

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Яситара, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Яситара, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Яситара, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: ситаглиптин

Яситара, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 25 мг ситаглиптина (в виде ситаглиптина фосфата моногидрата).

Вспомогательные вещества, наличие которых необходимо учитывать в составе лекарственного препарата: кроскармеллоза натрия, натрия стеарилфумарат (см. раздел 4.4.)

Яситара, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 50 мг ситаглиптина (в виде ситаглиптина фосфата моногидрата).

Вспомогательные вещества, наличие которых необходимо учитывать в составе лекарственного препарата: кроскармеллоза натрия, натрия стеарилфумарат (см. раздел 4.4.)

Яситара, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 100 мг ситаглиптина (в виде ситаглиптина фосфата моногидрата).

Вспомогательные вещества, наличие которых необходимо учитывать в составе лекарственного препарата: кроскармеллоза натрия, натрия стеарилфумарат (см. раздел 4.4.)

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Яситара, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

Яситара, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки с риской, покрытые пленочной оболочкой белого цвета. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

Яситара, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Монотерапия

Препарат Яситара показан как дополнение к диете и физическим нагрузкам для улучшения гликемического контроля у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Комбинированная терапия

Комбинирование с метформином

Препарат Яситара в комбинации с метформином показан взрослым пациентам с сахарным диабетом 2 типа для улучшения гликемического контроля в качестве стартовой терапии, или когда диета и физическая нагрузка в сочетании с монотерапией одним из перечисленных препаратов не приводят к адекватному гликемическому контролю.

Комбинирование с производными сульфонилмочевины

Препарат Яситара в комбинации с производными сульфонилмочевины показан взрослым пациентам с сахарным диабетом 2 типа для улучшения гликемического контроля, когда диета и физическая нагрузка в сочетании с монотерапией одним из перечисленных препаратов не приводят к адекватному гликемическому контролю.

Комбинирование с агонистами PPAR-γ

Препарат Яситара в комбинации с агонистами PPAR-γ (тиазолидиндионами) показан взрослым пациентам с сахарным диабетом 2 типа для улучшения гликемического контроля, когда диета и физическая нагрузка в сочетании с монотерапией одним из перечисленных препаратов не приводят к адекватному гликемическому контролю.

Комбинирование с метформином и производными сульфонилмочевины

Препарат Яситара в комбинации с метформином и производными сульфонилмочевины показан взрослым пациентам с сахарным диабетом 2 типа для улучшения гликемического контроля, когда диета и физическая нагрузка в сочетании с терапией двумя из перечисленных препаратов не приводят к адекватному гликемическому контролю.

Комбинирование с метформином и агонистами PPAR-γ

Препарат Яситара в комбинации с метформином и агонистами PPAR-γ (тиазолидиндионами) показан взрослым пациентам с сахарным диабетом 2 типа для улучшения гликемического контроля, когда диета и физическая нагрузка в сочетании с терапией двумя из перечисленных препаратов не приводят к адекватному гликемическому контролю.

Комбинирование с инсулином

Препарат Яситара показан взрослым пациентам с сахарным диабетом 2 типа в качестве дополнения к инсулину (с или без метформина) в тех случаях, когда диета, физические нагрузки и стабильная доза инсулина не приводят к адекватному гликемическому контролю.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые от 18 лет и старше

Рекомендуемая доза препарата Яситара составляет 100 мг 1 раз в сутки внутрь в качестве монотерапии или в комбинации с метформином, или производными сульфонилмочевины, или агонистами пролифератора пероксиса (PPAR-γ) (тиазолидиндионами), или инсулином (с или без метформина), или в комбинации с метформином и производным сульфонилмочевины, или метформином и агонистами PPAR-γ.

Режим дозирования метформина, производных сульфонилмочевины и агонистов PPAR-γ должен подбираться исходя из рекомендованных доз для этих лекарственных средств.

При комбинировании препарата Яситара с производными сульфонилмочевины или с инсулином традиционно рекомендуемую дозу производного сульфонилмочевины или инсулина целесообразно уменьшить для снижения риска развития сульфониндуцированной или инсулин-индуцированной гипогликемии (см. раздел 4.4.).

Пропуск дозы

В случае, если пациент пропустил прием препарата Яситара, препарат должен быть принят как можно быстрее после того, как пациент вспомнит о пропущенном приеме препарата.

Недопустим прием двойной дозы препарата Яситара в один и тот же день.

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

Ввиду необходимости коррекции дозы пациентам с нарушением функции почек рекомендуется проводить оценку функции почек до начала лечения препаратом Яситара и периодически в процессе лечения.

Пациентам с нарушением функции почек легкой степени тяжести (расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) от >60 мл/мин/1,73 м² до <90 мл/мин/1,73 м²) коррекции дозы препарата Яситара не требуется.

Для пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести (рСКФ от >45 мл/мин/1,73 м² до <60 мл/мин/1,73 м²) коррекции дозы препарата Яситара не требуется.

Для пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести (рСКФ от >30 мл/мин/1,73 м² до <45 мл/мин/1,73 м²) доза препарата Яситара составляет 50 мг 1 раз в сутки.

Для пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени тяжести (рСКФ от >15 мл/мин/1,73 м² до <30 мл/мин/1,73 м²) или с терминальной стадией ХБП (<15 мл/мин/1,73 м²), нуждающихся в гемодиализе или перитонеальном диализе, доза препарата Яситара составляет 25 мг 1 раз в сутки.

Препарат Яситара может применяться вне зависимости от расписания процедуры диализа.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Не требуется коррекции дозы препарата Яситара у пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести. Препарат не исследовался у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени.

Пожилые пациенты

Не требуется коррекции дозы препарата Яситара у пожилых пациентов.

Дети

Применение у детей и подростков младше 18 лет противопоказано (в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности ситаглиптина в данной возрастной группе).

Способ применения

Внутрь. Препарат Яситара может приниматься независимо от приема пищи.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к ситаглиптину или к любому из вспомогательных веществ препарата, перечисленных в разделе 6.1.
- Сахарный диабет 1 типа
- Диабетический кетоацидоз

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Панкреатит

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

По данным клинических исследований препаратов ситаглиптина частота возникновения гипогликемии при монотерапии и комбинированной терапии с препаратами, не вызывающими гипогликемию (метформин, пиоглитазон), была сопоставима с частотой развития гипогликемии в группе плацебо. Как и в случае приема других гипогликемических препаратов совместно с сульфонилмочевинной или инсулином, частота возникновения гипогликемии при применении ситаглиптина в комбинации с инсулином или производными сульфонилмочевины была выше, чем при приеме плацебо (см. раздел 4.8.). С целью снижения риска развития инсулин- или сульфон-индуцированной гипогликемии дозу инсулина или производного сульфонилмочевины следует уменьшить (см. раздел 4.2.).

Реакции гиперчувствительности

В ходе пострегистрационного мониторинга применения препаратов ситаглиптина были выявлены серьезные реакции гиперчувствительности. Данные реакции включали анафилаксию, ангионевротический отек, эксфолиативные кожные заболевания, включая синдром Стивенса-Джонсона. Поскольку эти данные были получены добровольно от популяции неопределенного размера, частоту и причинно-следственную связь данных реакций с терапией определить невозможно. Данные реакции возникали в течение первых 3 месяцев после начала лечения препаратами ситаглиптина, некоторые наблюдались после приема первой дозы препарата. Если подозревается развитие реакции гиперчувствительности, необходимо прекратить прием препарата ситаглиптина, оценить другие возможные причины развития нежелательного явления и назначить другую медикаментозную терапию для лечения сахарного диабета (см. разделы 4.3. и 4.8.).

Применение у лиц пожилого возраста

В клинических исследованиях эффективность и безопасность препарата ситаглиптина у пожилых пациентов (>65 лет, 409 пациентов) были сравнимы с этими показателями у пациентов моложе 65 лет. Коррекции дозы в зависимости от возраста не требуется. Пожилые пациенты чаще склонны к развитию нарушения функции почек. Соответственно, как и в других возрастных группах, необходима коррекция дозы у пациентов с выраженным нарушением функции почек (см. раздел 4.2.).

Буллезный пемфигOID

У пациентов, принимавших ДПП-4 ингибиторы, сообщались пострегистрационные случаи возникновения буллезного пемфигида, требующего госпитализации. В сообщенных случаях пациенты выздоравливали либо от местной, либо от системной иммуносупрессивной терапии и отмены ДПП-4 ингибитора. Пациенты должны быть проинформированы о необходимости сообщать о развитии волдырей или изъязвлений в ходе лечения препаратом ситаглиптина. В случае подозрения на буллезный пемфигид

необходимо прекратить прием препарата Яситара и обратиться к дерматологу для диагностики и назначения соответствующего лечения.

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на 100 мг, то есть по сути не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

В исследованиях по взаимодействию с другими лекарственными средствами ситаглиптин не оказывал клинически значимого действия на фармакокинетику следующих препаратов: метформина, росиглитазона, глибенкламида, симвастатина, варфарина, пероральных контрацептивов. Основываясь на этих данных, ситаглиптин не ингибирует изоферменты CYP3A4, 2C8 или 2C9. Основываясь на данных, полученных *in vitro*, ситаглиптин также не ингибирует изоферменты CYP2D6, 1A2, 2C19 и 2B6 и не индуцирует изофермент CYP3A4. Многократный прием метформина в комбинации с ситаглиптином не оказывал существенного влияния на фармакокинетические параметры ситаглиптина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

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

Было отмечено небольшое увеличение AUC (11%), а также средней C_{max} (18%) дигоксина при совместном применении с ситаглиптином. Это увеличение не считается клинически значимым. Не рекомендуется изменение дозы ни дигоксина, ни препарата ситаглиптина при совместном их применении.

Было отмечено увеличение AUC и C_{max} ситаглиптина на 29% и 68%, соответственно, у пациентов при совместном применении разовой пероральной дозы 100 мг препарата ситаглиптина и разовой пероральной дозы 600 мг циклоспорина, мощного ингибитора Р-

гликопротеина. Наблюдаемые изменения фармакокинетических характеристик ситаглиптина не считаются клинически значимыми. Не рекомендуется изменение дозы препарата ситаглиптина при совместном применении с циклоспорином и другими ингибиторами Р-гликопротеина (например, кетоконазолом).

Популяционный фармакокинетический анализ пациентов и здоровых добровольцев (N=858) на широкий спектр сопутствующих препаратов (N=83, приблизительно половина из которых выводятся почками), не выявил какого-либо клинически значимых эффектов этих веществ на фармакокинетику ситаглиптина.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Не проводилось контролируемых клинических исследований ситаглиптина у беременных, следовательно, нет данных о безопасности его применения в период беременности. Препарат Яситара, как и другие пероральные гипогликемические препараты, не рекомендован к применению во время беременности.

Лактация

Отсутствуют данные о проникновении ситаглиптина в грудное молоко. Следовательно, препарат Яситара противопоказан в период грудного вскармливания.

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

Не проводилось исследований по изучению влияния препарата ситаглиптина на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Тем не менее, не ожидается отрицательного влияния препарата ситаглиптина на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции перечислены ниже по системно-органным классам и частоте. Частоты определены как: очень часто ($>1/10$); часто ($>1/100$ - $<1/10$); нечасто ($>1/1000$ - $<1/100$); редко ($>1/10000$ - $<1/1000$); очень редко ($<1/10000$) и частота не установлена (нельзя установить на основании доступных данных).

Нежелательные реакции	Частота нежелательных реакций
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
тромбоцитопения	Редко

Нарушения со стороны иммунной системы	
реакция гиперчувствительности, в том числе анафилаксия *, ¹	Частота не установлена
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	
гипогликемия ¹	Часто
Нарушения со стороны нервной системы	
головная боль	Часто
головокружение	Нечасто
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
интерстициальное заболевание легких *	Частота не установлена
Желудочно-кишечные нарушения	
запор	Нечасто
рвота *	Частота не установлена
острый панкреатит	Частота не установлена
фатальный и нефатальный геморрагический и некротический панкреатит *, ^{1, 2}	Частота не установлена
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
кожный зуд *	Нечасто
ангионевротический отек *, ¹	Частота не установлена
кожная сыпь *, ¹	Частота не установлена
крапивница *, ¹	Частота не установлена
кожный васкулит *, ¹	Частота не установлена
эксфолиативные заболевания кожи, включая синдром Стивенса-Джонсона *, ¹	Частота не установлена
буллезный пемфигоид *	Частота не установлена
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	
артралгия *	Частота не установлена
миалгия *	Частота не установлена
боль в спине *	Частота не установлена
артропатия *	Частота не установлена
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	
нарушение функции почек *	Частота не установлена
острая почечная недостаточность *	Частота не установлена

* - нежелательные реакции были выявлены в ходе пострегистрационного наблюдения

¹ - см. раздел 4.4.

² - см. ниже

Описание отдельных нежелательных реакций

Помимо связанных с препаратом нежелательных реакций, описанных выше, нежелательные реакции регистрировали независимо от наличия связи с препаратом, если они развивались как минимум у 5% и более пациентов, получавших ситаглиптин, в том числе инфекции верхних дыхательных путей и назофарингит. Нежелательными явлениями, подлежащими регистрации дополнительно, вне зависимости от наличия связи с препаратом, были реакции, которые чаще развивались у пациентов, получавших ситаглиптин (частота не достигала уровня 5%, но была более чем на 0,5% выше в группах ситаглиптина по сравнению с контрольной группой); они включали остеоартроз и боль в конечностях.

Некоторые нежелательные явления регистрировались чаще в исследованиях с комбинированным применением ситаглиптина и других сахароснижающих препаратов, нежели в исследованиях монотерапии ситаглиптином. Они включали гипогликемию, (частота: очень часто в комбинации с производными сульфонилмочевины и метформином), грипп (часто на фоне приема инсулина (с метформином и без него)), тошнота и рвота (часто в комбинации с метформином), вздутие живота (часто при применении с метформином или пиоглитазоном), запор (часто при применении в сочетании с производными сульфонилмочевины и метформином), периферические отеки (часто при применении в сочетании с пиоглитазоном или комбинацией пиоглитазона и метформина), сонливость и диарея (нечасто при комбинации с метформином), и сухость во рту (нечасто при комбинации с инсулином (с метформином и без него)).

Исследование по оценке сердечно-сосудистой безопасности ситаглиптина (TECOS)

В исследование по оценке сердечно-сосудистой безопасности ситаглиптина (TECOS) было включено 7332 пациента, которые принимали ситаглиптин 100 мг в день (или 50 мг в день, если исходный показатель расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) был >30 и <50 мл/мин/1,73 м²), и 7339 пациентов, принимавших плацебо, в общей популяции пациентов, которым было назначено лечение (“intention-to-treat”). Исследуемый препарат (ситаглиптин или плацебо) добавлялся к стандартной терапии согласно существующим национальным стандартам по выбору целевого уровня HbA1c и контролю сердечно-сосудистых факторов риска. Общая частота возникновения серьезных нежелательных явлений у пациентов, принимавших ситаглиптин, была такой же, как у пациентов, принимавших плацебо.

В популяции пациентов, которым было назначено лечение (“intention-to-treat”), среди тех, кто исходно получал инсулинотерапию и/или препараты сульфонилмочевины, частота возникновения эпизодов тяжелой гипогликемии составила 2,7% у пациентов, принимавших ситаглиптин, и 2,5% у пациентов, принимавших плацебо. Среди пациентов, исходно не

получавших инсулин и/или препараты сульфонилмочевины, частота возникновения эпизодов тяжелой гипогликемии составила 1,0% у пациентов, принимавших ситаглиптин, и 0,7% у пациентов, принимавших плацебо. Частота возникновения подтвержденных экспертизой случаев панкреатита составила 0,3% у пациентов, принимавших ситаглиптин, и 0,2% у пациентов, принимавших плацебо.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, Российская Федерация, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1

Тел.: +7 (499) 578-06-70, +7 (499) 578-02-20

Адрес электронной почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Интернет-сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Беларусь

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

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

Тел.: +375-17-242-00-29

Адрес электронной почты: rcpl@rceth.by

Интернет-сайт: www.rceth.by

Республика Казахстан

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

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

Тел.: 8 (7172) 78-98-28

Адрес электронной почты: pdlc@dari.kz

Интернет-сайт: www.ndda.kz

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве
здравоохранения Кыргызской Республики

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

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

Адрес электронной почты: dlomt@pharm.kg

Интернет-сайт: www.pharm.kg

Республика Армения

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

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

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

Адрес электронной почты: vigilance@pharm.am

Интернет-сайт: www.pharm.am

4.9. Передозировка

Симптомы

Во время клинических исследований на здоровых добровольцах разовая доза 800 мг препарата ситаглиптина в целом хорошо переносилась. Минимальные изменения интервала QT, не считающиеся клинически значимыми, отмечались в одном из исследований препарата ситаглиптина в дозе 800 мг в сутки. Доза свыше 800 мг в сутки у людей не изучалась.

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

Лечение

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

Ситаглиптин слабо диализируется. В клинических исследованиях только 13,5% дозы удалялось из организма в течение 3-4 часового сеанса диализа. Пролонгированный диализ может назначаться в случае клинической необходимости. Данных об эффективности перитонеального диализа ситаглиптина нет.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства для лечения сахарного диабета; гипогликемические средства, кроме инсулинов; ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4).

Код АТХ: A10BH01

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Препарат Яситара (ситаглиптин) является активным при пероральном приеме, высокоселективным ингибитором фермента дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4), предназначенным для лечения сахарного диабета 2 типа. Ситаглиптин отличается по химической структуре и фармакологическому действию от аналогов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), инсулина, производных сульфонилмочевины, бигуанидов, агонистов гамма-рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (PPAR-γ), ингибиторов альфа-гликозидазы, аналогов амилина. Ингибируя ДПП-4, ситаглиптин повышает концентрацию двух гормонов семейства инкретинов: ГПП-1 и глюкозозависимого инсулиотропного пептида (ГИП). Гормоны семейства инкретинов секретируются в кишечнике в течение суток, их концентрация повышается в ответ на прием пищи. Инкретины являются частью внутренней физиологической системы регуляции гомеостаза глюкозы. При нормальной или повышенной концентрации глюкозы в крови гормоны семейства инкретинов способствуют увеличению синтеза инсулина, а также его секреции бета-клетками поджелудочной железы за счет сигнальных внутриклеточных механизмов, ассоциированных с циклическим аденозинмонофосфатом (АМФ).

ГПП-1 также способствует подавлению повышенной секреции глюкагона альфа-клетками поджелудочной железы. Снижение концентрации глюкагона на фоне повышения концентрации инсулина способствует уменьшению продукции глюкозы печенью, что в итоге приводит к уменьшению гликемии. Этот механизм действия отличается от механизма действия производных сульфонилмочевины, которые стимулируют высвобождение инсулина и при низкой концентрации глюкозы в крови, что чревато развитием сульфониндуцированной гипогликемии не только у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, но и у здоровых лиц.

При низкой концентрации глюкозы в крови перечисленные эффекты инкретинов на выброс инсулина и уменьшение секреции глюкагона не наблюдаются. ГПП-1 и ГИП не влияют на выброс глюкагона в ответ на гипогликемию. В физиологических условиях активность инкретинов ограничивается ферментом ДПП-4, который быстро гидролизует инкретины с образованием неактивных продуктов.

Ситаглиптин предотвращает гидролиз инкретинов ферментом ДПП-4, тем самым увеличивая плазменные концентрации активных форм ГПП-1 и ГИП. Повышая концентрацию инкретинов, ситаглиптин увеличивает глюкозозависимый выброс инсулина и способствует уменьшению секреции глюкагона. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа с гипергликемией эти изменения секреции инсулина и глюкагона приводят к снижению концентрации гликозилированного гемоглобина HbA1c и уменьшению плазменной концентрации глюкозы, определяемой натощак и после нагрузочной пробы.

У пациентов с сахарным диабетом 2 типа прием одной дозы препарата ситаглиптина приводит к ингибированию активности фермента ДПП-4 в течение 24 часов, что приводит к увеличению концентрации циркулирующих инкретинов ГПП-1 и ГИП в 2-3 раза, нарастанию плазменной концентрации инсулина и С-пептида, снижению концентрации глюкагона в плазме крови, уменьшению гликемии натощак, а также уменьшению гликемии после нагрузки глюкозой или пищевой нагрузки.

Влияние на артериальное давление

В рандомизированном плацебо-контролируемом перекрестном исследовании с участием пациентов с артериальной гипертензией сочетанный прием гипотензивных препаратов (одного или более из списка: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина II, блокаторы «медленных» кальциевых каналов, бета-адреноблокаторы, диуретики) с препаратом ситаглиптина в целом хорошо переносился пациентами. У этой категории пациентов препарат ситаглиптина продемонстрировал незначительное гипотензивное действие: в суточной дозе 100 мг ситаглиптин снижал среднесуточное амбулаторное значение систолического артериального давления (АД) на 2 мм ртутного столба по сравнению с группой плацебо. У пациентов с нормальным АД не наблюдали гипотензивного эффекта.

Влияние на электрофизиологию сердца

В рандомизированном плацебо-контролируемом перекрестном исследовании у здоровых добровольцев препарат ситаглиптина принимался однократно в дозе 100 мг или 800 мг (8-кратное превышение рекомендуемой дозы), либо плацебо. После приема рекомендуемой терапевтической дозы 100 мг, какого-либо влияния препарата на продолжительность интервала QT как в момент его максимальной плазменной концентрации, так и в других точках проверки на протяжении всего исследования не наблюдали. После приема 800 мг максимальное увеличение скорректированного по плацебо среднего изменения длительности интервала QT по сравнению с исходным значением через 3 ч после приема препарата составило 8,0 мсек. Подобное незначительное увеличение было оценено как клинически незначимое. После приема дозы 800 мг значение максимальной плазменной

концентрации ситаглиптина примерно в 11 раз превышало соответствующее значение после приема терапевтической дозы 100 мг.

Исследование по оценке сердечно-сосудистой безопасности ситаглиптина (TECOS)

В исследовании по оценке сердечно-сосудистой безопасности ситаглиптина (TECOS) пациенты принимали ситаглиптин 100 мг в день (или 50 мг в день, если исходный показатель расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ) был >30 и <50 мл/мин/1,73 м²) или плацебо, которые добавлялись к стандартной терапии согласно существующим национальным стандартам по определению целевых уровней HbA1c и контролю сердечно-сосудистых факторов риска. По завершении среднего периода наблюдения, составившего 3 года, у пациентов с сахарным диабетом 2 типа прием ситаглиптина в дополнение к стандартному лечению не увеличил риск серьезных нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы (соотношение рисков 0,98; 95% доверительный интервал, 0,89-1,08; $p < 0,001$ для доказательства отсутствия превосходства) или риск госпитализации по причине сердечной недостаточности (соотношение рисков 1,00; 95% доверительный интервал 0,83-1,20; $p = 0,98$ для различия частоты рисков), по сравнению со стандартным лечением без дополнительного приема препарата ситаглиптина.

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетика ситаглиптина всесторонне описана у здоровых лиц и пациентов с сахарным диабетом 2 типа. У здоровых лиц после перорального приема 100 мг ситаглиптина отмечается быстрая абсорбция препарата с достижением максимальной концентрации (C_{max}) в интервале от 1 до 4 часов с момента приема. Площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) увеличивается пропорционально дозе и составляет у здоровых субъектов 8,52 мкмоль/л^хчас при приеме 100 мг внутрь, C_{max} составляла 950 нмоль/л. Плазменная AUC ситаглиптина увеличивалась приблизительно на 14% после следующего приема дозы 100 мг препарата по достижению равновесного состояния после приема первой дозы. Внутри- и межсубъектные коэффициенты вариации AUC ситаглиптина были незначительными.

Абсорбция

Абсолютная биодоступность ситаглиптина составляет приблизительно 87%. Поскольку совместный прием препарата ситаглиптина и жирной пищи не оказывает эффекта на фармакокинетику, то препарат ситаглиптина может назначаться вне зависимости от приема пищи.

Распределение

Средний объем распределения в равновесном состоянии после однократной дозы 100 мг ситаглиптина у здоровых добровольцев составляет приблизительно 198 л. Фракция ситаглиптина, связывающаяся с плазменными белками, относительно низка и составляет 38%.

Биотрансформация

Приблизительно 79% ситаглиптина выводится в неизменном виде почками. Метаболизируется лишь незначительная часть поступившего в организм препарата.

После введения ^{14}C -меченного ситаглиптина внутрь приблизительно 16% радиоактивного ситаглиптина экскретировалось в виде его метаболитов. Были обнаружены следы 6 метаболитов ситаглиптина, вероятно не обладающие ДПП-4-ингибирующей активностью. В исследованиях *in vitro* было выявлено, что первичными изоферментами, участвующими в ограниченном метаболизме ситаглиптина, являются CYP3A4 и CYP2C8.

Элиминация

После введения ^{14}C -меченного ситаглиптина внутрь здоровым добровольцам приблизительно 100% введенного ситаглиптина выводилось: 13% через кишечник, 87% почками - в течение одной недели после приема препарата. Средний период полувыведения ситаглиптина при пероральном приеме 100 мг составляет приблизительно 12,4 часа; почечный клиренс составляет приблизительно 350 мл/мин.

Выведение ситаглиптина осуществляется первично путем экскреции почками по механизму активной канальцевой секреции. Ситаглиптин является субстратом для транспортера органических анионов человека третьего типа (hOAT-3), который и может быть вовлечен в процесс выведения ситаглиптина почками. Клинически вовлеченность hOAT-3 в транспорт ситаглиптина не изучалась. Ситаглиптин также является субстратом р-гликопротеина, который также может участвовать в процессе выведения ситаглиптина почками. Однако циклоспорин, являющийся ингибитором р-гликопротеина, не уменьшал почечный клиренс ситаглиптина.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Открытое исследование препарата ситаглиптина в дозе 50 мг в сутки было проведено с целью изучения его фармакокинетики у пациентов с различной степенью тяжести хронического нарушения функции почек в сравнении с контрольной группой здоровых добровольцев. В исследование были включены пациенты с нарушениями функции почек легкой, средней и тяжелой степени тяжести, а также пациенты с терминальной стадией хронической болезни почек (ХБП), нуждающиеся в диализе. Кроме того, влияние нарушения функции почек на фармакокинетику ситаглиптина у пациентов с сахарным

диабетом 2 типа и нарушением функции почек легкой, средней или тяжелой степени тяжести (включая пациентов с терминальной стадией ХБП) оценивали с использованием популяционных фармакокинетических анализов.

Увеличение плазменной AUC ситаглиптина приблизительно в 1,2 и 1,6 раз по сравнению с контрольной группой отмечалось у пациентов с нарушением функции почек легкой степени тяжести (pСКФ от >60 мл/мин/1,73 м² до <90 мл/мин/1,73 м²) и у пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести (pСКФ от >45 мл/мин/1,73 м² до <60 мл/мин/1,73 м²), соответственно. Поскольку увеличение этой величины не является клинически значимым, корректировка дозы у этих пациентов не требуется. Приблизительно двукратное увеличение плазменной AUC ситаглиптина отмечалось у пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести (pСКФ от >30 мл/мин/1,73 м² до <60 мл/мин/1,73 м²) и приблизительно четырехкратное у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени тяжести (pСКФ <30 мл/мин/1,73 м²), включая пациентов с терминальной стадией ХБП, нуждающихся в диализе. Ситаглиптин в незначительном количестве удалялся во время процедуры гемодиализа: только 13,5% от введенной дозы было выведено из организма в течение 3-4 часового сеанса диализа, начатого через 4 часа после введения препарата. Таким образом, для достижения терапевтической концентрации ситаглиптина в плазме крови (сходной с таковой у пациентов с нормальной функцией почек) у пациентов с pСКФ <45 мл/мин/1,73 м² рекомендованы более низкие дозы (см. раздел 4.2.).

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) средняя AUC и C_{max} ситаглиптина при однократном приеме 100 мг увеличиваются приблизительно на 21% и 13%, соответственно, в сравнении с контрольной группой здоровых добровольцев. Таким образом, коррекции дозы препарата при нарушениях функции печени легкой и средней степени тяжести не требуется.

Нет клинических данных о применении ситаглиптина у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени тяжести (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью). Однако вследствие того, что ситаглиптин первично выводится почками, не следует ожидать значимого изменения фармакокинетики ситаглиптина у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени тяжести.

Пожилые пациенты

Возраст пациентов не оказывал клинически значимого воздействия на фармакокинетические параметры ситаглиптина. По сравнению с молодыми пациентами, у пожилых пациентов (65-80 лет) концентрация ситаглиптина приблизительно на 19% выше. Коррекции дозы препарата в зависимости от возраста не требуется.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро:

кальция гидрофосфат

кроскармеллоза натрия

повидон

целлюлоза микрокристаллическая

магния стеарат

натрия стеарилфумарат

Пленочная оболочка:

поливиниловый спирт

макрогол 4000

тальк

титана диоксид

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 7 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 14, 28, 56, 84 или 98 таблеток в банку полимерную из полиэтилена с крышкой натягиваемой с контролем первого вскрытия. Свободное пространство заполняют ватой медицинской. На банки наклеивают этикетки из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов, самоклеящиеся.

По 2, 4 или 8 контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона для потребительской тары. Пачки помещают в групповую упаковку.

По 1 банке вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона для потребительской тары. Пачки помещают в групповую упаковку.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Фармасинтез-Тюмень»

Юридический адрес: 625059, г. Тюмень, 7-ой км Велижанского тракта, д. 2

Телефон: 8(3452) 69-45-10

Адрес электронной почты: info-pst@pharmasyntez.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Фармасинтез-Тюмень», 625059, г. Тюмень, 7-ой км Велижанского тракта, д. 2

Тел: 8-800-100-1550

Адрес электронной почты: info-pst@pharmasyntez.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Яситара доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет».