



Инкресинк®

алоглиптин+пиоглитазон



HbA1c при
добавлении
к терапии

-1,4%^{1*}



HbA1c при
старте
терапии

-1,7%^{2}**



риска
МАСЕ^{***}

-18%³



**Новый подход
к преодолению
инсулинорезистентности**

УНИКАЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА^{11,12}

НОВИНКА!



**Удобство применения –
1 таблетка в день,
вне зависимости
от приема пищи¹¹**

- Воздействует на основные звенья патогенеза СД2 типа⁵
- Способствует эффективному и длительному удержанию гликемического контроля⁶⁻⁸
- Обладает рядом плейотропных эффектов:
 - ✓ Кардиопротекция и снижения СС рисков: инфаркта миокарда, инсульта, СС смертности⁸
 - ✓ Замедление прогрессирования СД2 типа, отсрочка инсулинотерапии^{6,7}
 - ✓ Улучшение липидного спектра^{5,10}
 - ✓ Замедление прогрессирования атеросклероза¹⁰
 - ✓ Снижение воспаления, НАЖБП¹⁰

Единственная комбинация с пиоглитазоном в России¹²

**Включен в Алгоритмы специализированной
медицинской помощи больным сахарным диабетом¹³**

STADA

Больше информации на сайте
www.endocrinology.ru –
отсканируйте QR-код!



100824

АО «НИЖФАРМ», 603950, Россия, г. Нижний Новгород, Бокс № 459, ул. Салганская, 7.

Тел.: +7 (831) 278-80-88, +7 (800) 250-50-00.

Факс: +7 (831) 430-72-13,

www.stada.ru.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

увеличивает секрецию инсулина и его секрецию бета-клетками поджелудочной железы. ГПП-1 также ингибирует секрецию глюкагона и уменьшает продукцию глюкозы печенью. Поэтому, повышая концентрацию инкртина, алоглиптин увеличивает секрецию глюкозы инсулином и уменьшает секрецию глюкагона при повышенной концентрации глюкозы в крови.

Пиоглитазон

Действие пиоглитазона опосредовано снижением инсулинорезистентности. Пиоглитазон действует путем активации специфических ядерных рецепторов (клетка-рецепторы, 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 HOMA) указывают на то, что пиоглитазон улучшает функцию бета-клеток, а также увеличивает чувствительность к инсулину. Результаты двухлетних клинических исследований указывают на достижение эффекта от приема пиоглитазона + метформина

В ходе одноклтных клинических исследований выяснилось, что пиоглитазон стабильно обеспечивал статистически значимое уменьшение отношения альбумин/креатинину 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 подкожного жира значительно уменьшалось, тогда, как экстраабdomиналь жировая масса увеличивалась. Подобные изменения в распределении жировой массы в организме при приеме пиоглитазона сопровождалсь 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, при этом исследование продолжительностью 20 недель, по сравнению с плацебо, метформинном или гликлазидом. Применение пиоглитазона не приводило к статистически значимому повышению уровня холестерина ЛПНП по сравнению с плацебо, в то время как в сравнении с метформинном и гликлазидом наблюдалось его снижение. В ходе исследования продолжительностью 20 недель, выяснилось, что пиоглитазон, наряду со снижением уровня триглицеридов натощак, снижал также гипертриглицеридемное состояние приема пищи посредством воздействия на поглощение и синтезирование в печени триглицеридов. Данные эффекты не зависели от воздействия пиоглитазона на гликемию и статистически заметно 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 указывали, что комбинация контролируемого исследования покрытые пленочной оболочкой, является биоэквивалентной по отношению к соответствующим дозам алоглиптина и пиоглитазона, которые принимали совместно в виде отдельных таблеток.

Совместный прием алоглиптина и пиоглитазона изучался в рамках дополнительной терапии у пациентов, первоначально проходивших лечение одним из препаратов: алоглиптином 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 а после 14 дней приема 25 мг один раз в сутки. Ингибирование ДПП-4 после 14 дней приема превысило на уровне выше 81 % через 24 часа. После того, как выявили 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 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 250 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 AUC⁰⁻⁸ 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 исследованиях пиоглитазона в плазме крови натощак в 4 фазы, проведенных с целью оценки эффекта совместного применения алоглиптина и пиоглитазона на гликемический контроль и их биохимический. В этих исследованиях, функцию 312 пациентов, проходивших лечение алоглиптином/пиоглитазоном, составли ≥ 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 гликированного 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 (европейцы, белокорые и не-белокорые пациенты) были небольшими. Были отмечены клинически значимые снижения 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 метформинном или препаратом сульфонилмочевины или без них) приводило к статистически значимому увеличению содержания HbA1c и содержания глюкозы в плазме натощак на 26 неделе относительно исходных значений по сравнению с приемом 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 метформинном и/ли препаратами сульфонилмочевины. У значительного числа пациентов, получавших 25 мг алоглиптина (49,2 %), отмечалось целевое содержание HbA1c ≤ 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 метформинном гидрохлоридом (средняя доза = 1,867,9 мг) приводило к увеличению содержания HbA1c относительно исходных значений на 52 неделе, что не удалось, в статистически превосходно показатели, получаемые при приеме 45 мг пиоглитазона в комбинации с метформинном 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, сохранялось 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 (49,2 %), 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 ≤ 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-контролируемых исследований (FAS, LOCF)

Исследование	Среднее исходное содержание HbA1c (%) (SD)	Среднее исходное содержание HbA1c (%) (SD)	Среднее отклонение от исходных значений в содержании HbA1c (%) (SE)	Отклонение с поправкой на плацебо относительно исходных значений в содержании HbA1c (%) (2-сторонний 95% ДИ)
Плацебо-контролируемые исследования дополнительной комбинированной терапии				
Алоглиптин 25 мг раз в сутки с пиоглитазоном + метформинном или препаратом сульфонилмочевинны (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

* Среднезначительное 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: Изменение содержания HbA1c (%) относительно исходных значений при приеме 25 мг алоглиптина в ходе исследования, контролируемого по активному приращу (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)
Плацебо-контролируемые исследования дополнительной комбинированной терапии			
Алоглиптин 25 мг раз в сутки с пиоглитазоном + метформин в сравнении с пиоглитазоном + метформина			
Отклонения на 26 неделе	8,25	-0,89	-0,47 [*]
(n = 303)	(0,820)	(0,042)	(-безоконечность, -0,35)
Отклонения на 52 неделе	8,25	-0,70	-0,42 [*]
(n = 303)	(0,820)	(0,048)	(-безоконечность, -0,28)

PPS = выборка для анализа по протоколу

LOCF = перенос данных последнего наблюдения вперед

* Статистически доказанные не меньшая эффективность и более высокая эффективность

^{*} Среднезначительное 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 случаев сердечно-сосудистых исходов с участием 5380 пациентов с высоким риском первоначального 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, нежелательный инфаркт миокарда и нежелательный инсульт, у пациентов, недавно перенесших (от 15 до 90 дней) острое коронарное явление. В начале периода 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 СССЯ 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 СССЯ по сравнению с 11,8 % пациентов в группе, получавшей плацебо.

Результаты исследования указывали на то, что алоглиптин не повышал риск возникновения СССЯ 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 СССЯ 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 конечная точка (первое явление смерти от сердечно-сосудистого заболевания, нежелательного ИМ и нежелательного инсульта	305 (11,3)	316 (11,8)
Смерть от сердечно-сосудистого заболевания*	89 (3,3)	111 (4,1)
Нежелательный инфаркт миокарда	187 (6,9)	173 (6,5)
Нежелательный 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, нежелательного инфаркта *миокарда, нежелательного 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, метформинном 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, предусматривающей 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 метформинном и/или сульфонилмочевинной. Чтобы соответствовать критериям включения в исследование, пациенты должны были иметь одно или несколько следующих заболеваний: инфаркт миокарда, инсульт, чрезкожное кардиологическое вмешательство или аортокоронарное шунтирование, острый коронарный синдром, коронарная болезнь сердца или структурный 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, нежелательный инфаркт миокарда, инсульт, острый коронарный синдром, большая ампутация ноги, коронарная реваскуляризация и реваскуляризация ноги, результаты позволяют предположить отсутствие угрозы 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 наблюдались.

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 % и 0,4 % соответственно). В ходе проспективного, рандомизированного контролируемого исследования сердечно-сосудистых исходов, исследователи сообщали, 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 у и пациентов с СД2.

Всасывание

Абсолютная биодоступность алоглиптина с составлет 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 (C_{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 неизменном виде почками.

После введения 14С-меченного алоглиптина внутрь были определены два основных метаболита: N-деметилированный алоглиптин, M-I (1 % исходного вещества), и N- ацетилированный алоглиптин, M-II (6 % исходного вещества). M-I является активным метаболитом и высокоселективным ингибитором ДПП-4, схожим по действию с самим алоглиптином; M-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 ингибрует CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 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.

Утилизация

Средний терминальный период полувыведения алоглиптина (T1/2) составляет приблизительно 21 час.

После перорального приема 14C - 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-∞) 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, нуждающейся в гемодиализе.

AUC алоглиптина у пациентов с легкой почечной недостаточностью увеличивался 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 уменьшались 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

T_{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.

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

Исследования in vitro не выявили ингибирования подтипов цитохрома P450 со стороны пиоглитазона. Не было выявлено индуцирования основных индуцируемых 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 фармакокин