствовали тем, которые были зарегистрированы у взрослых пациентов. Линаглиптин в дозировке 5 мг продемонстрировал преимущество над дозировкой 1 мг в отношении ингибирования DPP-4 (72% случаев против 32%, $p = 0,0050$) и количественно большего уменьшения в отношении скорректированного среднего изменения исходного уровня HbA1c (-0,63% против -0,48% , не достоверно). Из-за ограниченного количества данных результаты следует интерпретировать с осторожностью.

Метформин

Всасывание

После перорального приема метформина T_{max} достигается через 2,5 часа. У здоровых добровольцев абсолютная биодоступность метформина гидрохлорида после его приема в таблетках 500 мг или 850 мг составляет около 50-60%. После перорального приема всасывание было неполным и характеризовалось насыщаемостью. Предполагается, что фармакокинетика всасывания метформина гидрохлорида нелинейная.

При использовании рекомендуемых доз и режима дозирования метформина гидрохлорида равновесные концентрации в плазме крови достигаются в течение 24-48 часов и, как правило, составляют менее 1 мкг/мл. В контролируемых клинических исследованиях максимальная концентрация метформина гидрохлорида в плазме крови (C_{max}) не превышала 5 мкг/мл, даже при использовании максимальных доз лекарственного средства.

Пища уменьшает степень всасывания метформина гидрохлорида и несколько замедляет скорость абсорбции. После применения препарата в дозе 850 мг максимальная концентрация в плазме была на 40% ниже, AUC – на 25% меньше, а время достижения максимальной концентрации в плазме крови увеличивалось на 35 минут. Клиническая значимость снижения этих показателей неизвестна.

Распределение

Связывание метформина с белками плазмы крови незначительное. Максимальная концентрация препарата в крови ниже, чем в плазме, и достигается примерно одновременно. Предполагается, что эритроциты являются вторичным компартментом распределения препарата. Средний объем распределения (V_d) варьировался от 63 до 276 л.

Биотрансформация

Метформина гидрохлорид выводится с мочой в неизмененном виде, у человека метаболиты не выявлены.

Выведение

Почечный клиренс метформина гидрохлорида превышает 400 мл/мин., что указывает на выведение препарата путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. После перорального приема препарата кажущийся конечный период полувыведения составляет около 6,5 часов.

В случае нарушения функции почек почечный клиренс препарата уменьшается пропорционально клиренсу креатинина, поэтому период полувыведения увеличивается, что приводит к повышению концентрации метформина гидрохлорида в плазме крови.

ИД ГЭ

8681 - 2018

Особые группы пациентов

Дети

Исследование действия однократной дозы: после однократного применения метформина в дозе 500 мг у детей профиль фармакокинетики был схож с соответствующими показателями у здоровых взрослых.

Исследование действия многократных доз: было проведено только одно исследование. После повторного приема 500 мг два раза в день в течение 7 дней у детей с сахарным диабетом максимальная концентрация в плазме (C_{max}) и системное воздействие (AUC_{0-t}) были примерно на 33% и 40% ниже, чем у взрослых пациентов с сахарным диабетом, которые получали метформин в дозе 500 мг два раза в день в течение 14 дней. Поскольку доза препарата подбирается индивидуально в зависимости от степени контроля гликемии, эти данные имеют ограниченную клиническую значимость.

Показания к применению

ДЖЕНТАДУЭТО показано взрослым для лечения сахарного диабета 2 типа в качестве дополнения к диете и физическим упражнениям с целью улучшения контроля гликемии:

- у пациентов, у которых монотерапия метформинном в максимальных переносимых дозах недостаточно эффективна;
- в комбинации с другими лекарственными средствами для лечения сахарного диабета, включая инсулин, у пациентов с недостаточным контролем гликемии на фоне терапии метформинном и другими лекарственными средствами;
- у пациентов, уже получающих терапию линаглиптином и метформинном в виде отдельных таблеток.

(См. разделы «Фармакодинамика», «Меры предосторожности», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» для получения информации о возможных комбинациях).

Способ применения и дозировка

Взрослые пациенты с нормальной функцией почек (СКФ ≥ 90 мл/мин.)

Дозировка ДЖЕНТАДУЭТО для гипогликемической терапии должна подбираться индивидуально, исходя из текущего режима лечения пациента, эффективности и переносимости, при этом максимальная рекомендуемая суточная доза не должна превышать 5 мг линаглиптина и 2000 мг метформина гидрохлорида.

Пациенты с неадекватным контролем сахарного диабета на фоне монотерапии метформинном в максимальной переносимой дозе

Пациентам с неадекватным контролем сахарного диабета на фоне монотерапии метформинном ДЖЕНТАДУЭТО следует назначать таким образом, чтобы доза линаглиптина составляла 2,5 мг два раза в день (суточная доза 5 мг), а доза метформина оставалась неизменной.

Переход с совместного применения линаглиптина и метформина как отдельных лекарственных средств

Пациентам, которые переходят с применения линаглиптина и метформина в виде отдельных лекарственных средств на их фиксированную комбинацию,

ДЖЕНТАДУЭТО следует назначать таким образом, чтобы дозы линаглиптина и метформина оставались неизменными.

Пациенты с неадекватным контролем сахарного диабета на фоне двойной комбинированной терапии с применением максимальных переносимых доз метформина и производного сульфонилмочевины

Дозировка ДЖЕНТАДУЭТО должна обеспечивать прием линаглиптина по 2,5 мг два раза в день (суточная доза 5 мг) и метформина в принимавшейся ранее дозе. При приеме ДЖЕНТАДУЭТО в комбинации с производным сульфонилмочевины для уменьшения риска гипогликемии может потребоваться более низкая доза производного сульфонилмочевины (см. раздел «Меры предосторожности»).

Пациенты с неадекватным контролем сахарного диабета на фоне двойной комбинированной терапии с применением инсулина и максимальных переносимых доз метформина

Дозировка ДЖЕНТАДУЭТО должна обеспечивать прием линаглиптина по 2,5 мг два раза в день (суточная доза 5 мг) и метформина в принимавшейся ранее дозе. При приеме линаглиптина и метформина в комбинации с инсулином для уменьшения риска гипогликемии может потребоваться более низкая доза инсулина (см. раздел «Меры предосторожности»).

В связи с применением метформина в различных дозах ДЖЕНТАДУЭТО выпускается в следующих дозировках: линаглиптин 2,5 мг плюс метформина гидрохлорид 850 мг и линаглиптин 2,5 мг плюс метформина гидрохлорид 1000 мг.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты

Поскольку метформин выводится через почки, ДЖЕНТАДУЭТО с повышением возраста следует использовать с осторожностью. С целью профилактики лактацидоза, ассоциированного с метформином, особенно у пожилых пациентов, необходимо регулярно контролировать функцию почек (см. раздел «Меры предосторожности»). Опыт клинического применения у пациентов старше 80 лет ограничен, назначать лекарственное средство данной группе пациентов следует с осторожностью.

Нарушение функции почек

При назначении метформин-содержащих лекарственных средств необходимо оценить СКФ до начала лечения, и, как минимум, ежегодно в последующем. У пациентов с повышенным риском дальнейшего прогрессирования почечной недостаточности и у пожилых людей почечная функция должна оцениваться чаще, т.е. каждые 3-6 месяцев.

Перед началом терапии метформином пациентов с СКФ <60 мл/мин. необходимо обследовать на наличие факторов риска развития лактацидоза (см. раздел «Меры предосторожности»).

При отсутствии препарата ДЖЕНТАДУЭТО с адекватной дозировкой необходимо использовать отдельные монокомпоненты вместо комбинации с фиксированными дозами.

Дозировка для пациентов с нарушением функции почек

СКФ, мл/мин.	Метформин	Линаглиптин
60-89	Максимальная суточная доза – 3000 мг. При снижении функции почек необходимо рассмотреть снижение дозы.	Коррекция дозы не требуется

45-59	Максимальная суточная доза – 2000 мг. Максимальная начальная доза составляет половину максимальной дозы.	Коррекция дозы не требуется
30-44	Максимальная суточная доза – 1000 мг. Максимальная начальная доза составляет половину максимальной дозы.	Коррекция дозы не требуется
<30	Метформин противопоказан.	Коррекция дозы не требуется

Нарушение функции печени

ДЖЕНТАДУЭТО не рекомендуется применять пациентам с нарушением функции печени в связи с наличием в составе метформина (см. разделы «Противопоказания» и «Фармакокинетика»). Опыт клинического применения ДЖЕНТАДУЭТО у пациентов с нарушением функции печени недостаточен.

Дети

Безопасность и эффективность ДЖЕНТАДУЭТО у детей и подростков в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

ДЖЕНТАДУЭТО следует принимать два раза в день во время еды с целью уменьшения вызываемых метформином побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта.

Все пациенты должны соблюдать назначенную диету с адекватным распределением углеводов в течение дня. При избыточном весе пациенты должны продолжать ограничивающую калорийность диету.

Пропущенная доза

В случае пропуска дозы пациенту следует принять лекарственное средство сразу, как только он об этом вспомнит.

Не следует принимать двойную дозу, т.е. пропущенная доза не должна приниматься.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к активным ингредиентам или к какому-либо из вспомогательных веществ.
- Любой тип острого метаболического ацидоза (лактацидоз, диабетический кетоацидоз).
- Диабетическая прекома.
- Тяжелая почечная недостаточность (СКФ <30 мл/мин.).
- Острые состояния, которые могут нарушать функцию почек: обезвоживание, тяжелые инфекции, шок.
- Заболевания, которые могут вызывать тканевую гипоксию (в особенности острые или прогрессирующие хронические заболевания): декомпенсированная сердечная недостаточность, дыхательная недостаточность, недавно перенесенный инфаркт миокарда, шок.
- Нарушение функции печени, острая алкогольная интоксикация, алкоголизм (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Побочное действие

Безопасность линаглиптина, применявшегося в дозе 2,5 мг два раза в день (или в биоэквивалентной дозе 5 мг один раз в день) в комбинации с метформином, изучалась более чем у 6800 пациентов с сахарным диабетом 2 типа. В плацебо-контролируемых испытаниях более 1800 пациентов получали терапевтическую дозу линаглиптина 2,5 мг два раза в день (или биоэквивалентную дозу 5 мг один раз в день) в комбинации с метформином в течение $\geq 12/24$ недель.

По результатам объединенного анализа семи плацебо-контролируемых испытаний количество случаев побочных эффектов у пациентов, получавших плацебо и метформин, было сопоставимо с количеством случаев у пациентов, принимавших линаглиптин 2,5 мг и метформин (54,3% и 49,0%). Количество случаев прекращения терапии вследствие побочных эффектов было сопоставимо у пациентов, получавших плацебо и метформин (3,8%), и у пациентов, принимавших комбинацию линаглиптина и метформина (2,9%).

Наиболее часто сообщавшимся побочным эффектом, связанным с применением комбинации линаглиптина и метформина, была диарея (1,6%), наблюдавшаяся реже, чем при приеме комбинации метформина и плацебо (2,4%).

При применении ДЖЕНТАДУЭТО в комбинации с производным сульфонилмочевины возможно развитие гипогликемии (≥ 1 случая на 10 пациентов).

Побочные эффекты сгруппированы по системно-органным классам и абсолютной частоте. Частота побочных эффектов указана как: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), либо неизвестно (не может быть оценена на основании имеющихся данных).

Побочное действие при приеме комбинации линаглиптин + метформин, а также данной комбинации в дополнение к другой антидиабетической терапии в клинических испытаниях и пострегистрационном периоде (частота определена в объединенном анализе плацебо-контролируемых испытаний)

Системно-органный класс Побочное действие	Режим лечения линаглиптин + метформин	Режим лечения линаглиптин + метформин + производное сульфонилмоче- вины	Режим лечения линаглиптин + метформин + инсулин***	Режим лечения линаглиптин + метформин + эмпаглифлозин
Инфекционные и паразитарные заболевания				
Назофарингит	нечасто	неизвестно	нечасто	неизвестно
Нарушения со стороны иммунной системы				
Гиперчувствительность (например, гиперреактивность бронхов)	нечасто	нечасто	нечасто	неизвестно
Изменения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения				
Кашель	нечасто	неизвестно	нечасто	неизвестно
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта				
Снижение аппетита	нечасто	неизвестно	неизвестно	неизвестно
Диарея	часто	нечасто	нечасто	неизвестно
Тошнота	нечасто	нечасто	часто	неизвестно
Панкреатит	неизвестно	неизвестно	нечасто	неизвестно
Рвота	нечасто	нечасто	неизвестно	нечасто

Запор			нечасто	
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей				
Нарушение функции печени			нечасто	
Нарушения со стороны обмена веществ и питания				
Гипогликемия		очень часто		
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей				
Ангионевротический отек*			редко	
Крапивница*			редко	
Сыпь*			нечасто	
Зуд	нечасто	нечасто	нечасто	неизвестно
Буллезный пемфигоид*			неизвестно	
Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований				
Повышение уровня амилазы в крови	нечасто	нечасто	неизвестно	нечасто
Повышение уровня липазы**			часто	

- * На основании пострегистрационного опыта применения, включавшего плацебо-контролируемые исследования с линаглиптином + метформин с фоновой терапией: производным сульфонилмочевины, инсулином +/- пероральное антидиабетическое средство и эмпаглифлозин.
- ** На основании повышения липазы более чем в 3 раза от верхней границы нормы, наблюдавшееся в клинических исследованиях.
- *** Частота рассчитана в объединенном анализе с участием 549 пациентов.

Дополнительная информация об отдельных компонентах

Побочные эффекты, о которых ранее сообщалось при использовании отдельных компонентов, могут развиваться и в случае применения ДЖЕНТАДУЭТО, даже если они не наблюдались в клинических испытаниях этого лекарственного средства.

Метформин (не наблюдались у пациентов, принимавших ДЖЕНТАДУЭТО, но зарегистрированы при монотерапии метформин)

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Очень редко: лактацидоз, дефицит витамина В12.

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: нарушение вкусовых ощущений.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Очень часто: боль в животе.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Очень редко: гепатит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Очень редко: кожные реакции, такие как эритема, крапивница.

Описание отдельных побочных эффектов

Гипогликемия

В одном исследовании линаглиптин назначался в качестве дополнительной терапии к метформину и производному сульфонилмочевины. При совместном применении линаглиптина и метформина на фоне приема производного сульфонилмочевины наиболее часто сообщаемым побочным эффектом была гипогликемия (23,9% случаев при применении линаглиптина, метформина и производного сульфонилмочевины по сравнению с 16,0% случаев при применении плацебо, метформина и производного сульфонилмочевины).

При применении линаглиптина и метформина в комбинации с инсулином наиболее часто сообщаемым побочным действием была гипогликемия, частота которой была сходной в группах сравнения (29,5% случаев при применении линаглиптина, метформина и инсулина по сравнению с 30,9% случаев при применении плацебо, метформина и инсулина) с низкой частотой тяжелой гипогликемии (1,5% и 0,9% соответственно).

8681 - 2010

Другие нежелательные реакции

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, такие как тошнота, рвота, диарея, снижение аппетита и боли в животе, чаще возникали в начале терапии ДЖЕНТАДУЭТО или метформина гидрохлоридом и, в большинстве случаев, проходили самостоятельно. Для предупреждения их развития рекомендуется принимать ДЖЕНТАДУЭТО два раза в день во время или после еды. Медленное повышение дозы также может улучшить переносимость со стороны желудочно-кишечного тракта.

Длительное лечение метформином ассоциировалось с уменьшением всасывания витамина В12, что очень редко может вызвать клинически значимый дефицит витамина В12 (например, мегалобластную анемию).

Передозировка

Линаглиптин

Во время контролируемых клинических исследований с участием здоровых добровольцев однократные дозы линаглиптина, достигавшие 600 мг (в 120 раз превышавшие рекомендуемую дозу), не приводили к дозозависимому увеличению побочных эффектов. Опыт применения доз, превышающих 600 мг, у человека отсутствует.

Метформин

При приеме метформина гидрохлорида в дозах до 85 г гипогликемия не наблюдалась, хотя отмечались случаи лактацидоза. К лактацидозу может привести значительная передозировка метформина гидрохлорида или сопутствующие факторы риска. Лактацидоз является неотложным состоянием, лечение в таких случаях должно проводиться в стационаре. Наиболее эффективным способом выведения лактата и метформина гидрохлорида является гемодиализ.

Лечение

В случае передозировки целесообразно использовать обычные меры поддерживающего характера, например, удаление неабсорбированного препарата из желудочно-кишечного тракта, осуществление клинического контроля и проведение лечения по клиническим показаниям при необходимости.

Меры предосторожности

ДЖЕНТАДУЭТО не следует назначать пациентам с сахарным диабетом 1 типа.

Гипогликемия

Количество случаев гипогликемии при добавлении производных сульфонилмочевины к терапии линаглиптином и метформином возросло по сравнению с плацебо.

Производные сульфонилмочевины и инсулин способны вызвать гипогликемию. Поэтому при применении ДЖЕНТАДУЭТО в комбинации с производным сульфонилмочевины и/или инсулином следует соблюдать осторожность. Может потребоваться снижение дозы производного сульфонилмочевины или инсулина.

Гипогликемия не является побочным эффектом применения линаглиптина, метформина или их комбинации. Согласно клиническим испытаниям количество случаев гипогликемии у пациентов, принимающих линаглиптин в комбинации с метформином либо только метформин, было низким.

8681 - 2018

Лактацидоз

Лактацидоз – очень редкое, но серьезное метаболическое осложнение, чаще всего возникающее при остром ухудшении функции почек или кардиореспираторных заболеваниях или сепсисе. Кумуляция метформина происходит при остром ухудшении функции почек и увеличивает риск лактацидоза.

В случае обезвоживания (тяжелая диарея или рвота, лихорадка или снижение потребления жидкости) прием метформина следует временно прекратить и рекомендуется обратиться к лечащему врачу.

Пациентам, получающим метформин, следует с осторожностью назначать лекарственные средства, которые могут резко ухудшить функцию почек (например, антигипертензивные средства, диуретики и НПВС). Другими факторами риска лактацидоза являются чрезмерное употребление алкоголя, нарушение функции печени, неадекватно контролируемый диабет, кетоз, длительный голод, любые состояния, связанные с гипоксией, а также сопутствующее применение лекарственных средств, которые могут вызвать лактацидоз (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Пациентов и/или лиц, осуществляющих уход, следует информировать о риске лактацидоза. Лактацидоз характеризуется ацидотической одышкой, болями в животе, мышечными судорогами, астенией и гипотермией, сопровождаемой комой. В случае наличия подозрительных симптомов пациент должен прекратить прием метформина и немедленно обратиться к врачу. Диагностические лабораторные показатели: снижение pH крови (<7,35), повышение уровня лактата в плазме (>5 ммоль/л) и увеличение соотношения анионного интервала и лактата/пирувата.

Применение йодированных контрастных веществ

Внутрисосудистое введение йодированных контрастных веществ при радиологических исследованиях может приводить к почечной недостаточности, что может вызвать накопление метформина и повысить риск развития лактацидоза. В связи с этим применение лекарственного препарата должно прекращаться заранее или во время проведения подобных исследований и возобновляться через 48 часов после окончания исследований и только после получения результатов повторной оценки функции почек, свидетельствующих об отсутствии отклонений от нормы (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Нарушение функции почек

СКФ следует оценивать до начала лечения и регулярно на фоне лечения, см. раздел «Способ применения и дозировка». Метформин противопоказан пациентам с СКФ <30 мл/мин. и должен быть временно прекращен при наличии условий, изменяющих функцию почек, см. раздел «Противопоказания».

Функция сердца

У пациентов с сердечной недостаточностью повышен риск гипоксии и почечной недостаточности. ДЖЕНТАДУЭТО может приниматься при стабильной хронической сердечной недостаточности при условии регулярного мониторинга функции сердца и почек.

Пациентам с острой и декомпенсированной сердечной недостаточностью применение ДЖЕНТАДУЭТО противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Хирургическое вмешательство

8681 - 2013

Поскольку ДЖЕНТАДУЭТО содержит метформина гидрохлорид, прием лекарственного средства следует прекратить за 48 часов до планового хирургического вмешательства с использованием общей, спинальной или эпидуральной анестезии. Его применение можно продолжить не ранее чем через 48 часов после хирургического вмешательства и только при условии получения результатов повторной оценки функции почек, свидетельствующих об отсутствии отклонений от нормы.

Пожилые пациенты

При терапии пациентов старше 80 лет следует соблюдать осторожность (см. раздел «Способ применения и дозировка»).

Изменения клинического статуса пациентов с ранее диагностированным контролируемым сахарным диабетом 2 типа

Поскольку ДЖЕНТАДУЭТО содержит метформин, при выявлении у пациентов с ранее адекватно контролируемым сахарным диабетом 2 типа отклонений лабораторных показателей от нормы или клинического заболевания (особенно с неопределенным диагнозом и нечеткой клинической картиной), необходимо немедленно провести обследование на наличие кетоацидоза или лактацидоза. Обследование должно включать определение электролитов и кетонов в сыворотке крови, глюкозу крови и, при необходимости, рН крови, лактат, пируват в крови и концентрацию метформина. При ацидозе в любой форме прием ДЖЕНТАДУЭТО следует немедленно прекратить и назначить соответствующее лечение.

Острый панкреатит

Применение ингибиторов DPP-4 ассоциировалось с повышением риска развития острого панкреатита. В ходе пострегистрационного применения линаглиптина были получены спонтанные сообщения о развитии острого панкреатита. Пациентов следует информировать о характерных симптомах острого панкреатита. При подозрении на панкреатит прием ДЖЕНТАДУЭТО должен быть прекращен. При подтверждении диагноза «острый панкреатит» повторное назначение ДЖЕНТАДУЭТО исключается. Необходимо соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам с панкреатитом в анамнезе.

Буллезный пемфигоид

Получены постмаркетинговые сообщения о буллезном пемфигоиде у пациентов, принимающих линаглиптин. При подозрении на буллезный пемфигоид прием ДЖЕНТАДУЭТО должен быть прекращен.

Беременность и кормление грудью

Беременность

Клинических исследований применения линаглиптина у беременных не проводилось. В доклинических исследованиях не было установлено прямых или опосредованных признаков репродуктивной токсичности. Ограниченные данные позволяют предположить, что метформин при применении у беременных женщин не вызывает повышения риска развития врожденных пороков. Доклинические исследования метформина не выявили негативного воздействия на беременность, развитие эмбриона или плода, роды или постнатальное развитие.

Доклинические исследования влияния на репродуктивную функцию совместного применения линаглиптина и метформина не показали дополнительного тератогенного эффекта.

ДЖЕНТАДУЭТО не следует принимать во время беременности. Во время планирования беременности и в ходе беременности прием ДЖЕНТАДУЭТО следует прекратить, и как можно скорее начать инсулинотерапию с целью снижения риска нарушений развития у плода, обусловленных повышенным содержанием глюкозы.

Период грудного вскармливания

Исследования на животных показали, что метформин и линаглиптин проникают в грудное молоко крыс. У человека метформин обнаруживается в грудном молоке в небольшом количестве. Неизвестно, выделяется ли линаглиптин в грудное молоко у человека. Решение о прекращении грудного вскармливания или терапии ДЖЕНТАДУЭТО следует принимать с учетом преимущества грудного вскармливания для ребенка и пользы терапии для женщины.

Фертильность

Исследования влияния ДЖЕНТАДУЭТО на фертильность человека не проводились. В доклинических исследованиях неблагоприятного воздействия линаглиптина на фертильность самцов или самок крыс не обнаружено.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

ДЖЕНТАДУЭТО не влияет или оказывает незначительное воздействие на способность управлять автомобилем и механизмами. Однако пациентов следует предупредить о риске гипогликемии при приеме ДЖЕНТАДУЭТО в комбинации с другими антидиабетическими лекарственными средствами, вызывающими гипогликемию (например, производными сульфонилмочевины).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Исследования лекарственных взаимодействий не проводились, однако такие исследования были проведены с активными ингредиентами линаглиптином и метформином по отдельности.

Одновременное многократное применение линаглиптина и метформина существенно не изменяло фармакокинетику линаглиптина или метформина у здоровых добровольцев и пациентов.

Линаглиптин

Оценка лекарственных взаимодействий in vitro

Линаглиптин является слабым конкурентным ингибитором СYP3A4 (изофермент СYP) и слабым или умеренным необратимым ингибитором СYP3A4, но не ингибирует другие изоферменты СYP. Линаглиптин не является индуктором изоферментов СYP.

Линаглиптин является субстратом Р-гликопротеина и в небольшой степени ингибирует опосредованный Р-гликопротеином транспорт дигоксина. Учитывая эти данные и результаты исследований лекарственных взаимодействий *in vivo*, способность линаглиптина вступать во взаимодействие с другими субстратами Р-гликопротеина считается маловероятной.

Оценка лекарственных взаимодействий in vivo

Влияние других лекарственных средств на линаглиптин

Приведенные ниже клинические данные свидетельствуют о небольшой вероятности клинически значимых взаимодействий при одновременном применении лекарственных средств.

8681 - 2018

Метформин

Совместное многократное применение 850 мг метформина 3 раза в день и линаглиптина в дозе 10 мг 1 раз в день не приводило к клинически значимым изменениям фармакокинетики линаглиптина у здоровых добровольцев.

Производные сульфонилмочевины

Применение однократной дозы глибенкламида (глибурида) 1,75 мг не влияло на фармакокинетику линаглиптина 5 мг в стационарном состоянии.

Ритонавир

Совместное применение линаглиптина однократно 5 мг перорально и ритонавира многократно 200 мг перорально, ингибитора Р-гликопротеина и СYP3A4, увеличивало AUC и C_{max} линаглиптина примерно в два и три раза соответственно. Несвязанная фракция препарата, которая обычно составляет менее 1% от терапевтической дозы линаглиптина, после совместного применения с ритонавиром увеличивалась в 4-5 раз. Моделирование концентраций линаглиптина в плазме в равновесном состоянии фармакокинетики при одновременном приеме ритонавира и без него показало, что увеличение воздействия не будет сопровождаться повышением накопления линаглиптина. Подобные изменения фармакокинетики линаглиптина не являются клинически значимыми. Поэтому клинически значимых взаимодействий с другими ингибиторами Р-гликопротеина/СYP3A4 не ожидается.

Рифампицин

Многократное совместное применение 5 мг линаглиптина и рифампицина, являющегося индуктором Р-гликопротеина и СYP3A4, приводило к снижению равновесных AUC и C_{max} линаглиптина соответственно на 39,6% и 43,8% и к снижению DPP-4 ингибирования примерно на 30% при минимальной концентрации линаглиптина. Таким образом, возможно снижение клинической эффективности линаглиптина, применяющегося в комбинации с индукторами Р-гликопротеина, особенно при длительном приеме. Совместное применение с другими индукторами Р-гликопротеина и СYP3A4, такими как карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин, не изучалось.

Влияние линаглиптина на другие лекарственные средства

В клинических испытаниях, как описано ниже, линаглиптин не оказывал клинически значимого эффекта на фармакокинетику метформина, глибурида, симвастатина, варфарина, дигоксина или оральных контрацептивов в условиях *in vivo* доказав низкую способность к взаимодействию с субстратами СYP3A4, СYP2C9, СYP2C8, Р-гликопротеина, и транспортеров органических катионов (ТОК).

Метформин

Совместное многократное применение линаглиптина в дозе 10 мг с 850 мг метформина гидрохлорида, субстрата для ТОК, не приводило к клинически значимым изменениям фармакокинетики метформина у здоровых добровольцев. Таким образом, линаглиптин не является ингибитором ТОК-опосредованного транспорта.

Производные сульфонилмочевины

Совместное многократное применение линаглиптина в дозе 5 мг в день перорально и однократной дозы 1,75 мг глибенкламида (глибурида) перорально привело к клинически незначительному снижению AUC и C_{max} глибенкламида на 14%. Поскольку глибенкламид метаболизируется в основном CYP2C9, эти данные также подтверждают то, что линаглиптин не является ингибитором CYP2C9. Не ожидается клинически значимых взаимодействий и с другими производными сульфонилмочевины (например, глипизидом, толбутамидом и глимепиридом), которые, как и глибенкламид, в основном метаболизируются с участием CYP2C9.

Дигоксин

Совместное многократное применение у здоровых добровольцев линаглиптина 5 мг в день и дигоксина 0,25 мг в день не оказывало влияния на фармакокинетику дигоксина. Таким образом, линаглиптин *in vivo* не является ингибитором транспорта, опосредуемого P-гликопротеином.

Варфарин

Линаглиптин, применявшийся многократно в дозе 5 мг в день, не изменял фармакокинетику S(-) или R(+) варфарина, являющегося субстратом CYP2C9, вводимого однократно.

Симвастатин

Линаглиптин, применявшийся здоровыми добровольцами многократно, оказывал минимальное влияние на находящуюся в равновесном состоянии фармакокинетику симвастатина, являющегося чувствительным субстратом CYP3A4. После приема линаглиптина в дозе 10 мг, превышающей терапевтическую, совместно с симвастатином в суточной дозе 40 мг в течение 6 дней AUC симвастатина в плазме крови повышалась на 34%, а C_{max} – на 10%.

Оральные контрацептивы

Совместное применение линаглиптина в дозе 5 мг с левоноргестрелом или этинилэстрадиолом не изменяло фармакокинетику этих лекарственных средств в равновесном состоянии.

Метформин

Комбинации, применять которые следует с осторожностью

Глюкокортикоиды (при системном и местном применении), бета-2-агонисты и мочегонные средства обладают собственным гипергликемическим действием. Пациента следует информировать об этом, а уровень глюкозы в крови контролировать чаще, особенно в начале лечения такими лекарственными средствами. При необходимости доза гипогликемического лекарственного средства должна быть скорректирована во время терапии другим лекарственным средством и после его отмены.

Некоторые лекарственные средства могут неблагоприятно воздействовать на функцию почек, что может увеличить риск лактацидоза, например, НПВС, включая селективные ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ) II, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II и диуретики, особенно петлевые диуретики. В начале терапии или при использовании таких лекарственных средств в сочетании с метформинном необходимо тщательно проводить мониторинг функции почек.

Транспортеры органических катионов (ТОК)

Метформин является субстратом обоих транспортеров ТОК1 и ТОК2. Одновременный прием метформина с

- ингибиторами ТОК1 (например, верапамил) может снизить эффективность метформина;
- индукторами ТОК1 (например, рифампицин) может повысить абсорбцию метформина в ЖКТ и его эффективность;
- ингибиторами ТОК2 (например, циметидин, долутеграви́р, ранолазин, триметоприм, вандетаниб, изавуконазол) может снизить выведение метформина почками и, таким образом, привести к повышению концентрации метформина в плазме крови;
- ингибиторами ТОК1 и ТОК2 (например, кризотиниб, олапариб) может изменить эффективность и выведение метформина почками.

Поэтому при применении данных лекарственных средств одновременно с метформином рекомендуется соблюдать осторожность, особенно у пациентов с нарушением функции почек, так как концентрация метформина в плазме может повышаться. При необходимости доза метформина может корректироваться, так как ингибиторы/индукторы ТОК могут влиять на эффективность метформина.

Одновременный прием не рекомендуется

Алкоголь

Риск развития лактацидоза повышается при острой алкогольной интоксикации (особенно в случае голодания, нарушения питания или нарушении функции печени).

Йодированные контрастные вещества

Применение ДЖЕНТАДУЭТО должно прекращаться заранее или во время проведения исследований с использованием йодированных контрастных веществ и возобновляться не ранее чем через 48 часов после проведения исследований и только после получения результатов повторной оценки функции почек, свидетельствующих об отсутствии отклонений от нормы (см. разделы «Способ применения и дозировка» и «Меры предосторожности»).

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, линаглиптин/метформин 2,5 мг/850 мг или 2,5 мг/1000 мг.

По 10 таблеток в блистер ПВХ и ПТФХЭ/алюминиевая фольга.

По 6 блистеров с инструкцией по применению в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года. Не применять после истечения срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ и Ко. КГ, Германия.

Агентство в РБ

г. Минск, ул. В. Хоружей, 22-1402.

Тел.: (+375 17) 283 16 33, факс: (+375 17) 283 16 40.