

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ИНКРЕСИНК®

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Инкресинк, 25 мг + 15 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Инкресинк, 25 мг + 30 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: алоглиптина бензоат и пиоглитазона гидрохлорид

Инкресинк, 25 мг + 15 мг

Каждая таблетка, покрытая оболочкой, содержит алоглиптина бензоат и пиоглитазона гидрохлорид в количествах, эквивалентных 25 мг алоглиптина и 15 мг пиоглитазона.

Инкресинк, 25 мг + 30 мг

Каждая таблетка, покрытая оболочкой, содержит алоглиптина бензоат и пиоглитазона гидрохлорид в количествах, эквивалентных 25 мг алоглиптина и 30 мг пиоглитазона.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: *лактозы моногидрат (см. разделы 4.3, 4.4.)*.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Инкресинк, 25 мг + 15 мг

Желтые, круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с надписями «А/Р» и «25/15» на одной стороне.

Инкресинк, 25 мг + 30 мг

Светлые желто-красные, круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с надписями «А/Р» и «25/30» на одной стороне.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению.

Препарат Инкресинк показан для применения у взрослых от 18 лет во второй и третьей линии терапии сахарного диабета 2 типа (СД2):

- в качестве дополнения к диете и упражнениям для улучшения контроля гликемии у взрослых пациентов (особенно у пациентов с избыточной массой тела), у

которых монотерапия пиоглитазоном не привела к надлежащему контролю гликемии и которые не могут получать метформин в связи с наличием противопоказаний или непереносимости.

- в комбинации с метформином (т.е. тройная комбинированная терапия) в качестве дополнения к диете и упражнениям для улучшения контроля гликемии у взрослых пациентов (особенно у пациентов с избыточной массой тела), у которых не достигнут надлежащий контроль гликемии при применении максимальной переносимой дозы метформина и пиоглитазона.

Кроме того, препарат Инкресинк может применяться как замена таблеток алоглиптина и пиоглитазона, принимаемых отдельно, у тех взрослых пациентов (18 лет и старше) с СД2, которые ранее получали данную комбинацию.

После начала терапии препаратом Инкресинк следует осуществлять повторное обследование пациентов через 3-6 месяцев для оценки адекватности ответа на терапию (например, снижение содержания HbA1c). У пациентов, у которых не был достигнут адекватный ответ, применение препарата Инкресинк следует прекратить. Принимая во внимание потенциальные риски длительной терапии пиоглитазоном, медицинские работники, назначившие препарат, в ходе последующих стандартных обследований должны получить подтверждение, что польза от применения препарата Инкресинк сохраняется (см. раздел 4.4).

4.2. Режим дозирования и способ применения.

4.2.1. Режим дозирования.

Для различных режимов дозирования препарат Инкресинк доступен в виде таблеток, покрытых пленочной оболочкой, с дозировкой 25 мг + 15 мг, 25 мг + 30 мг.

Взрослые (18 лет и старше)

Доза препарата Инкресинк должна подбираться индивидуально на основании проводимого режима лечения пациента.

Для пациентов, с непереносимостью метформина или при наличии противопоказаний к приему метформина, при недостаточном контроле на фоне монотерапии пиоглитазоном рекомендуемая доза препарата Инкресинк составляет: одна таблетка 25 мг + 15 мг или 25 мг + 30 мг один раз в сутки, в зависимости от дозы пиоглитазона, уже принимаемой пациентом.

У пациентов с недостаточным контролем на фоне двойной терапии пиоглитазоном и максимальной переносимой дозой метформина, доза метформина остается прежней, при этом одновременно назначается препарат Инкресинк. Рекомендуемая доза составляет: одна таблетка 25 мг + 15 мг или 25 мг + 30 мг один раз в сутки, в зависимости от дозы пиоглитазона, уже принимаемой пациентом.

Следует соблюдать осторожность при назначении алоглиптина в комбинации с метформином и тиазолидиндионом, так как при данной трехкомпонентной терапии наблюдается повышенный риск гипогликемии (см. раздел 4.4). В случае гипогликемии, следует рассмотреть возможность уменьшения дозы тиазолидиндиона или метформина.

Для пациентов, заменяющих отдельные таблетки алоглиптина и пиоглитазона, следует выбрать препарат с суточными дозировками алоглиптина и пиоглитазона, соответствующими уже принимаемым.

Максимальная рекомендуемая суточная доза, равная 25 мг алоглиптина и 45 мг пиоглитазона, не должна превышать.

4.2.2. Особые группы пациентов.

Пациенты старше 65 лет

Не требуется коррекции дозы препарата Инкресинк у пациентов старше 65 лет. Тем не менее следует особенно тщательно подбирать дозу алоглиптина в связи с потенциальной возможностью снижения функции почек у данной возрастной группы пациентов.

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с легкой степенью почечной недостаточности (клиренс креатинина > 50 мл/мин, но ≤ 80 мл/мин) коррекции дозы препарата Инкресинк не требуется (см. раздел 5.2).

Пациентам со средней степенью почечной недостаточности (клиренс креатинина ≥ 30 мл/мин, но ≤ 50 мл/мин) следует назначать половину рекомендуемой дозы алоглиптина. Следовательно, пациентам со средней степенью почечной недостаточности не рекомендуется применение препарата Инкресинк в дозировке 25 мг + 15 мг или 25 мг + 30 мг (см. раздел 5.2).

Не рекомендуется применение препарата Инкресинк у пациентов с тяжелой степенью почечной недостаточности (клиренс креатинина < 30 мл/мин) или терминальной стадией почечной недостаточности, требующей проведения диализа.

Пациентам с почечной недостаточностью рекомендуется проводить оценку функции почек до начала лечения препаратом Инкресинк и периодически в процессе лечения (см. раздел 4.4).

Пациенты с печеночной недостаточностью

Препарат Инкресинк противопоказан у пациентов с печеночной недостаточностью (см. разделы 4.3, 4.4, 5.2).

Одновременное применение с сильными ингибиторами CYP2C8

Одновременный прием пиоглитазона и гемфиброзила (ингибитор CYP2C8) увеличивает значение AUC (площадь под кривой «концентрация-время») пиоглитазона приблизительно в три раза. Таким образом, максимальная рекомендуемая доза препарата Инкресинк при назначении в комбинации с гемфибросилом или другими сильными ингибиторами CYP2C8 составляет 25 мг +15 мг в сутки (см. разделы 4.5 и 5.2).

4.2.3. Дети.

Безопасность и эффективность препарата Инкресинк у детей в возрасте до 18 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

4.2.4. Способ применения.

Препарат принимают внутрь.

Препарат Инкресинк следует принимать один раз в сутки независимо от приема пищи. Таблетки следует проглатывать целиком, не разжевывая, запивая водой.

В случае если пациент пропустил прием препарата Инкресинк, он должен принять пропущенную дозу как можно быстрее. Недопустим прием двойной дозы препарата Инкресинк в один и тот же день.

4.3. Противопоказания.

- гиперчувствительность к действующим веществам или к любому вспомогательному веществу, указанному в разделе 6.1 или серьезные реакции гиперчувствительности к любому ингибитору дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) в анамнезе, в том числе анафилактические реакции, анафилактический шок и ангионевротический отек (см. раздел 4.8);
- хроническая сердечная недостаточность или хроническая сердечная недостаточность в анамнезе (функциональный класс I-IV по функциональной классификации хронической сердечной недостаточности Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, см. раздел

4.4);

- печеночная недостаточность (см. раздел 4.4);
- диабетический кетоацидоз;
- рак мочевого пузыря или рак мочевого пузыря в анамнезе (см. раздел 4.4);
- макрогематурия неясной этиологии (см. раздел 4.4).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении.

Общие указания

Препарат Инкресинк не следует принимать пациентам с сахарным диабетом 1 типа. Препарат Инкресинк не заменяет инсулин пациентам, которым требуется инсулинотерапия.

Задержка жидкости и сердечная недостаточность

На фоне применения пиоглитазона возможна задержка жидкости, которая в свою очередь может усугубить или спровоцировать развитие хронической сердечной недостаточности. Пациентам, имеющим по крайней мере один фактор риска развития хронической сердечной недостаточности (например, предшествующий инфаркт миокарда, симптоматическая ишемическая болезнь сердца (ИБС), или пожилой возраст), лечение следует начинать с самой низкой доступной дозы пиоглитазона и увеличивать дозу постепенно. У пациентов необходимо оценивать в динамике наличие возможных жалоб и клинических проявлений сердечной недостаточности, увеличения веса или отеков в случае снижения сердечной функции и при одновременной терапии пиоглитазоном и инсулином. Были получены пострегистрационные случаи появления сердечной недостаточности при терапии пиоглитазоном в комбинации с инсулином или у пациентов с сердечной недостаточностью в анамнезе. Поскольку и инсулин, и пиоглитазон вызывают задержку жидкости, одновременный прием может увеличить риск появления отеков. Были получены пострегистрационные случаи появления периферических отеков и сердечной недостаточности при терапии пиоглитазоном в комбинации с нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС), включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2).

Прием препарата Инкресинк должен быть прекращен, если наблюдается любое ухудшение со стороны сердечно-сосудистого состояния пациента.

Исследование сердечно-сосудистых исходов при приеме пиоглитазона проводилось с участием пациентов в возрасте до 75 лет с СД2 и существующим ранее тяжелым макрососудистым заболеванием. Пиоглитазон или плацебо добавляли к уже проводимой противодиабетической и сердечно-сосудистой терапии в течение 3,5 лет. Результаты этого исследования указывали на увеличение числа сообщений о случаях сердечной недостаточности, однако, это не приводило к увеличению показателя смертности в этом исследовании.

Пациенты пожилого возраста

Из-за возможных рисков, связанных с возрастом (особенно, для рака мочевого пузыря, переломов и сердечной недостаточности, связанных с приемом пиоглитазона) следует оценить соотношение польза/риск применения препарата Инкресинк перед его назначением пожилым пациентам.

Рак мочевого пузыря

Существует риск развития рака мочевого пузыря на фоне терапии препаратом Инкресинк на основании данных мета-анализа контролируемых клинических исследований (19 случаев из 12506 пациентов, 0,15 %) по сравнению с контрольной группой (7 случаев из 10212 пациентов, 0,07 %). $HR = 2,64$ (95 % ДИ 1,11-6,31, $P = 0,029$). После исключения из исследования пациентов, которые принимали лекарственный препарат меньше одного года до установления диагноза рака мочевого пузыря, было зарегистрировано 7 случаев (0,06 %) в группе с пиоглитазоном и 2 случая (0,02 %) в контрольной группе. Результаты эпидемиологических исследований также свидетельствуют о небольшом увеличении риска развития рака мочевого пузыря у пациентов с сахарным диабетом, получавших пиоглитазон, хотя не во всех исследованиях было выявлено статистически значимое повышение риска.

Факторы риска развития рака мочевого пузыря следует оценивать до начала применения препарата Инкресинк (риски включают возраст, курение, в том числе в анамнезе, воздействие некоторых профессиональных заболеваний или химиотерапевтических средств, например, циклофосфамида, предшествующая лучевая терапия органов малого таза). При наличии любой макрогематурии необходимо провести обследование и установить причину до начала терапии.

Пациентам следует незамедлительно обратиться к лечащему врачу, если на фоне лечения препаратом Инкресинк появляется макрогематурия или другие симптомы, такие как дизурия или неотложные позывы к мочеиспусканию.

Контроль функции печени

Были получены пострегистрационные сообщения о нарушениях функции печени при приеме пиоглитазона (см. раздел 4.8). Также были получены пострегистрационные сообщения о нарушениях функции печени, включая печеночную недостаточность при приеме алоглиптина. Следовательно, рекомендуется осуществлять периодический мониторинг уровней ферментов печени у пациентов, получающих препарат Инкресинк. Уровень ферментов печени следует проверять до начала терапии у всех пациентов. Терапию препаратом Инкресинк не следует начинать у пациентов, если активность АЛТ превышает в 2,5 раза верхнюю границу нормы или при наличии других симптомов печеночной недостаточности.

После начала терапии препаратом Инкресинк, рекомендуется периодически контролировать сывороточную активность ферментов печени в плазме крови с учетом оценки клинической ситуации. Если уровень сывороточной активности АЛТ превышает верхнюю границу нормы в 3 раза во время прохождения терапии, то уровень ферментов печени следует перепроверить как можно быстрее. Если уровень сывороточной активности АЛТ остается выше верхней границы нормы в 3 раза, то терапию следует прекратить. Если у пациента развиваются симптомы, предполагающие нарушение функции печени (необъяснимая тошнота, рвота, боль в животе, слабость, анорексия, потемнение мочи) следует проверить сывороточную активность ферментов печени. Решение о возможности дальнейшего применения препарата Инкресинк следует принимать, руководствуясь врачебной оценкой клинической ситуации до получения результатов лабораторных тестов. При появлении желтухи прием лекарственного препарата следует прекратить.

Почечная недостаточность

У пациентов с почечной недостаточностью легкой степени тяжести ($КК \geq 50$ мл/мин) не требуется коррекции дозы препарата Инкресинк.

Препарат Инкресинк в дозировках 25 мг + 15 мг или 25 мг + 30 мг не рекомендуется пациентам с почечной недостаточностью средней степени тяжести, с тяжелым

нарушением функции почек или терминальной стадией почечной недостаточности, требующей проведения диализа, поскольку данным пациентам показана меньшая дозировка алоглиптина, чем представленная в фиксированной комбинации препарата Инкресинк. Пациентам с почечной недостаточностью рекомендуется проводить оценку функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ)) до начала и периодически в течение лечения препаратом Инкресинк (см. раздел 4.2). Нет доступной информации о применении пиоглитазона и алоглиптина у пациентов, проходящих диализ и, следовательно, таким пациентам не следует применять комбинацию алоглиптина и пиоглитазона (см. разделы 4.2 и 5.2).

Увеличение массы тела

В клинических исследованиях с применением пиоглитазона отмечено дозозависимое увеличение массы тела, что может быть связано с накоплением жировых масс, и, в некоторых случаях, с задержкой жидкости. В некоторых случаях, увеличение массы тела может быть симптомом сердечной недостаточности, поэтому массу тела следует тщательно контролировать. Пациентам с сахарным диабетом следует контролировать режим питания. Пациентов следует предупредить о необходимости строгого соблюдения низкокалорийной диеты.

Нарушения со стороны крови

Отмечалось небольшое снижение среднего уровня гемоглобина (4 % относительного снижения) и гематокрита (4,1 % относительного снижения) во время прохождения терапии пиоглитазоном, согласно гемодилюции. Схожие изменения наблюдались у пациентов, проходивших лечение метформином (гемоглобин 3 - 4 % и гематокрит 3,6 - 4,1 % относительного снижения) и, в меньшей степени, препаратами сульфонилмочевины и инсулином (гемоглобин 1 - 2 % и гематокрит 1 - 3,2 % относительного снижения), в ходе сравнительных контролируемых исследований с использованием пиоглитазона.

Применение с другими гипогликемическими лекарственными препаратами и гипогликемия

Вследствие повышенного риска развития гипогликемии при приеме метформина, можно рассмотреть возможность снижения дозы метформина или пиоглитазона для уменьшения риска развития гипогликемии в случае использования этой комбинации (см. раздел 4.2).

Неизученные комбинации

Эффективность и безопасность препарата Инкресинк в качестве тройной терапии с препаратами сульфонилмочевины не установлена и, следовательно, применение такой комбинации не рекомендуется.

Препарат Инкресинк не следует применять в комбинации с инсулином, поскольку безопасность и эффективность данной комбинации не установлена.

Нарушения со стороны органа зрения

Пострегистрационные отчеты о новом эпизоде или ухудшении диабетического макулярного отека со снижением остроты зрения регистрировались при применении тиазолидиндионов, включая пиоглитазон. У многих таких пациентов одновременно развивался периферический отек. Пока неясно, есть ли прямая связь между приемом пиоглитазона и появлением макулярного отека, но врачам, назначающим лечение, не следует упускать из виду вероятность развития макулярного отека, если пациенты, принимающие препарат Инкресинк, сообщают о нарушении остроты зрения; следует рассмотреть возможность обращения к офтальмологу за надлежащей медицинской помощью.

Реакции гиперчувствительности

Реакции гиперчувствительности, включая анафилактические реакции, ангионевротический отек и эксфолиативные кожные заболевания, включая синдром Стивенса-Джонсона и полиморфную эритему, наблюдались при приеме ингибиторов ДПП-4, также поступали соответствующие спонтанные сообщения после приема алоглиптина в рамках пострегистрационного применения. В ходе клинических исследований алоглиптина, об анафилактических реакциях сообщалось редко.

Острый панкреатит

Применение ингибиторов ДПП-4 было связано с потенциальным риском развития острого панкреатита. В обобщенном анализе 13 клинических исследований применения алоглиптина в дозе 25 мг/сут, 12,5 мг/сут, препарата сравнения и плацебо частота развития острого панкреатита составила 2, 1, 1 или 0 случаев на 1000 пациенто-лет в каждой группе соответственно. В исследовании сердечно-сосудистых исходов частота выявления острого панкреатита у пациентов, проходивших лечение алоглиптином или плацебо, составила 3 и 2 случая на 1000 пациенто-лет соответственно. В пострегистрационном периоде

поступали спонтанные сообщения о неблагоприятных побочных реакциях в виде острого панкреатита. Пациенты должны быть проинформированы о характерных симптомах острого панкреатита: стойкая сильная боль в животе, которая может иррадиировать в спину. При подозрении на развитие острого панкреатита, прием препарата Инкресинк следует прекратить; при подтверждении острого панкреатита прием препарата Инкресинк не возобновляют. Пациентам с панкреатитом в анамнезе следует соблюдать осторожность.

Другие нарушения

Увеличение частоты переломов костей у женщин наблюдалась по результатам обобщенного анализа нежелательных реакций переломов костей в ходе рандомизированных, контролируемых, двойных слепых клинических исследований с участием более 8100 пациентов, проходивших лечение пиоглитазоном и 7400 пациентов, проходивших лечение препаратом сравнения, в течение до 3,5 лет.

Переломы наблюдались у 2,6 % женщин, принимавших пиоглитазон, по сравнению с 1,7 % женщин, проходивших лечение препаратом сравнения. Повышение частоты переломов у мужчин, проходивших лечение пиоглитазоном (1,3 %) и препаратом сравнения (1,5 %), не наблюдалось.

Рассчитанная частота переломов составила 1,9 перелом на 100 пациенто-лет у женщин, проходивших лечение пиоглитазоном и 1,1 перелом на 100 пациенто-лет у женщин, проходивших лечение препаратом сравнения. Наблюдаемый избыточный риск переломов для женщин в этом наборе данных, принимающих пиоглитазон, составляет, следовательно, 0,8 переломов на 100 пациенто-лет применения препарата.

В ходе проспективного исследования макрососудистого риска PROactive на протяжении 3,5 лет, у 44/870 (5,1 %; 1,0 перелом на 100 пациенто-лет) пациенток, проходивших лечение пиоглитазоном, регистрировались переломы по сравнению с 23/905 (2,5 %; 0,5 переломов на 100 пациенто-лет) пациенток, проходивших лечение препаратом сравнения. Повышение частоты переломов у мужчин, проходивших лечение пиоглитазоном (1,7 %) и препаратом сравнения (2,1 %), не наблюдалось.

Результаты некоторых эпидемиологических исследований позволяли предположить наличие схожего повышенного риска переломов у мужчин и женщин. Следует учитывать риск переломов в случае длительного лечения пациентов, принимающих препарат Инкресинк (см. раздел 4.8).

Как следствие усиления действия инсулина, лечение пиоглитазоном у пациентов с синдромом поликистоза яичников может привести к возобновлению овуляции. Эти пациентки могут подвергаться риску наступления беременности. Следовательно, пациентов нужно информировать о риске беременности и, если пациентка хочет забеременеть или наступает беременность, лечение препаратом Инкресинк следует прекратить (см. раздел 4.6).

Препарат Инкресинк следует применять с осторожностью во время одновременного приема ингибиторов цитохрома P450 2C8 (например, гемфиброзила) или индукторов (например, рифампицина). Должен осуществляться тщательный гликемический контроль. Необходимо рассмотреть возможность подбора дозы пиоглитазона согласно рекомендованному режиму дозирования или внесения изменений в лечение диабета (см. раздел 4.5).

Таблетки Инкресинк содержат лактозу. Пациентам с редкими наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, общая лактазная недостаточность или глюкозо-галактозная мальабсорбция, не следует принимать этот лекарственный препарат.

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

Совместный прием 25 мг алоглиптина один раз в сутки и 45 мг пиоглитазона один раз в сутки в течение 12 дней у здоровых добровольцев не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетику алоглиптина, пиоглитазона или их активных метаболитов.

Исследования специфического фармакокинетического лекарственного взаимодействия с использованием препарата Инкресинк не проводились. В следующем разделе описываются виды взаимодействия, наблюдаемые при использовании отдельных компонентов препарата Инкресинк (алоглиптин/пиоглитазон).

Взаимодействия с пиоглитазоном

Одновременный прием пиоглитазона и гемфиброзила (ингибитор цитохрома P450 2C8) приводит к 3-кратному увеличению значения AUC (площадь под кривой «концентрация-время») для пиоглитазона. Поскольку существует потенциальный риск увеличения количества дозозависимых нежелательных реакций, может потребоваться снижение дозы

пиоглитазона при одновременном приеме с гемфиброзилом. Должен осуществляться тщательный гликемический контроль. (см. раздел 4.4).

Одновременный прием пиоглитазона и рифампицина (индуктор цитохрома P450 2C8) приводит к 54 % уменьшению AUC для пиоглитазона. Может потребоваться увеличение дозы пиоглитазона при одновременном приеме рифампицина. Должен осуществляться тщательный гликемический контроль (см. раздел 4.4).

Результаты исследований взаимодействия указывали на то, что пиоглитазон не оказывает значимого влияния на фармакокинетику или фармакодинамику дигоксина, варфарина, фенпрокумона или метформина. Совместный прием пиоглитазона с препаратами сульфонилмочевины, по-видимому, не влияет на фармакокинетику сульфонилмочевины. Результаты исследований с участием людей позволяют предположить отсутствие стимулирования основного индуцируемого цитохрома P450, 1A, 2C8/9 и 3A4. Результаты исследований *in vitro* указывали на отсутствие ингибирования любого подтипа цитохрома P450. Не ожидается, что будут происходить взаимодействия с субстанциями, которые метаболизируются этими ферментами, например, пероральные контрацептивы, циклоспорин, блокаторы кальциевых каналов и ингибиторы ГМГКоА редуктазы.

Влияние других лекарственных препаратов на алоглиптин

Алоглиптин в основном выводится из организма в неизменном виде почками и в незначительной степени метаболизируется ферментной системой цитохрома (CYP) P450 (см. раздел 5.2). Таким образом, взаимодействие с ингибиторами CYP не ожидается и не демонстрировалось.

В исследованиях по взаимодействию с другими лекарственными средствами на фармакокинетику алоглиптина не оказывали клинически значимого эффекта следующие препараты: гемфиброзил (ингибитор CYP2C8/9), флюконазол (ингибитор CYP2C9), кетоконазол (ингибитор CYP3A4), циклоспорин (ингибитор р-гликопротеина), воглибоз (ингибитор α -гликозидазы), дигоксин, метформин, циметидин, пиоглитазон или аторвастатин.

Влияние алоглиптина на другие лекарственные препараты

Результаты исследований *in vitro* позволяют предположить, что алоглиптин не ингибирует и не индуцирует изоформы CYP 450 в концентрации, достигнутой при приеме рекомендованной дозы 25 мг алоглиптина (см. раздел 5.2). Таким образом,

взаимодействие с субстратами изоформ CYP 450 не ожидается и не демонстрировалось. В ходе исследований *in vitro*, алоглиптин не проявлял себя ни как субстрат, ни как ингибитор основных транспортеров, связанных с распределением активного вещества в почках: транспортер органических анионов-1, транспортер органических анионов-3 или транспортер органических катионов-2 (ОСТ2). Более того, данные клинических исследований не указывают на взаимодействие с ингибиторами р-гликопротеина или субстратами.

В ходе клинических исследований, алоглиптин не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетику кофеина, (R)-варфарина, пиоглитазона, глибурида, толбутамида, (S)-варфарина, декстрометорфана, аторвастатина, мидазолама, перорального контрацептива (норэтиндрона и этинилэстрадиола), дигоксина, фексофенадина, метформина или циметидина, таким образом, подтверждая *in vivo* малую склонность вызывать взаимодействие с субстратами CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, р-гликопротеином и ОСТ2.

У здоровых добровольцев, алоглиптин не оказывал влияния на протромбиновый индекс или Международное нормализованное отношение (МНО) при одновременном приеме с варфарином.

Комбинация алоглиптина с другими гипогликемическими лекарственными препаратами

Прием алоглиптина в комбинации с метформином, или пиоглитазоном (тиазолидиндион), или воглибозом (ингибитором α -гликозидазы), или глибенкламидом (производное сульфонилмочевины) не показал клинически значимых фармакокинетических взаимодействий.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность.

Нет данных о применении препарата Инкресинк у беременных женщин. Исследования на животных с использованием алоглиптина и пиоглитазона в виде комбинированного лечения указывали на репродуктивную токсичность (задержка развития плода и отклонения формирования внутренних органов плода, связанные с приемом пиоглитазона см. раздел 5.3). Применение препарата Инкресинк во время беременности противопоказано.

Риск, связанный с применением алоглиптина

Отсутствуют данные о применении алоглиптина у беременных женщин. Результаты исследований на животных не указывают на прямое или косвенное негативное воздействие алоглиптина на репродуктивную систему (см. раздел 5.3).

Риск, связанный с применением пиоглитазона

Отсутствуют достаточные данные для установления безопасности применения пиоглитазона во время беременности у человека. Задержка внутриутробного развития оказалась выраженной в ходе исследований с использованием пиоглитазона на животных. Это объяснялось действием пиоглитазона в части ослабления гиперинсулинемии у матерей и усиления резистентности к инсулину, что проявлялось во время беременности, тем самым, уменьшая наличие метаболических субстратов для роста плода. Значимость подобного механизма у человека не определена.

Лактация.

Исследования на лактирующих животных с использованием комбинированных активных веществ препарата Инкресинк не проводились. В ходе исследований, проведенных с использованием отдельных активных веществ, алоглиптин и пиоглитазон проникали в молоко лактирующих крыс. Отсутствуют данные о проникновении алоглиптина и пиоглитазона в грудное молоко у людей. Риск для грудного ребенка исключать нельзя.

Принимать решение о прекращении грудного вскармливания или прерывании терапии препаратом Инкресинк, следует, учитывая ожидаемую пользу при кормлении грудью для ребенка и ожидаемую пользу при терапии для женщины.

Фертильность.

Влияние препарата Инкресинк на репродуктивные функции у людей не исследовалось. Побочных эффектов на репродуктивные функции в ходе исследований на животных, проведенных с использованием алоглиптина, не наблюдалось (см. раздел 5.3). В ходе исследований фертильности на животных, проведенных с использованием пиоглитазона, влияния на спаривание, оплодотворение или коэффициент плодовитости не отмечалось.

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

Препарат Инкресинк не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Тем не менее,

пациентам, у которых появилось расстройство зрения, следует быть осторожными при управлении транспортными средствами или работе с механизмами. Пациентов следует предупреждать о риске гипогликемии в случае приема препарата Инкресинк в комбинации с другими гипогликемическими лекарственными препаратами, которые, как известно, вызывают гипогликемию.

4.8. Нежелательные реакции.

4.8.1. Резюме профиля безопасности.

Острый панкреатит является серьезной нежелательной реакцией, приписываемой активному веществу алоглиптину препарата Инкресинк (см. раздел 4.4). Реакции гиперчувствительности, включая синдром Стивенса-Джонсона, анафилактические реакции и ангионевротический отек, являются серьезными нежелательными реакциями и связаны с активным веществом алоглиптином препарата Инкресинк (см. раздел 4.4). Другие реакции, такие как инфекции верхних дыхательных путей, синусит, головная боль, гипогликемия, тошнота, увеличение веса и отек могут возникать часто (от $\geq 1/100$ до $<1/10$).

Клинические исследования, проведенные для подтверждения эффективности и безопасности препарата Инкресинк, включали одновременный прием алоглиптина и пиоглитазона в качестве отдельных таблеток. Тем не менее, результаты исследований биоэквивалентности указывали на то, что Инкресинк, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, являются биоэквивалентными по отношению к соответствующим дозам алоглиптина и пиоглитазона, которые принимали одновременно в виде отдельных таблеток.

Приведенная информация основывается на данных анализа в общей сложности 3504 пациентов с СД2, включая 1908 пациентов, проходивших лечение алоглиптином и пиоглитазоном, которые участвовали в 4 двойных слепых, контролируемых по плацебо или активному веществу клинических исследованиях 3 фазы. В ходе этих исследований оценивался эффект совместного применения алоглиптина и пиоглитазона на гликемический контроль и их безопасность в качестве комбинированной терапии, в качестве двухкомпонентной терапии у пациентов, первоначально проходивших лечение одним пиоглитазоном (с метформином или препаратом сульфонилмочевины или без них), а также в качестве дополнительной терапии к метформину.

4.8.2. Табличное резюме нежелательных реакций.

Нежелательные реакции расцениваются по классу систем органов и частоте возникновения.

Частота возникновения определяется как:

Очень часто: $\geq 1/10$

Часто: $\geq 1/100$, но $< 1/10$

Нечасто: $\geq 1/1000$, но $< 1/100$

Редко: $\geq 1/10\,000$, но $< 1/1000$

Очень редко: $< 1/10\,000$

Частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 1: Нежелательные реакции

Класс систем органов Нежелательная реакция	Частота возникновения нежелательных реакций		
	Алоглиптин	Пиоглитазон	Инкресинк
Инфекции и инвазии			
инфекции верхних дыхательных путей	Часто	Часто	Часто
назофарингит	Часто		
синусит		Нечасто	Часто
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)			
рак мочевого пузыря		Нечасто	
Нарушения со стороны иммунной системы			
реакции гиперчувствительности	Частота неизвестна		
реакции гиперчувствительности и аллергические реакции		Частота неизвестна	
Нарушения метаболизма и питания			
гипогликемия	Часто		Часто
Нарушения со стороны нервной системы			
головная боль	Часто		Часто
гипестезия		Часто	
бессонница		Нечасто	
Нарушения со стороны органа зрения			
расстройство зрения		Часто	
макулярный отек		Частота неизвестна	

Желудочно-кишечные нарушения			
боль в животе	Часто		Часто
гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	Часто		
диарея	Часто		
диспепсия			Часто
тошнота			Часто
острый панкреатит	Частота неизвестна		
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей			
нарушение функции печени, в том числе печеночная недостаточность	Частота неизвестна		
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей			
зуд	Часто		Часто
сыпь	Часто		
эксфолиативные кожные заболевания, включая синдром Стивенса-Джонсона	Частота неизвестна		
полиморфная эритема	Частота неизвестна		
ангионевротический отек	Частота неизвестна		
крапивница	Частота неизвестна		
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани			
миалгия			Часто
перелом кости		Часто	
Общие нарушения и реакции в месте введения			
периферический отек			Часто
увеличение массы тела			Часто
Лабораторные и инструментальные данные			
увеличение массы тела		Часто	
повышение уровня аланинаминотрансферазы		Частота неизвестна	

4.8.3. Описание отдельных нежелательных реакций.

Реакции гиперчувствительности

Пострегистрационные спонтанные сообщения о реакциях гиперчувствительности у пациентов, проходивших лечение пиоглитазоном, включают анафилаксию, ангионевротический отек и крапивницу.

Гипогликемия

Эпизоды гипогликемии были зафиксированы на основании уровня глюкозы в крови и/или клинических признаков и симптомов гипогликемии.

В исследовании монотерапии частота распространенности гипогликемии составила 1,5 % среди пациентов, получавших алоглиптин, по сравнению с 1,6 % в группе плацебо. Использование алоглиптина в качестве дополнительной терапии к глибенкламиду или инсулину не повышало частоту распространенности гипогликемии по сравнению с плацебо. В исследовании монотерапии, сравнивавшем алоглиптин и производное сульфонилмочевины у пожилых пациентов, частота распространенности гипогликемии составила 5,4 % для алоглиптина по сравнению с 26 % для глипизида.

В клинических исследованиях пиоглитазона нежелательные реакции в виде гипогликемии были зарегистрированы на основании клинической оценки исследователей и не требовали подтверждения с помощью определения уровня глюкозы в периферической крови.

Нарушения зрения

Нарушения зрения отмечались в основном на ранних этапах лечения. Как и в случае других гипогликемических средств, это, как правило, связано с изменением уровня глюкозы в крови, что приводит к временному нарушению тургора и коэффициента преломления хрусталика.

Отеки

Об отеке сообщалось у 6 - 9 % пациентов, принимавших пиоглитазон в течение одного года в ходе контролируемых клинических исследований. Частота возникновения отека в группах, получавших препарат сравнения (сульфонилмочевина, метформин), составила 2-5 %. В отчетах описывались случаи от легкого до умеренного отека, как правило, не требовавшие прекращения лечения.

Переломы костей

Согласно обобщенному анализу нежелательных реакций в рамках рандомизированных, двойных слепых клинических исследований с контролем по препарату сравнения у более 8100 пациентов в группах, проходивших лечение пиоглитазоном и у 7400 пациентов в

группах, проходивших лечение препаратом сравнения на протяжении до 3,5 лет наблюдались переломы костей. Увеличенная частота переломов наблюдалась у женщин, принимающих пиоглитазон (2,6 %) и препарат сравнения (1,7 %). Чаще переломы наблюдались у пациентов в возрасте 65 лет или старше, и более высокая распространенность переломов наблюдалась после воздействия пиоглитазона от 1 до 2 лет, при этом воздействие пиоглитазона более 2 лет не было четко связано с увеличением распространенности переломов. Увеличение частоты переломов у мужчин, проходивших лечение пиоглитазоном (1,3 %) и препаратом сравнения (1,5 %), не наблюдалось. В ходе проактивного исследования на протяжении 3,5 лет, регистрировались переломы у 44/870 (5,1 %) пациенток, принимавших пиоглитазон, по сравнению с 23/905 (2,5 %) пациенток, принимавших препарат сравнения. Увеличение частоты переломов у мужчин, принимавших пиоглитазон (1,7 %) и препарат сравнения (2,1 %), не наблюдалось. О пострегистрационных случаях переломов костей сообщалось у пациентов мужского и женского пола (см. раздел 4.4).

Увеличение массы тела

В ходе исследований с контролем по активному препарату сравнения, средняя прибавка веса при применении пиоглитазона в качестве монотерапии составила 2-3 кг на протяжении одного года. Эти показатели схожи с данными, полученными при анализе группы, получавшей активный препарат сравнения сульфонилмочевины. В ходе исследований комбинированной терапии, при применении пиоглитазона в качестве дополнения к метформину отмечалась средняя прибавка веса 1,5 кг на протяжении одного года, а при применении в качестве дополнения к препарату сульфонилмочевины, этот показатель составил 2,8 кг. В группах, получавших препарат сравнения, в результате добавления сульфонилмочевины к метформину среднее увеличение массы тела составило 1,3 кг, а в результате добавления метформина к сульфонилмочевине, средняя потеря веса составила 1,0 кг.

Влияние на функцию печени

В ходе клинических исследований с использованием пиоглитазона, уровень АЛТ, больше чем в три раза превышающий верхнюю границу нормы, наблюдался с равной частотой в группах, получавших плацебо, но с меньшей частотой в группах, получавших препарат сравнения: метформин или сульфонилмочевину. Средний уровень ферментов печени

снижался при прохождении лечения пиоглитазоном. Во время пострегистрационного применения возникали редкие случаи повышения уровня ферментов печени и нарушение функции печени. Хотя и в очень редких случаях, но сообщалось о летальных исходах; причинная связь не была установлена.

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 (РОСЗДРАВНАДЗОР)

109074, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1

Телефон: 8 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.ru

Адрес в интернете: <http://www.roszdravnadzor.ru>

Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

220037, Минск, Товарищеский пер., 2а

Телефон: +375172995514

Факс: +375172995358

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Адрес в интернете: rceth.by

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета контроля качества и безопасности товаров и услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан

010000, г. Нур-Султан, пр. Бауыржана Момышулы, 2/3

Тел.: +77172789902

Электронная почта: farm@dari.kz

Адрес в интернете: www.ndda.kz

Республика Армения

«Научный Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. Академика Э. Габриеляна» АОЗТ

0051, Ереван, пр. Комитаса 49/4

Телефон: +37410200505

+37496220505

Электронная почта: vigilance@pharm.am

Адрес в интернете: www.pharm.am

Кыргызская Республика

Департамент лекарственного обеспечения и медицинской техники при Министерстве
Здравоохранения Кыргызской Республики

720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Телефон: 08008002626

Электронная почта: dlomt@pharm.kg

Адрес в интернете: www.pharm.kg

4.9. Передозировка.

Данные по передозировке комбинированного препарата Инкресинк отсутствуют.

Алоглиптин

Максимальная доза алоглиптина, применяемая в клинических исследованиях, составляла 800 мг/сут у здоровых добровольцев и 400 мг/сут у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) в течение 14 дней. Это в 32 и 16 раз соответственно превышает рекомендуемую суточную дозу 25 мг алоглиптина.

Какие-либо серьезные нежелательные явления при приеме препарата в этих дозах отсутствовали.

Пиоглитазон

В клинических исследованиях пациенты принимали пиоглитазон в дозах, превышающих максимально рекомендованную дозу, которая составляет 45 мг.

Максимальная доза пиоглитазона, применяемая в клинических исследованиях, составляла 120 мг/сутки в течение четырех дней, затем 180 мг/сутки в течение семи дней. Какие-либо серьезные нежелательные явления при приеме препарата в этих дозах отсутствовали. Гипогликемия может развиваться при приеме препарата Инкресинк в комбинации с препаратами сульфонилмочевины или инсулина.

Меры в случае передозировки

При передозировке может быть рекомендовано промывание желудка и симптоматическое лечение.

Алоглиптин слабо диализируется. В клинических исследованиях только 7% дозы удалялось из организма в течение 3 часового сеанса гемодиализа. Таким образом, гемодиализ не является эффективным методом лечения при передозировке. Данных об эффективности перитонеального диализа алоглиптина нет.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства.

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

Код АТХ: A10BD09.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Препарат Инкресинк представляет собой комбинацию двух гипогликемических средств с взаимодополняющими и разными механизмами действия, предназначенную для улучшения контроля гликемии у пациентов с СД2: алоглиптина, ингибитора фермента дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) и пиоглитазона, представителя класса тиазолидиндионов. Результаты исследований на животных при лечении диабета указывали на то, что комбинированное применение алоглиптина и пиоглитазона продуцировало аддитивное и синергическое улучшение гликемического контроля, увеличение содержания панкреатического инсулина и нормализованное распределение бета-клеток поджелудочной железы.

Алоглиптин

Алоглиптин является сильнодействующим и высокоселективным ингибитором ДПП-4. Его избирательность в отношении ДПП-4 более чем в 10 000 раз превосходит его действие в отношении других родственных ферментов, включая ДПП-8 и ДПП-9. ДПП-4

является основным ферментом, участвующим в быстрой деградации гормонов семейства инкретина: глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулиотропного пептида (ГИП). Гормоны семейства инкретинов секретируются в кишечнике, их концентрация повышается в ответ на прием пищи. ГПП-1 и ГИП увеличивают синтез инсулина и его секрецию бета-клетками поджелудочной железы. ГПП-1 также ингибирует секрецию глюкагона и уменьшает продукцию глюкозы печенью. Поэтому, повышая концентрацию инкретинов, алоглиптин увеличивает глюкозозависимую секрецию инсулина и уменьшает секрецию глюкагона при повышенной концентрации глюкозы в крови.

Пиоглитазон

Действие пиоглитазона опосредовано снижением инсулинорезистентности. Пиоглитазон действует путем активации специфических ядерных рецепторов (гамма-рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом), приводя к увеличению чувствительности к инсулину клеток печени, жировой ткани и скелетных мышц. Лечение пиоглитазоном приводит к уменьшению выработки глюкозы в печени и увеличению периферической утилизации глюкозы при инсулинорезистентности.

У пациентов с СД2 на фоне лечения пиоглитазоном снижается уровень гликемии как натощак, так и после приема пищи. Улучшение гликемического контроля сопровождается снижением концентрации инсулина в плазме натощак и после приема пищи.

Результаты анализа с гомеостатической моделью оценки (индекса НОМА) указывают на то, что пиоглитазон улучшает функцию бета-клеток, а также увеличивает чувствительность к инсулину. Результаты двухлетних клинических исследований указывали на сохранение подобного эффекта.

В ходе однолетних клинических исследований выяснилось, что пиоглитазон стабильно обеспечивал статистически значимое уменьшение отношения альбумин/креатинин по сравнению с исходным уровнем.

Эффект пиоглитазона (монотерапия 45 мг по сравнению с плацебо) изучался в ходе исследования диабета 2 типа продолжительностью 18 недель. Значимое увеличение массы тела было связано с применением пиоглитазона. Количество висцерального жира значительно уменьшалось, тогда, как экстраабдоминальная жировая масса увеличивалась. Подобные изменения в распределении жировой массы в организме при приеме

пиоглитазона сопровождались увеличением чувствительности к инсулину. В большинстве клинических исследований наблюдалось снижение общего уровня триглицеридов и свободных жирных кислот в плазме крови, а также повышение уровня холестерина ЛПВП по сравнению с плацебо, и еще незначительное повышение уровня холестерина ЛПНП.

В ходе клинического исследования продолжительностью до двух лет, пиоглитазон способствовал снижению общего уровня триглицеридов и свободных жирных кислот в плазме крови, а также повышению уровня холестерина ЛПВП по сравнению с плацебо, метформином или гликлазидом. Применение пиоглитазона не приводило к статистически значимому повышению уровня холестерина ЛПНП по сравнению с плацебо, в то время как в сравнении с метформином и гликлазидом наблюдалось его снижение. В ходе исследования продолжительностью 20 недель, выяснилось, что пиоглитазон, наряду со снижением уровня триглицеридов натощак, снижал также гипертриглицеридемию после приема пищи посредством воздействия на поглощенные и синтезированные в печени триглицериды. Данные эффекты не зависели от воздействия пиоглитазона на гликемию и статистически значимо отличались от эффектов воздействия глибенкламида.

Клиническая эффективность

Клинические исследования, проведенные с целью подтверждения эффективности препарата Инкресинк, включали одновременный прием алоглиптина и пиоглитазона в качестве отдельных таблеток. Тем не менее, результаты исследований биоэквивалентности указывали на то, что Инкресинк, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, являются биоэквивалентными по отношению к соответствующим дозам алоглиптина и пиоглитазона, которые принимали совместно в виде отдельных таблеток.

Совместный прием алоглиптина и пиоглитазона изучался в рамках двухкомпонентной терапии у пациентов, первоначально проходивших лечение одним пиоглитазоном (с метформином или сульфонилмочевинной или без них), а также в рамках дополнительной терапии к метформину.

Применение 25 мг алоглиптина у пациентов с СД2 продуцировало максимальное ингибирование ДПП-4 в течение 1-2 часов и превышало 93 % после однократного приема 25 мг и после 14 дней приема 25 мг один раз в сутки. Ингибирование ДПП-4 после 14 дней приема сохранялось на уровне выше 81 % через 24 часа. После того, как вывели среднее значение концентрации глюкозы через 4 часа после приема пищи – завтрак, обед

и ужин, по завершении 14 дней лечения алоглиптином 25 мг зафиксировали средний показатель снижения с поправкой на плацебо относительно исходных значений -35,2 мг/дл.

После приема только 25 мг алоглиптина и 25 мг алоглиптина в комбинации с 30 мг пиоглитазона отмечалось значимое снижение уровня глюкозы и глюкагона после приема пищи, а также значимое повышение постпрандиального уровня активного ГПП-1 на 16 неделе по сравнению с плацебо ($p < 0,05$). Кроме того, прием только 25 мг алоглиптина и 25 мг алоглиптина в комбинации с 30 мг пиоглитазона продуцировал статистически значимое ($p < 0,001$) снижение общего уровня триглицеридов на 16 неделе согласно данным о постпрандиальных постепенных отклонениях $AUC_{(0-8)}$ относительно исходных значений по сравнению с плацебо.

В общей сложности, 3504 пациента с СД2, включая 1908 пациентов, проходивших лечение алоглиптином и пиоглитазоном, участвовали в 3 двойных слепых, контролируемых по плацебо или активному препарату клинических исследованиях 4 фазы, проведенных с целью оценки эффекта совместного применения алоглиптина и пиоглитазона на гликемический контроль и их безопасность. В этих исследованиях, возраст 312 пациентов, проходивших лечение алоглиптином/пиоглитазоном, составил ≥ 65 лет. Исследования включали 1269 пациентов с легким нарушением функции почек и 161 пациент с умеренным нарушением функции почек, проходивших лечение алоглиптином/пиоглитазоном.

В целом, лечение с приемом рекомендованной суточной дозы 25 мг алоглиптина в комбинации с пиоглитазоном улучшало гликемический контроль. Это доказывалось клинически значимым и статистически достоверным снижением содержания гликозилированного гемоглобина (HbA1c) и содержания глюкозы в плазме крови натощак по сравнению с контрольной группой, начиная с исходных и заканчивая конечными точками исследования. Снижение содержания HbA1c оказалось схожим в разных подгруппах, включая нарушение функции почек, возраст, пол и индекс массы тела, тогда как различия между расами (например, белокожие и не белокожие пациенты) были небольшими. Также наблюдалось клинически значимое снижение содержания HbA1c по сравнению с контрольной группой, независимо от исходной фоновой дозы лекарственного препарата. Повышенное исходное содержание HbA1c было связано с более заметным

снижением содержания HbA1c. Таким образом, влияние алоглиптина на массу тела и уровень липидов оказалось нейтральным.

Алоглиптин в качестве дополнительной терапии к пиоглитазону

Добавление 25 мг алоглиптина, принимаемого один раз в сутки, в схему терапии пиоглитазоном (средняя доза = 35,0 мг, с метформином или препаратом сульфонилмочевины или без них) приводило к статистически значимому улучшению содержания HbA1c и содержания глюкозы в плазме натощак на 26 неделе относительно исходных значений по сравнению с добавлением плацебо (Таблица 2). Также наблюдалось клинически значимое снижение содержания HbA1c по сравнению с плацебо при приеме 25 мг алоглиптина, независимо от того, проходили ли пациенты сопутствующую терапию метформином или препаратами сульфонилмочевины. У значительно большего числа пациентов, получавших 25 мг алоглиптина (49,2 %), отмечалось целевое содержание HbA1c $\leq 7,0$ % по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (34,0 %) на 26 неделе ($p = 0,004$).

Алоглиптин в качестве дополнительной терапии к пиоглитазону и метформину

Добавление 25 мг алоглиптина, принимаемого один раз в сутки, в схему терапии 30 мг пиоглитазона в комбинации с метформином гидрохлоридом (средняя доза = 1,867,9 мг) приводило к улучшению содержания HbA1c относительно исходных значений на 52 неделе, что не уступало, а статистически превосходило показатели, получаемые при приеме 45 мг пиоглитазона в комбинации с метформином гидрохлоридом (средняя доза = 1,847,6 мг, Таблица 3). Значимое снижение содержания HbA1c, наблюдаемое при приеме 25 мг алоглиптина с 30 мг пиоглитазона и метформина, оказалось сопоставимым на всем протяжении периода лечения продолжительностью 52 недели по сравнению с приемом 45 мг пиоглитазона и метформина ($p < 0,001$ во всех временных точках). Кроме того, среднее отклонение относительно исходных значений в содержании глюкозы в плазме крови натощак на 52 неделе при приеме 25 мг алоглиптина с 30 мг пиоглитазона и метформина оказалась значительно больше, чем показатель при приеме 45 мг пиоглитазона и метформина ($p < 0,001$). У значительно большего числа пациентов, получавших 25 мг алоглиптина с 30 мг пиоглитазона и метформина (33,2 %), отмечалось целевое содержание HbA1c $\leq 7,0$ % по сравнению с пациентами, получавшими 45 мг пиоглитазона и метформина (21,3 %) на 52 неделе ($p < 0,001$).

Таблица 2: Изменение содержания HbA1c (%) относительно исходных значений при приеме 25 мг алоглиптина через 26 недель в ходе плацебо-контролируемого исследования (FAS, LOCF)

Исследование	Среднее исходное содержание HbA1c (%) (SD)	Среднее отклонение относительно исходных значений в содержании HbA1c (%)† (SE)	Отклонение с поправкой на плацебо относительно исходных значений в содержании HbA1c (%)† (2-сторонний 95 % ДИ)
<i>Плацебо-контролируемые исследования дополнительной комбинированной терапии</i>			
Алоглиптин 25 мг раз в сутки с пиоглитазоном ± метформином или препаратом сульфонилмочевины (n = 195)	8,01 (0,837)	-0,80 (0,056)	-0,61* (-0,80, -0,41)
FAS = полная выборка для анализа LOCF = перенос данных последнего наблюдения вперед † Среднеквадратичное среднее с поправкой на статус ранее проведенной гипогликемической терапии и исходные значения * $p < 0,001$ по сравнению с плацебо или плацебо + комбинированное лечение			

Таблица 3: Изменения содержания HbA1c (%) относительно исходных значений при приеме 25 мг алоглиптина в ходе исследования, контролируемого по активному препарату (PPS, LOCF)

Исследование	Среднее исходное содержание HbA1c (%) (SD)	Среднее отклонение относительно исходных значений в содержании HbA1c (%)† (SE)	Отклонение с поправкой на лечение относительно исходных значений в содержании HbA1c (%)† (1-сторонний ДИ)
---------------------	---	---	--

Исследования дополнительной комбинированной терапии

Алоглиптин 25 мг раз в сутки с пиоглитазоном + метформин в сравнении с титруемой дозой пиоглитазона + метформина			
Отклонения на 26 неделе (n = 303)	8,25 (0,820)	-0,89 (0,042)	-0,47* (-бесконечность, -0,35)
Отклонения на 52 неделе (n = 303)	8,25 (0,820)	-0,70 (0,048)	-0,42* (-бесконечность, -0,28)

PPS = выборка для анализа по протоколу

LOCF = перенос данных последнего наблюдения вперед

* Статистически доказанная не меньшая эффективность и более высокая эффективность

† Среднеквадратичное среднее с поправкой на статус ранее проведенной гипогликемической терапии и исходные значения

Пациенты с нарушением функции почек

Препарат Инкресинк не рекомендуется пациентам с тяжелым нарушением функции почек или терминальной стадией почечной недостаточности, требующей проведения диализа (см. раздел 4.2).

Пациенты старше 65 лет

Эффективность и безопасность рекомендованных доз алоглиптина и пиоглитазона в подгруппе пациентов с СД2 ≥ 65 лет изучались и признаны соответствующими профилю для пациентов моложе 65 лет.

Клиническая безопасность

Сердечно-сосудистая безопасность

Согласно обобщенному анализу данных из 13 исследований, общая частота смертельных случаев от сердечно-сосудистых заболеваний, нелетальных случаев инфаркта миокарда и нелетальных случаев инсульта оказалась сопоставимой у пациентов, проходивших лечение 25 мг алоглиптина, активным контролем или плацебо.

Кроме того, проводилось проспективное рандомизированное исследование безопасности сердечно-сосудистых исходов с участием 5380 пациентов с высоким риском первопричинного сердечно-сосудистого заболевания для изучения влияния алоглиптина в сравнении с плацебо (при добавлении к стандартному лечению) на серьезные нежелательные сердечно-сосудистые явления (СССЯ), включая время до возникновения первого явления, такого как смерть от сердечно-сосудистого заболевания, нелетальный инфаркт миокарда и нелетальный инсульт, у пациентов, недавно перенесших (от 15 до 90 дней) острое коронарное явление. В начале исследования, средний возраст пациентов составил 61 год, средняя продолжительность заболевания диабетом составила 9,2 лет, а средний уровень HbA1c составил 8,0 %.

Результаты исследования указывали на то, что алоглиптин не повышал риск возникновения СССРЯ по сравнению с плацебо [отношение рисков: 0,96; 1-сторонний 99 % доверительный интервал: 0-1,16]. В группе, получавшей алоглиптин, у 11,3 % пациентов отмечалось СССРЯ по сравнению с 11,8 % пациентов в группе, получавшей плацебо.

Таблица 4. СССЯ, зарегистрированные в ходе исследования сердечно-сосудистых исходов		
	Количество пациентов (%)	
	Алоглиптин 25 мг	Плацебо
	N = 2,701	N = 2,679
Первичная комбинированная конечная точка [первое явление смерти от сердечно-сосудистого заболевания, нелетального ИМ и нелетального инсульта]	305 (11,3)	316 (11,8)
Смерть от сердечно-сосудистого заболевания*	89 (3,3)	111 (4,1)
Нелетальный инфаркт миокарда	187 (6,9)	173 (6,5)
Нелетальный инсульт	29 (1,1)	32 (1,2)
*В целом, умерли 153 участника (5,7 %) в группе, получавшей алоглиптин и 173 участника (6,5 %) в группе, получавшей плацебо (смертность по любой причине).		

Было зарегистрировано 703 пациента, перенесших явление во вторичной комбинированной конечной точке СССЯ (первое явление смерти от сердечно-сосудистого заболевания, нелетального инфаркта миокарда, нелетального инсульта и неотложной реваскуляризации вследствие нестабильной стенокардии). В группе, получавшей алоглиптин, 12,7 % (344 участника) перенесли явление во вторичной комбинированной конечной точке СССЯ по сравнению с 13,4 % (359 участников) в группе, получавшей плацебо [отношение рисков = 0,95; 1-сторонний 99 % доверительный интервал: 0-1,14].

В ходе контролируемых клинических исследований, частота сообщений о сердечной недостаточности при прохождении лечения пиоглитазоном была такой же, как в группах лечения плацебо, метформином и препаратами сульфонилмочевины, но повышалась при приеме препарата в рамках комбинированной терапии с инсулином. В ходе исследования исходов с участием пациентов с предсуществующим основным макрососудистым заболеванием, частота развития серьезной сердечной недостаточности была на 1,6 % выше при приеме пиоглитазона, чем при приеме плацебо, в случае добавления в схему

терапии, предусматривающую применение инсулина. Тем не менее, в этом исследовании это не привело к повышению показателя смертности. Сердечная недостаточность регистрировалась редко согласно опытным данным пострегистрационного применения пиоглитазона, но чаще, если пиоглитазон применялся в комбинации с инсулином или у пациентов с сердечной недостаточностью в анамнезе.

В ходе исследования сердечно-сосудистых исходов PROActive, 5238 пациентов с СД2 и основным макрососудистым заболеванием в анамнезе были рандомизированы для получения пиоглитазона или плацебо дополнительно к проводимой гипогликемической и сердечно-сосудистой терапии, в течение до 3,5 лет. Средний возраст популяции исследования составил 62 года; средняя продолжительность заболевания диабетом составила 9,5 лет. Приблизительно одна треть пациентов получала инсулин в комбинации с метформином и/или сульфонилмочевинной. Чтобы соответствовать критериям включения в исследование, пациенты должны были иметь одно или несколько следующих заболеваний: инфаркт миокарда, инсульт, чрескожное кардиологическое вмешательство или аортокоронарное шунтирование, острый коронарный синдром, коронарная болезнь сердца или обструктивное заболевание периферических артерий. Почти половина пациентов ранее перенесла инфаркт миокарда и приблизительно 20 % пациентов перенесли инсульт. Приблизительно половина популяции соответствовала, по крайней мере, двум критериям включения в исследование по сердечно-сосудистым заболеваниям в анамнезе. Почти все участники (95 %) принимали лекарственные средства, воздействующие на сердечно-сосудистую систему (бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), антагонисты ангиотензина II, блокаторы кальциевых каналов, нитраты, диуретики, аспирин, статины, фибраты).

Хотя в ходе исследования не удалось достичь первичной конечной точки, которой был показатель смертности по любой причине, нелетальный инфаркт миокарда, инсульт, острый коронарный синдром, большая ампутация ноги, коронарная реваскуляризация и реваскуляризация ноги, результаты позволяют предположить отсутствие угроз для сердечно-сосудистой системы по причине продолжительного применения пиоглитазона. Тем не менее, показатель частоты возникновения отеков, увеличения массы тела и развития сердечной недостаточности был повышенным. Увеличения смертности от сердечной недостаточности не наблюдалось.

Гипогликемия

Согласно обобщенному анализу данных из 12 исследований, общая частота возникновения эпизодов гипогликемии была ниже у пациентов, проходивших лечение 25 мг алоглиптина, чем у пациентов, проходивших лечение 12,5 мг алоглиптина, активным контролем или плацебо (3,6 %, 4,6 %, 12,9 % и 6,2 %, соответственно). Большинство из этих эпизодов были от легкой до умеренной степени интенсивности. Общая частота эпизодов тяжелой гипогликемии оказалась сопоставимой у пациентов, проходивших лечение 25 мг алоглиптина или 12,5 мг алоглиптина, и ниже, чем частота эпизодов у пациентов, проходивших лечение активным контролем или плацебо (0,1 %, 0,1 %, 0,4 % и 0,4 %, соответственно). В ходе проспективного, рандомизированного, контролируемого исследования сердечно-сосудистых исходов, исследователь сообщил, что частота возникновения случаев гипогликемии была схожей у пациентов, принимающих плацебо (6,5 %) и пациентов, принимающих алоглиптин (6,7 %), дополнительно к стандартному лечению.

Результаты клинического исследования алоглиптина в качестве дополнительной терапии к пиоглитазону указывали на отсутствие клинически значимого повышения частоты развития гипогликемии по сравнению с плацебо. Частота развития гипогликемии была выше, когда алоглиптин применялся в виде трехкомпонентной терапии с пиоглитазоном и метформином (по сравнению с активным контролем). Такая же ситуация наблюдалась при приеме других ингибиторов ДПП-4.

Пациентов (≥ 65 лет) с СД2 считают более подверженными эпизодам гипогликемии, чем пациентов < 65 лет. Согласно объединенному анализу данных из 12 исследований, общая частота возникновения эпизодов гипогликемии оказалась схожей у пациентов ≥ 65 лет, проходивших лечение 25 мг алоглиптина (3,8 %), и у пациентов < 65 лет (3,6 %).

Дети

Данные отсутствуют.

5.2. Фармакокинетические свойства.

Результаты исследований биоэквивалентности у здоровых добровольцев продемонстрировали, что комбинированный препарат Инкресинк биоэквивалентен алоглиптину и пиоглитазону в аналогичных дозах, принимаемых совместно в виде монопрепаратов.

У здоровых добровольцев не наблюдалось клинически значимого воздействия на фармакокинетические параметры алоглиптина, пиоглитазона или их активных метаболитов после двенадцатидневного совместного приема алоглиптина в дозе 25 мг 1 раз в день и пиоглитазона в дозе 45 мг 1 раз в день.

Одновременный прием препарата Инкресинк с пищей не оказывал влияния на площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) алоглиптина или пиоглитазона. Препарат Инкресинк следует принимать один раз в день независимо от приема пищи (см. Способ применения и дозы).

В следующем разделе описываются фармакокинетические свойства отдельных компонентов препарата Инкресинк (алоглиптин/пиоглитазон).

Алоглиптин

Фармакокинетика алоглиптина схожа у здоровых лиц и у пациентов с СД2.

Всасывание

Абсолютная биодоступность алоглиптина составляет приблизительно 100 %.

Одновременный прием с пищей с высоким содержанием жиров не оказывал влияние на площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) алоглиптина, поэтому его можно принимать вне зависимости от приема пищи.

У здоровых лиц после однократного перорального приема до 800 мг алоглиптина отмечается быстрая абсорбция препарата с временем достижения максимальной концентрации в плазме крови (TC_{max}) алоглиптина в интервале от 1 до 2 часов с момента приема.

Ни у здоровых добровольцев, ни у пациентов с СД2 не наблюдалось клинически значимой кумуляции алоглиптина после многократного приема.

Площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) алоглиптина пропорционально увеличивается при однократном приеме в терапевтическом диапазоне доз от 6,25 мг до 100 мг. Коэффициент вариабельности AUC алоглиптина среди пациентов небольшой (17 %).

Распределение

После однократного внутривенного введения алоглиптина в дозе 12,5 мг у здоровых добровольцев объем распределения в терминальной фазе составлял 417 л, что указывает на то, что алоглиптин хорошо распределяется в тканях.

Связь с белками плазмы составляет примерно 20 - 30 %.

Биотрансформация

Алоглиптин не подвергается интенсивному метаболизму, от 60 до 70 % алоглиптина выводится в неизмененном виде почками.

После введения ^{14}C -меченного алоглиптина внутрь были определены два основных метаболита: N-деметилованный алоглиптин, М-I (< 1 % исходного вещества), и N-ацетилованный алоглиптин, М-II (< 6 % исходного вещества). М-I является активным метаболитом и высокоселективным ингибитором ДПП-4, схожим по действию с самим алоглиптином; М-II не проявляет ингибирующую активность по отношению к ДПП-4 или другим ДПП ферментам. В исследованиях *in vitro* было выявлено, что CYP2D6 и CYP3A4 участвуют в ограниченном метаболизме алоглиптина.

Также исследования *in vitro* показывают, что алоглиптин не индуцирует CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 и не ингибирует CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 или CYP3A4 в концентрациях, достигаемых при рекомендуемой дозе 25 мг алоглиптина. В условиях *in vitro* алоглиптин может в небольшой степени индуцировать CYP3A4, однако в условиях *in vivo* алоглиптин не индуцирует CYP3A4.

Исследования *in vitro* показывают, что алоглиптин не ингибирует почечные транспортеры органических анионов человека первого (OAT1) и третьего (OAT3) типов, а также почечные транспортеры органических катионов человека 2 типа (OCT2).

Алоглиптин существует преимущественно в виде (R)-энантиомера (> 99 %). В условиях *in vivo* он или в небольших количествах, или вообще не подвергается хиральному преобразованию в (S)-энантиомер. (S)-энантиомер не обнаруживается при приеме алоглиптина в терапевтических дозах.

Элиминация

Средний терминальный период полувыведения алоглиптина ($T_{1/2}$) составляет приблизительно 21 ч.

После перорального приема ^{14}C – меченного алоглиптина 76 % общей радиоактивности было выведено почками и 13 % - через кишечник.

Средний почечный клиренс алоглиптина (170 мл/мин) был больше, чем средняя скорость клубочковой фильтрации (около 120 мл/мин), что позволяет предположить, что алоглиптин частично выводится за счет активной почечной экскреции.

Линейность (нелинейность)

AUC_(0-inf) алоглиптина после однократного приема была схожа с AUC₍₀₋₂₄₎ после приема такой же дозы один раз в сутки в течение 6 дней. Это указывает на отсутствие временной зависимости в кинетике алоглиптина после многократного приема.

Особые популяции

Пациенты с почечной недостаточностью

Исследование алоглиптина в дозе 50 мг в сутки было проведено у пациентов с различной степенью тяжести хронической почечной недостаточности. Включенные в исследование пациенты в соответствии с формулой Кокрофта-Голта были разделены на 4 группы: пациенты с почечной недостаточностью легкой степени тяжести (клиренс креатинина от 50 до 80 мл/мин), средней степени тяжести (клиренс креатинина от 30 до 50 мл/мин) и тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), а также с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, нуждающиеся в гемодиализе.

AUC алоглиптина у пациентов с легкой почечной недостаточностью увеличивалась приблизительно в 1,7 раз по сравнению с контрольной группой. Тем не менее данное увеличение AUC находилось в пределах допустимого отклонения для контрольной группы, поэтому коррекция дозы препарата у таких пациентов не требуется (см. раздел 4.2).

Увеличение AUC алоглиптина приблизительно в два раза по сравнению с контрольной группой отмечалось у пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести. Приблизительно четырехкратное увеличение AUC отмечалось у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, а также у пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности по сравнению с контрольной группой. Пациентам с терминальной стадией почечной недостаточности проводили гемодиализ сразу же после приема алоглиптина. Около 7 % дозы удалялось из организма в течение трехчасового сеанса диализа. Следовательно, чтобы сохранить системное воздействие алоглиптина, схожее с воздействием, которое наблюдается у пациентов с нормальной функцией почек, для пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести, или тяжелой почечной недостаточностью, а также у пациентов с терминальной стадией хронической

почечной недостаточности, требующей проведения диализа, следует применять пониженные дозы алоглиптина (см. выше и раздел 4.2).

Пациенты с печеночной недостаточностью

У пациентов со средней степенью тяжести печеночной недостаточности AUC и $C_{\max}$ алоглиптина уменьшаются приблизительно на 10 % и 8 % соответственно, по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени. Данные значения клинически не значимы. Таким образом, коррекция дозы алоглиптина при легкой и средней степени тяжести печеночной недостаточности (от 5 до 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) не требуется. Нет клинических данных о применении алоглиптина у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью).

Возраст, пол, раса, масса тела

Возраст (65-81 лет), пол, раса, масса тела пациентов не оказывали клинически значимого воздействия на фармакокинетические параметры алоглиптина. Коррекции дозы алоглиптина не требуется (см. раздел 4.2).

Дети

Фармакокинетика у детей до 18 лет не исследовалась (см. раздел «Способ применения и дозы»). Соответствующие данные отсутствуют (см. раздел 4.2).

Пиоглитазон

Всасывание

$TC_{\max}$ после перорального приема пиоглитазона составляет около 2 часов, после приема пищи – через 3-4 часа.

Пропорциональное увеличение концентрации в сыворотке крови наблюдалось при приеме доз от 2 до 60 мг. Концентрация в равновесном состоянии достигается на 4-7 день приема. Прием повторных доз не приводит к кумуляции соединения или метаболитов. Всасывание препарата не зависит от приема пищи.

Абсолютная биодоступность пиоглитазона составляет более 80 %.

Распределение

Расчетный объем распределения у людей составляет 19 л.

Пиоглитазон и его активные метаболиты в значительной степени связываются с белками плазмы (> 99%).

Биотрансформация

Пиоглитазон метаболизируется в печени в значительной степени посредством гидроксилирования алифатических метиленовых групп. Это происходит в основном за счет цитохрома P450 2C8, другие изоформы могут быть вовлечены в данный процесс в меньшей степени. Три из шести идентифицированных метаболитов пиоглитазона являются активными (М-II, М-III, и М-IV). С учетом активности, концентраций и связывания с белками, пиоглитазон и метаболит М-III проявляют одинаковую эффективность. При этом метаболит М-IV проявляет трехкратную по сравнению с пиоглитазоном эффективность, а эффективность метаболита М-II минимальна.

Исследования *in vitro* не выявили ингибирования подтипов цитохрома P450 со стороны пиоглитазона. Не было выявлено индуцирования основных индуцированных P450 изоферментов 1A, 2C8/9 и 3A4 у человека.

В клинических исследованиях по взаимодействию с другими лекарственными средствами пиоглитазон не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетику и фармакодинамику дигоксина, варфарина, фенпрокумона и метформина. Применение пиоглитазона с гемфиброзилом (ингибитор цитохрома P450 2C8) или с рифампицином (индуктор цитохрома P450 2C8) приводит, соответственно, к увеличению и уменьшению площади под кривой (AUC) для пиоглитазона (см. раздел 4.5).

Выведение

Пиоглитазон выводится через кишечник (55 %) и в меньшей степени почками (45 %). Лишь небольшие количества пиоглитазона выводятся через кишечник или почками у животных в неизменном виде. $T_{1/2}$ пиоглитазона в неизменном виде составляет от 5 до 6 часов, и от 16 до 23 часов для активных метаболитов пиоглитазона.

Особые популяции

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с почечной недостаточностью концентрация пиоглитазона и его метаболитов в плазме ниже, чем у людей с нормальной функцией почек, однако клиренс при пероральном приеме исходного вещества аналогичный. Таким образом, концентрация свободного (несвязанного) пиоглитазона остается неизменной (см. раздел 4.2).

Пациенты с печеночной недостаточностью

Общая концентрация пиоглитазона в плазме не меняется, но объем распределения увеличивается. Следовательно, собственный клиренс уменьшается в сочетании с несвязанной фракцией пиоглитазона (см. раздел 4.2).

Пациенты старше 65 лет

Возраст (более 65 лет) не оказывал клинически значимого воздействия на фармакокинетические параметры пиоглитазона. Коррекции дозы пиоглитазона не требуется (см. раздел 4.2).

Дети

Фармакокинетика пиоглитазона у детей младше 18 лет не изучалась. Соответствующие данные отсутствуют (см. раздел 4.2).

Инкресинк

Особые популяции

Пациенты с почечной недостаточностью

Препарат Инкресинк в дозировках 25 мг + 15 мг или 25 мг + 30 мг не рекомендуется пациентам с почечной недостаточностью средней степени тяжести, с тяжелым нарушением функции почек или терминальной стадией почечной недостаточности, требующей проведения диализа, поскольку данным пациентам показана меньшая дозировка алоглиптина, чем представлена в фиксированной комбинации препарата Инкресинк. Подбор дозы препарата Инкресинк для пациентов с почечной недостаточностью легкой степени тяжести не требуется (см. раздел 4.2).

Пациенты с печеночной недостаточностью

Противопоказано применение препарата Инкресинк у пациентов с печеночной недостаточностью (см. раздел 4.2).

5.3. Данные доклинической безопасности

Исследования на животных продолжительностью до 13 недель проводились с использованием комбинированных субстанций препарата Инкресинк.

Одновременное введение алоглиптином и пиоглитазоном не оказывало нового токсического воздействия и не способствовало обострению связанных с приемом пиоглитазона явлений. Влияния на токсикокинетику какого-либо соединения не наблюдалось.

Комбинированное введение беременным крысам алоглиптина и пиоглитазона немного усиливало связанное с приемом пиоглитазона влияние на задержку развития плода и отклонения формирования внутренних органов плода, но не индуцировало эмбриофетальную смертность или тератогенность.

Следующие данные представляют собой результаты исследований, проведенных с применением алоглиптина или пиоглитазона по отдельности.

Алоглиптин

Данные доклинических исследований не указывают на какое-либо специфическое вредное воздействие на людей, о чем свидетельствуют стандартные фармакологические и токсикологические исследования безопасности.

При приеме дозы препарата, не вызывающей нежелательных явлений (NOAEL), в ходе исследований токсичности повторных доз у крыс и собак продолжительностью до 26 и 39 недель, соответственно, фиксировался предел воздействия, который приблизительно в 147 и 227 раз, соответственно, превышал предел воздействия у людей при приеме рекомендованной суточной дозы 25 мг алоглиптина.

Алоглиптин не проявлял генотоксичности в ходе ряда стандартных исследований генотоксичности *in vitro* и *in vivo*.

Алоглиптин не оказывал канцерогенного действия в ходе 2-летних исследований канцерогенности, проведенных на крысах и мышах. У самцов крыс наблюдалась простая переходно-клеточная гиперплазия мочевого пузыря от минимальной до легкой степени при применении минимальной дозы (в 27 раз выше дозы для человека), но четко определенная NOEL (доза препарата, не вызывающая нежелательных явлений) не была установлена.

Побочных эффектов алоглиптина на фертильность, репродуктивный потенциал или раннее эмбриональное развитие у крыс при системном воздействии, намного превышающем воздействие на человека, при приеме рекомендованной дозы, не наблюдалась. Хотя на фертильность влияния не оказывалось, наблюдалось статистически незначительное увеличение количества отклоняющейся от нормы спермы у самцов при воздействии намного выше воздействия на человека, при приеме рекомендованной дозы.

Алоглиптин проникает через плацентарный барьер у крыс.

Алоглиптин не оказывал тератогенного действия у крыс или кроликов в случае системного воздействия при приеме NOAEL, намного превышающем воздействие на человека, при приеме рекомендованной дозы. Повышенные дозы алоглиптина не были тератогенными, но оказывали токсическое действие на материнский организм, а также были связаны с замедлением и/или отсутствием окостенения костей и снижением массы тела плода.

В ходе пре- и постнатального исследования внутриутробного развития на крысах, воздействие, намного превышающее воздействие на человека, при приеме рекомендованной дозы, отрицательно не влияло на развивающийся эмбрион и не затрагивало рост и развитие потомства. Повышенные дозы алоглиптина способствовали снижению массы тела потомства и оказывали некоторый эффект на внутриутробное развитие, которое считалось вторичным по отношению к низкой массе тела.

Результаты исследований на лактирующих крысах указывают на то, что алоглиптин проникает в грудное молоко.

Эффекты, связанные с приемом алоглиптина, не наблюдались у молодых особей крыс после введения повторных доз в течение 4 и 8 недель.

Пиоглитазон

В ходе исследований токсикологии, увеличение объема плазмы с гемодилюцией, анемия и обратимая эксцентрическая гипертрофия сердца выявлялись постоянно после приема повторных доз у мышей, крыс, собак и обезьян. Кроме того, наблюдалось увеличение отложения жировой ткани в организме и инфильтрация. Эти данные фиксировались при анализе видов при концентрации в плазме в ≤ 4 раза больше клинической дозы. Задержка внутриутробного развития оказалась выраженной в ходе исследований с использованием пиоглитазона на животных. Это объяснялось действием пиоглитазона в части ослабления гиперинсулинемии у матерей и усиления резистентности к инсулину, что проявляется во время беременности, тем самым, уменьшая наличие метаболических субстратов для роста плода.

Пиоглитазон не имел генотоксического потенциала в ходе ряда всесторонних анализов генотоксичности *in vivo* и *in vitro*. Повышение частоты развития гиперплазии (самцы и самки) и опухолей (самцы) в эпителии мочевого пузыря наблюдалось у крыс, получавших пиоглитазон в течение 2 лет.

Предполагалось, что механизмом для наблюдаемого опухолевого ответа у самцов крыс являлось формирование и наличие мочевых камней с последующим раздражением и гиперплазией. 24-месячное механистическое исследование на самцах крыс показало, что применение пиоглитазона приводило к увеличению частоты гиперпластических изменений в мочевом пузыре. Подкисление пищи значительно снизило, но не устранило повышения частоты возникновения опухолей. Наличие микрокристаллов усугубляло гиперпластический ответ, но не было признано основной причиной гиперпластических изменений. Нельзя исключать, что данные об образовании опухолей у самцов крыс могут быть значимы для человека.

У мышей обоих полов онкогенного ответа не наблюдалось. У собак или обезьян, получавших пиоглитазон в течение 12 месяцев, не регистрировалось гиперплазии мочевого пузыря.

На модели семейного аденоматозного полипоза на животных лечение двумя другими тиазолидиндионами увеличивало число множественных опухолей в толстой кишке. Клиническая значимость этих данных неизвестна.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ.

Ядро таблетки

Маннитол

Целлюлоза микрокристаллическая

Гидроксипропилцеллюлоза

Кроскармеллоза натрия

Магния стеарат

Лактозы моногидрат

Пленочная оболочка

Гипромеллоза 2910

Тальк

Титана диоксид

Макрогол 8000

Краситель железа оксид красный

Краситель железа оксид желтый

Чернила серые F1

Шеллак

Краситель железа оксид черный

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

4 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 14 таблеток в алюминий/алюминиевый блистер. По 2 блистера вместе с инструкцией по медицинскому применению (листок-вкладыш) помещают в картонную пачку.

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

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Такеда Фармасьютикалс США, Инк.

Уан Такеда Паркуэй, Дирфилд, Иллинойс 60015, США

Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc.

One Takeda Parkway, Deerfield, IL 60015, United States

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза.

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Такеда Фармасьютикалс»

119048, г. Москва, ул. Усачева, д. 2, стр.1

Телефон: +7 495 933 55 11

Факс: +7 495 502 16 25

Электронная почта: russia@takeda.com

Адрес в интернете: www.takeda.com/ru-ru

Республика Армения

«Такеда Австрия ГмбХ» Представительство в Республике Армения

0010, Ереван, ул. Терьяна, 105/1, бизнес-центр «Цитадель»

Телефон: +(374 10) 51 48 80

Электронная почта: DSO-KZ@takeda.com

Республика Беларусь

Представительство ООО «Takeda Osteuropa Holding GmbH» (Австрийская Республика) в Республике Беларусь

220020, Минск, пр-т Победителей, 84, офис 27

Телефон: +375 17 240 41 20

Факс: +375 17 240 41 30

Электронная почта: DSO-BY@takeda.com

Республика Казахстан

ТОО «Такеда Казахстан»

050040, г. Алматы, ул. Шашкина 44

Телефон: + 7 727 244 40 04

Факс: + 7 727 244 40 05

Электронная почта: DSO-KZ@takeda.com

Кыргызская Республика

Представительство Компании “Takeda Osteuropa Holding GmbH” (Австрия) в Кыргызской Республике

720014, г. Бишкек, Первомайский район, ул. Кудрука, 101

Телефон: +996 312 97 68 95

Электронная почта: DSO-KZ@takeda.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)