

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Сиглетик, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Сиглетик, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Сиглетик, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Сиглетик, 25 мг

Каждая таблетка содержит ситаглиптина гидрохлорида моногидрат 28,35 мг (в пересчете на ситаглиптина гидрохлорид 27,24 мг), что эквивалентно ситаглиптину 25,00 мг.

Сиглетик, 50 мг

Каждая таблетка содержит ситаглиптина гидрохлорида моногидрат 56,69 мг (в пересчете на ситаглиптина гидрохлорид 54,48 мг), что эквивалентно ситаглиптину 50,00 мг.

Сиглетик, 100 мг

Каждая таблетка содержит ситаглиптина гидрохлорида моногидрат 113,38 мг (в пересчете на ситаглиптина гидрохлорид 108,96 мг), что эквивалентно ситаглиптину 100,00 мг.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: *натрий* (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Сиглетик, 25 мг

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

Сиглетик, 50 мг

Круглые, двояковыпуклые таблетки с гравировкой «50» на одной стороне, покрытые пленочной оболочкой светло-оранжевого цвета. На поперечном разрезе ядро таблеток белого или почти белого цвета.

Сиглетик, 100 мг

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

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Сиглетик показан для применения у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа как дополнение к диете и физическим нагрузкам для улучшения гликемического контроля:

В качестве монотерапии:

- у пациентов, не достигших адекватного контроля с помощью только диеты и физических упражнений, и для которых метформин не подходит из-за противопоказаний или непереносимости.

В качестве двухкомпонентной пероральной терапии в сочетании с:

- метформином, когда только диета и физические упражнения в сочетании с метформином не обеспечивают адекватного гликемического контроля;
- сульфонилмочевиной, когда только диета и физические упражнения в сочетании с максимальной переносимой дозой сульфонилмочевины не обеспечивают адекватного гликемического контроля, и когда метформин не подходит из-за противопоказаний или непереносимости;
- агонистами гамма-рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (PPAR γ - peroxisome proliferator-activated receptor gamma) (т.е. тиазолидиндионами), когда применение агонистов PPAR γ неприемлемо, и когда только диета и физические упражнения в сочетании с агонистами PPAR γ не обеспечивают адекватного гликемического контроля.

В качестве трехкомпонентной пероральной терапии в сочетании с:

- сульфонилмочевиной и метформином, когда диета и физические упражнения в сочетании с двухкомпонентной терапией с этими лекарственными препаратами не обеспечивают адекватного гликемического контроля;
- агонистами PPAR γ и метформином, когда применение агонистов PPAR γ неприемлемо, и когда диета и физические упражнения в сочетании с двухкомпонентной терапией с этими лекарственными препаратами не обеспечивают адекватного гликемического контроля.

В комбинации с инсулином

Сиглетик также назначается в качестве дополнительной терапии к инсулину (с метформином или без него), когда диета и физические упражнения в сочетании со стабильной дозой инсулина не обеспечивают адекватного гликемического контроля.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Доза составляет 100 мг ситаглиптина 1 раз в сутки. При использовании в сочетании с метформином и/или агонистами PPAR γ , доза метформина и/или агонистов PPAR γ должна сохраняться, а Сиглетик должен приниматься одновременно с ними.

Когда Сиглетик применяется в сочетании с сульфонилмочевиной или инсулином, можно считать, что более низкая доза сульфонилмочевины или инсулина снижает риск гипогликемии (см. раздел 4.4).

Если прием дозы препарата Сиглетик пропущен, следует принять ее, как только пациент об этом вспомнит. Не следует принимать двойную дозу в один день.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

При решении вопроса об использовании ситаглиптина в сочетании с другим антидиабетическим лекарственным препаратом, необходимо проверить условия его применения у пациентов с нарушением функции почек.

Для пациентов с нарушением функции почек легкой (СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² - <90 мл/мин/1,73 м²) и средней (СКФ ≥ 45 мл/мин/1,73 м² - <60 мл/мин/1,73 м²) степени тяжести, корректировки дозы не требуется.

Для пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести (СКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м² - <45 мл/мин/1,73 м²), доза препарата Сиглетик составляет 50 мг один раз в сутки.

Для пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени тяжести (СКФ ≥ 15 мл/мин/1,73 м² - < 30 мл/мин/1,73 м²) или с терминальной стадией почечной недостаточности (СКФ < 15 мл/мин/1,73 м²) включая пациентов, которым требуется гемодиализ или перитонеальный диализ, доза препарата Сиглетик составляет 25 мг один раз в сутки. Терапия может применяться независимо от времени проведения диализа.

Из-за проведения корректировки дозы, основанной на функции почек, рекомендуется оценка функции почек перед началом приема препарата Сиглетик и периодически в процессе проведения терапии.

Пациенты с нарушением функции печени

Для пациентов с нарушением функции печени легкой или умеренной степени тяжести корректировки дозы не требуется. Применение препарата Сиглетик не было изучено у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени тяжести и в таких случаях следует проявлять осторожность (см. раздел 5.2).

Тем не менее, так как ситаглиптин, в основном, выводится из организма через почки, не ожидается, что нарушение функции печени тяжелой степени тяжести повлияет на фармакокинетические свойства ситаглиптина.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста коррекции дозы препарата не требуется.

Дети

Применение ситаглиптина у детей до 18 лет противопоказано.

Способ применения

Внутрь.

Сиглетик применяется независимо от приема пищи.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к ситаглиптину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- беременность, период грудного вскармливания;
- сахарный диабет 1 типа;
- диабетический кетоацидоз;
- детский возраст до 18 лет.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Общие указания

Сиглетик не должен применяться у пациентов с сахарным диабетом 1 типа или для лечения диабетического кетоацидоза.

Острый панкреатит

Применение ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) связано с риском развития острого панкреатита. Пациенты должны быть проинформированы о характерных симптомах острого панкреатита: непроходящая, сильная боль в животе. После отмены ситаглиптина клинические проявления панкреатита обычно исчезают (с поддерживающей терапией или без нее), но случаи некротизирующего или геморрагического панкреатита и/или летальный исход отмечались очень редко. Если возникло подозрение на панкреатит, прием препарата Сиглетик и других потенциально подозрительных лекарственных препаратов должен быть прекращен; если подтвержден острый панкреатит, прием препарата Сиглетик возобновлять не следует. Следует проявлять

осторожность при применении препарата у пациентов с панкреатитом в анамнезе.

Гипогликемия при использовании в сочетании с другими гипогликемическими лекарственными препаратами

В клинических исследованиях ситаглиптина в качестве монотерапии и как части комбинированной терапии совместно с лекарственными препаратами, которые, по имеющимся данным, не вызывают гипогликемию (т.е. метформин и/или агонисты PPAR γ), уровни гипогликемии, отмеченные при применении ситаглиптина, были сходными с уровнями у пациентов, принимавших плацебо. Гипогликемия наблюдалась, когда ситаглиптин применялся в сочетании с инсулином или сульфонилмочевинной. Поэтому, для снижения риска гипогликемии, может решаться вопрос о снижении дозы сульфонилмочевинной или инсулина (см. раздел 4.2).

Почечная недостаточность

Ситаглиптин выводится почками. Для достижения плазменных концентраций ситаглиптина, сходных с концентрациями у пациентов с нормальной почечной функцией, более низкие дозы рекомендуются у пациентов со скоростью клубочковой фильтрации <45 мл/мин, а также у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, которым требуется гемодиализ или перитонеальный диализ (см. раздел 4.2 и 5.2).

При решении вопроса о применении ситаглиптина в комбинации с другим гипогликемическим лекарственным препаратом, должны контролироваться условия его применения у пациентов с почечной недостаточностью.

Реакции гиперчувствительности

В ходе пострегистрационного применения были зафиксированы сообщения о серьезных реакциях гиперчувствительности у пациентов, получавших ситаглиптин. Эти реакции включают анафилаксию, ангионевротический отек и эксфолиативные заболевания кожи, включая синдром Стивенса-Джонсона. Возникновение этих реакций имело место в течение первых 3 месяцев после начала терапии, при этом некоторые сообщения были зафиксированы после

приема первой дозы. Если есть подозрение на реакцию гиперчувствительности, прием препарата Сиглетик должен быть прекращен. Следует оценить другие потенциальные причины этого явления и начать альтернативную терапию сахарного диабета.

Буллезный пемфигоид

В ходе пострегистрационного применения были зафиксированы сообщения о буллезном пемфигоиде у пациентов, принимавших ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), включая ситаглиптин. Если есть подозрения на буллезный пемфигоид, прием препарата Сиглетик должен быть прекращен.

Натрий

Сиглетик содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на дозу, то есть, по существу, препарат является «безнатриевым».

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

Действие других лекарственных препаратов на ситаглиптин

Клинические данные, описанные ниже, указывают на то, что риск клинически значимых взаимодействий при совместном применении лекарственных препаратов является низким.

Исследования *in vitro* показали, что основным ферментом, ответственным за ограниченный метаболизм ситаглиптина, является CYP3A4 с участием CYP2C8. У пациентов с нормальной функцией почек, метаболизм, включая опосредованный через CYP3A4, играет незначительную роль в клиренсе ситаглиптина. Метаболизм может играть более значительную роль в элиминации ситаглиптина в условиях тяжелой почечной недостаточности или терминальной стадии почечной недостаточности. По этой причине, возможно, мощные ингибиторы CYP3A4, такие как кетоконазол, итраконазол, ритонавир, кларитромицин могли бы изменять фармакокинетические свойства ситаглиптина у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью или терминальной стадией почечной недостаточности. Действие мощных

ингибиторов СYP3A4 в условиях почечной недостаточности не оценивалось в клиническом исследовании.

Исследования переноса *in vitro* показали, что ситаглиптин является субстратом для р-гликопротеина и переносчика органических анионов-3 (OAT3). Опосредованный через OAT3 перенос ситаглиптина блокировался *in vitro* пробенецидом, хотя риск клинически значимых взаимодействий считается низким. Совместное применение ингибиторов OAT3 не изучалось *in vivo*.

Метформин: одновременный многократный прием 2 раза/сут дозы 1000 мг метформина с 50 мг ситаглиптина значительно не изменял фармакокинетические свойства ситаглиптина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Циклоспорин: было проведено исследование для оценки действия циклоспорина, мощного ингибитора р-гликопротеина, на фармакокинетические свойства ситаглиптина. Одновременный прием пероральной однократной дозы 100 мг ситаглиптина и однократной пероральной дозы 600 мг циклоспорина увеличивал AUC и C_{max} ситаглиптина примерно на 29 % и 68 %, соответственно. Эти изменения фармакокинетических свойств ситаглиптина не считались клинически значимыми. Почечный клиренс ситаглиптина значительно не менялся. Поэтому, не ожидалось значимых взаимодействий с другими ингибиторами р-гликопротеина.

Влияние ситаглиптина на другие лекарственные препараты

Дигоксин: Ситаглиптин незначительно влиял на плазменные концентрации дигоксина. После приема 0,25 мг дигоксина совместно с 100 мг ситаглиптина ежедневно в течение 10 дней, показатель площади под кривой «концентрация-время» AUC дигоксина в плазме крови увеличилась в среднем на 11 %, а максимальная концентрация C_{max} в плазме крови в среднем на 18 %. Нет необходимости в коррекции дозы дигоксина. Тем не менее, за пациентами из

группы риска токсичности дигоксина должно вестись наблюдение в этой связи, в том случае, когда ситаглиптин и дигоксин принимаются совместно. Данные *in vitro* указывают на то, что ситаглиптин не ингибирует и не стимулирует изоферменты CYP450. В клинических исследованиях ситаглиптин значительно не изменял фармакокинетические свойства метформина, глибенкламида (глибурида), симвастатина, розиглитазона, варфарина или пероральных противозачаточных средств, что предоставляет *in vivo* доказательства низкой предрасположенности вызывать взаимодействия с субстратами CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 и транспортером органических катионов (ОСТ). Ситаглиптин может быть слабым ингибитором р-гликопротеина *in vivo*.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Отсутствуют достоверные данные о применении ситаглиптина у беременных женщин. Исследования на животных показали репродуктивную токсичность в высоких дозах (см. раздел 5.3). Потенциальный риск для людей неизвестен.

Из-за отсутствия данных о медицинском применении препарата Сиглетик во время беременности, его применение у беременных женщин противопоказано.

Лактация

Неизвестно, проникает ли ситаглиптин в женское грудное молоко. Исследование у животных показало проникновение ситаглиптина в грудное молоко. Сиглетик не следует применять в период лактации.

Фертильность

Данные у животных не указывают на влияние терапии ситаглиптином на мужскую и женскую репродуктивную функцию. Данные для человека отсутствуют.

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

Ситаглиптин не влияет или влияет незначительно на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Тем не менее, при управлении транспортными средствами и работе с механизмами следует учитывать, что могут отмечаться головокружение и сонливость.

Кроме того, пациенты должны быть предупреждены о риске гипогликемии, когда ситаглиптин применяется в комбинации с препаратами сульфонилмочевины или инсулином.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Были отмечены серьезные нежелательные реакции, включая панкреатит и реакции гиперчувствительности. Гипогликемия отмечалась при приеме в комбинации с препаратами сульфонилмочевины (4,7%–13,8%) и инсулином (9,6%) (см. раздел 4.4).

Табличное резюме

Нежелательные реакции перечислены ниже (Таблица 1.) по классам систем органов и частоте возникновения. Частота возникновения определяется как: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100 - <1/10$); нечасто ($\geq 1/1\ 000 - <1/100$); редко ($\geq 1/10\ 000 - <1/1\ 000$); очень редко ($< 1/10\ 000$) и неизвестно (невозможно оценить по имеющимся данным).

Таблица 1. Частота нежелательных реакций, выявленных в плацебо-контролируемых клинических исследованиях монотерапии ситаглиптином и при пострегистрационном применении

Нежелательная реакция	Частота возникновения нежелательной реакции
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
тромбоцитопения	Редко

Нарушения со стороны иммунной системы	
реакции гиперчувствительности, в том числе анафилаксия ^{*,†}	Частота неизвестна
Нарушения метаболизма и питания	
гипогликемия [†]	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 неизвестна
Желудочно-кишечные нарушения	
запор	Нечасто
рвота [*]	Частота неизвестна
острый панкреатит ^{*,†,‡}	Частота неизвестна
летальный и нелетальный геморрагический и некротизирующий панкреатит ^{*,†}	Частота неизвестна
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
зуд [*]	Нечасто
ангионевротический отек ^{*,†}	Частота неизвестна
сыпь ^{*,†}	Частота неизвестна
крапивница ^{*,†}	Частота неизвестна
кожный васкулит ^{*,†}	Частота неизвестна
эксфолиативные заболевания кожи, включая синдром Стивенса-Джонсона ^{*,†}	Частота неизвестна
буллезный пемфигоид [*]	Частота неизвестна

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	
артралгия*	Частота неизвестна
миалгия*	Частота неизвестна
боль в спине*	Частота неизвестна
артропатия*	Частота неизвестна
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	
нарушение функции почек*	Частота неизвестна
острая почечная недостаточность*	Частота неизвестна

*Нежелательные реакции были выявлены с помощью пострегистрационного наблюдения.

† См. раздел 4.4.

‡ См. ниже исследование безопасности для сердечно-сосудистой системы TECOS.

Описание отдельных нежелательных реакций

В дополнение к связанным с препаратом нежелательным явлениям, описанным выше, нежелательные явления, отмеченные независимо от причинно-следственной связи с препаратом и имевшие место по крайней мере у 5% и более пациентов, получавших ситаглиптин, включали инфекции верхних дыхательных путей и назофарингит. Другими нежелательными явлениями, отмеченными независимо от причинно-следственной связи с препаратом, которые имели место более часто у пациентов, получавших ситаглиптин (не достигали 5% уровня, но возникали с частотой больше 0,5% чаще в группах ситаглиптина, чем в контрольной группе), были остеоартрит и боль в конечности.

Некоторые нежелательные реакции наблюдались чаще в исследованиях комбинированного применения ситаглиптина с другими гипогликемическими лекарственными препаратами, чем в исследованиях монотерапии ситаглиптином. Они включали гипогликемию (частота «очень часто» при комбинации препаратов сульфонилмочевины и метформина), грипп («часто»

с инсулином (с метформином или без него)), тошноту и рвоту («часто» с метформином), метеоризм («часто» с метформином или пиоглитазоном), запор («часто» с комбинацией сульфонилмочевины и метформина), периферический отек («часто» с пиоглитазоном или комбинацией пиоглитазона и метформина), сонливость и диарею («нечасто» с метформином), и сухость во рту («нечасто» с инсулином (с метформином или без него)).

Исследование по оценке безопасности для сердечно-сосудистой системы (TECOS)

Исследование для оценки сердечно-сосудистых исходов после лечения ситаглиптином (TECOS - Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin) включало 7332 пациента, получавших ситаглиптин в дозе 100 мг ежедневно (или 50 мг ежедневно, если исходная расчетная скорость клубочковой фильтрации составляла ≥ 30 и < 50 мл/мин/1,73 м²) и 7339 пациентов, получавших плацебо в популяции с назначенным лечением. Оба вида терапии были добавлены к обычному лечению, основанному на национальных стандартах для факторов риска по гликозилированному гемоглобину HbA_{1c} и сердечно-сосудистой системе. Общая частота возникновения серьезных нежелательных явлений у пациентов, получавших ситаглиптин, была сходной с такой частотой у пациентов, получавших плацебо.

В популяции с назначенным лечением среди пациентов, принимавших инсулин и/или препараты сульфонилмочевины в начале исследования, частота возникновения тяжелой гипогликемии составляла 2,7% у пациентов, получавших ситаглиптин, и 2,5% у пациентов, получавших плацебо; среди пациентов, не получавших инсулин и/или препараты сульфонилмочевины в начале исследования, частота возникновения тяжелой гипогликемии составляла 1,0% у пациентов, получавших ситаглиптин и 0,7% у пациентов, получавших плацебо.

Частота возникновения панкреатита, подтвержденного экспертным заключением, составляла 0,3% у пациентов, получавших ситаглиптин, и 0,2% у пациентов, получавших 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 через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Адрес: 109074, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения Российской Федерации

Телефон: +7 (495) 698-45-38, +7 (499) 578-02-30

Факс +7(495) 698-15-73

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.ru

Сайт: <http://www.roszdravnadzor.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

Во время контролируемых клинических исследований здоровым добровольцам вводились однократные дозы вплоть до 800 мг ситаглиптина. Минимальные изменения интервала QT, не считавшиеся клинически значимыми, наблюдались в одном исследовании при приеме 800 мг ситаглиптина. Дозы выше 800 мг в сутки у людей не изучались. В I фазе клинических исследований многократного приема каких-либо связанных с лечением ситаглиптином нежелательных реакций при приеме в суточной дозе до 400 мг на протяжении 28 дней не отмечали.

Лечение

В случае передозировки необходимо начать стандартные поддерживающие мероприятия, например, удалить неабсорбированный препарат из желудочно-кишечного тракта, осуществлять мониторинг показателей жизнедеятельности (включая проведение электрокардиограммы), назначить поддерживающую терапию, если это необходимо.

Ситаглиптин слабо диализируется. В клинических исследованиях, примерно 13,5% дозы удалялась из организма за 3–4-часовой сеанс гемодиализа. При клинической необходимости может приниматься решение о проведении продолжительного гемодиализа. Данных об эффективности перитонеального диализа ситаглиптина нет.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: гипогликемическое средство – дипептидилпептидазы-4 ингибитор.

Код АТХ: A10BH01

Препарат Сиглетик (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-глюкозидазы, аналогов амилина. Ингибируя ДПП-4, ситаглиптин повышает концентрацию двух гормонов семейства инкретинов: ГПП-1 и глюкозозависимого инсулиотропного полипептида (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 больных 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 HbA_{1c} 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 нагрузкой.

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 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 препарат ситаглиптина 100 мг в день (или 50 мг в день, если исходный показатель расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) был ≥ 30 мл/мин/1,73 м² и < 50 мл/мин/1,73 м² или плацебо, которые добавлялись к стандартной терапии согласно существующим национальным стандартам по определению целевых уровней HbA_{1c} и контролю сердечно-сосудистых факторов риска. По завершении среднего периода наблюдения, составившего 3 года, у пациентов с сахарным диабетом 2 типа прием препарата 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×час 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 неизмененном виде почками. Метаболизируется лишь незначительная часть поступившего в организм препарата. После введения ^{14}C -меченного ситаглиптина внутрь приблизительно 16% радиоактивного ситаглиптина выводилось 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

Почечная недостаточность

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 (СКФ от ≥ 60 мл/мин/1,73 м² до < 90 мл/мин/1,73 м²) и у пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести (СКФ от ≥ 45 мл/мин/1,73 м² до < 60 мл/мин/1,73 м²), соответственно. Поскольку увеличение этой величины не является клинически значимым, коррективка дозы у этих пациентов не требуется. Приблизительно двукратное увеличение плазменной AUC ситаглиптина отмечалось у

пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести (СКФ 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 (СКФ < 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 СКФ < 45 мл/мин/1,73 м² рекомендованы более низкие дозы (см. раздел 4.2).

Печеночная недостаточность

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.

Лица пожилого возраста

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 таблетки:

Целлюлоза микрокристаллическая

Кальция гидрофосфат

Натрия крахмал гликолят (тип А)

Кремния диоксид коллоидный безводный

Натрия стеарилфумарат

Пленочная оболочка:

Поливиниловый спирт

Макрогол 3350

Тальк

Титана диоксид (E171)

Краситель железа оксид желтый (E172)

Краситель железа оксид красный (E172)

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

*При производстве на Фармацевтическом заводе «ПОЛЬФАРМА» АО,
Польша:*

По 14 таблеток в блистер из фольги алюминиевой и пленки ПВХ/ПВДХ.

По 1, 2 или 4 блистера вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

При производстве на Фармакар ПЛС Ко., Палестина (выпускающий контроль качества Фармакар Премиум Лтд., Мальта):

По 14 таблеток в блистер из фольги алюминиевой и пленки ПВХ/ПВДХ.

По 1, 2 или 4 блистера вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

При производстве на Фармакар ПЛС Ко., Палестина (выпускающий контроль качества Фармацевтический завод «ПОЛЬФАРМА» АО, Польша):

Дозировка 25 мг, 100 мг:

По 10 или 14 таблеток в блистер из фольги алюминиевой и пленки ПВХ/ПВДХ.

По 1 блистеру по 10 таблеток или по 1, 2 или 4 блистера по 14 таблеток вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

Дозировка 50 мг:

По 14 или 15 таблеток в блистер из фольги алюминиевой и пленки ПВХ/ПВДХ.

По 1 блистеру по 15 таблеток или по 1, 2 или 4 блистера по 14 таблеток вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним.

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Польша

Фармацевтический завод «ПОЛЬФАРМА» АО

ул. Пельплиньска 19,

83–200 Старогард Гданьски

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия

Акционерное общество «Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН»
(АО «АКРИХИН»),

142450, Московская область, Ногинский район, г. Старая Купавна,
ул. Кирова, д. 29.

Телефон/факс: +7 (495) 702-95-03.

Адрес электронной почты: info@akrikhin.ru

8. НОМЕР(А) РЕГИСТРАЦИОННОГО(-ЫХ) УДОСТОВЕРЕНИЯ(-Й)

9. ДАТА ПЕРВОЙ РЕГИСТРАЦИИ / ПРОДЛЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Сиглетик доступна на
информационном портале Евразийского экономического союза в
информационно-коммуникационной сети «Интернет»
<http://www.eurasiancommission.org>.