

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

Ситаглиптин, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Ситаглиптин, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Ситаглиптин, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: ситаглиптин.

Ситаглиптин, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 25 мг ситаглиптина (в виде фосфата моногидрата).

Ситаглиптин, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 50 мг ситаглиптина (в виде фосфата моногидрата).

Ситаглиптин, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 100 мг ситаглиптина (в виде фосфата моногидрата).

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.

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

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Ситаглиптин показан к применению у взрослых пациентов старше 18 лет с сахарным диабетом 2 типа (СД2):

Монотерапия

Препарат Ситаглиптин показан как дополнение к диете и физическим нагрузкам для улучшения контроля над гликемией у пациентов с СД2.

Комбинированная терапия***Комбинирование с метформином***

Препарат Ситаглиптин в комбинации с метформином у пациентов с СД2 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 Ситаглиптин в комбинации с производными сульфонилмочевины у пациентов с СД2 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 Ситаглиптин в комбинации с агонистами PPAR-γ (тиазолидиндионы) у пациентов с СД2 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 Ситаглиптин в комбинации с метформином и производными сульфонилмочевины у пациентов с СД2 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 Ситаглиптин в комбинации с метформином и агонистами PPAR-γ (тиазолидиндионы) у пациентов с СД2 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 Ситаглиптин в качестве дополнения к инсулину (с или без метформина) у пациентов с СД2 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

Рекомендуемая доза препарата Ситаглиптин составляет 100 мг 1 раз в сутки внутрь в качестве монотерапии, или в комбинации с метформином, или производными сульфонилмочевины, или агонистами PPAR γ (тиазолидиндионами), или инсулином (с или без метформина), либо 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 Ситаглиптин 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. «Гипогликемия»).

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

Недопустим приём двойной дозы препарата Ситаглиптин в один и тот же день.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

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

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

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

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

Для пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени тяжести (pСКФ от ≥ 15 мл/мин/1,73 м² до < 30 мл/мин/1,73 м²) или с терминальной стадией ХБП (pСКФ

<15 мл/мин/1,73 м²), нуждающихся в гемодиализе или перитонеальном диализе, доза препарата Ситаглиптин составляет 25 мг 1 раз в сутки. Препарат Ситаглиптин может применяться вне зависимости от расписания процедуры диализа.

Пациенты с нарушением функции печени

Не требуется коррекции дозы препарата Ситаглиптин у пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести. Препарат не исследовался у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени тяжести.

Пациенты пожилого возраста

Не требуется коррекции дозы препарата Ситаглиптин у пациентов пожилого возраста.

Дети и подростки в возрасте до 18 лет

Препарат Ситаглиптин не следует применять детям и подросткам в возрасте от 10 до 17 лет из-за недостаточной эффективности препарата. Препарат Ситаглиптин не изучался у детей в возрасте до 10 лет.

Способ применения

Принимают внутрь независимо от приёма пищи.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к ситаглиптину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- сахарный диабет 1 типа;
- диабетический кетоацидоз.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Нарушение функции почек

Основной путь выведения ситаглиптина из организма – почечная экскреция. Для достижения таких же плазменных концентраций, что и у пациентов с нормальной функцией почек, пациентам с рСКФ < 45 мл/мин/1,73 м², а также пациентам с терминальной стадией хронической болезни почек, требующей гемодиализа или перитонеального диализа, следует проводить коррекцию (снижение) дозы препарата Ситаглиптин.

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 препарата Ситаглиптин и других потенциально опасных лекарственных препаратов.

Гипогликемия

По данным клинических исследований 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 сульфонилмочевининдуцированной гипогликемии дозу инсулина или производного сульфонилмочевины следует уменьшить (см. раздел 4.2.).

Реакции гиперчувствительности

В ходе пострегистрационного мониторинга применения 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 мес. после начала лечения ситаглиптином, некоторые наблюдались после приема первой дозы препарата. Если подозревается развитие реакции гиперчувствительности, необходимо прекратить прием препарата Ситаглиптин, оценить другие возможные причины развития нежелательного явления и назначить другую медикаментозную терапию для лечения сахарного диабета (см. разделы 4.3., 4.8.).

Применение у лиц пожилого возраста

В клинических исследованиях эффективность и безопасность препарата Ситаглиптин 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

Сообщалось о пострегистрационных случаях возникновения буллезного пемфигида, требующего госпитализации, у пациентов, принимавших ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4). В сообщенных случаях пациенты выздоравливали либо от местной, либо от системной иммуносупрессивной терапии и отмены ингибитора ДПП-4. Пациенты должны быть проинформированы о необходимости сообщать о развитии волдырей или изъязвлений в ходе лечения препаратом Ситаглиптин. В случае подозрения на буллезный пемфигOID необходимо прекратить прием препарата Ситаглиптин и обратиться к дерматологу для диагностики и назначения соответствующего лечения.

Натрий

Данный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на дозы 25 мг, 50 мг и 100 мг, то есть практически «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 эффекта 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 *in vitro*, ситаглиптин также не ингибирует изоферменты CYP2D6, 1A2, 2C19 и 2B6 и не индуцирует изофермент CYP3A4.

Многokратный прием метформина в комбинации с ситаглиптином не оказывал существенного влияния на фармакокинетические параметры ситаглиптина у пациентов с СД2.

По данным популяционного фармакокинетического анализа пациентов с СД2 сопутствующая терапия не оказывала клинически значимого влияния на фармакокинетику ситаглиптина. В исследовании оценивали ряд препаратов, наиболее часто используемых пациентами с СД2, в том числе: гиполипидемические препараты (статины, фибраты, эзетимиб), антиагреганты (клопидогрел), антигипертензивные препараты (ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, бета-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, гидрохлоротиазид), нестероидные противовоспалительные препараты (напроксен, диклофенак, целекоксиб), антидепрессанты (бупропион, флуоксетин, сертралин), антигистаминные препараты (цетиризин), ингибиторы протонной помпы (омепразол, лансопризол) 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 Ситаглиптин 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 Ситаглиптин 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 Ситаглиптин 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 выводится почками) не выявил каких-либо клинически значимых эффектов этих веществ на фармакокинетику ситаглиптина.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Не проводилось контролируемых исследований ситаглиптина у беременных женщин, следовательно, нет данных о безопасности его применения у беременных. Препарат Ситаглиптин противопоказан к применению во время беременности.

Лактация

Отсутствуют данные о проникновении ситаглиптина в грудное молоко. Препарат Ситаглиптин противопоказан к применению в период грудного вскармливания.

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

Не проводилось исследований по изучению влияния ситаглиптина на способность управлять транспортом. Тем не менее, не ожидается отрицательного влияния ситаглиптина на способность управления транспортными средствами и на работу со сложными механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Сообщалось о серьезных нежелательных явлениях, включавших панкреатит и реакции гиперчувствительности. Гипогликемию регистрировали при приеме препарата в сочетании с сульфонилмочевинной (4,7–13,8 %) и инсулином (9,6 %) (см разделы 4.4., 4.5.).

Резюме нежелательных реакций

Частота возникновения нежелательных реакций определялась в соответствии с классификацией Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ): очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

редко – тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы:

частота неизвестна – реакции гиперчувствительности, в т.ч. анафилаксия.

Нарушения со стороны метаболизма и питания:

часто – гипогликемия (см. раздел 4.4.).

Нарушения со стороны нервной системы:

часто – головная боль;
нечасто – головокружение.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:
частота неизвестна – интерстициальное заболевание легких.

Желудочно-кишечные нарушения:

нечасто – запор;

частота неизвестна – рвота, острый панкреатит, фатальный и нефатальный геморрагический и некротический панкреатит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

нечасто – зуд;

частота неизвестна – ангионевротический отек, сыпь, крапивница, кожный васкулит, эксфолиативные заболевания кожи, включая синдром Стивенса-Джонсона, буллезный пемфигоид.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани:

частота неизвестна – артралгия, миалгия, боль в спине, артропатия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

частота неизвестна – нарушение функции почек, острая почечная недостаточность (см. раздел 4.4.).

Описание отдельных нежелательных явлений

Помимо связанных с применением ситаглиптина нежелательных явлений, описанных выше, нежелательные явления регистрировали независимо от наличия связи с препаратом, если они развивались как минимум у 5 % и более пациентов, получавших ситаглиптин, в т.ч. инфекции верхних дыхательных путей и назофарингит. Нежелательными явлениями, подлежавшими 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 применения инсулина (с метформином и без него)), тошноту и рвоту (часто в комбинации с метформином), вздутие живота (часто при применении вместе 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 диарею (нечасто в комбинации с метформином) и сухость во рту (нечасто в комбинации с инсулином (с метформином и без него)).

Исследование по оценке сердечно-сосудистой безопасности ситаглиптина TECOS

В исследование TECOS было включено 7332 пациента, которые принимали ситаглиптин 100 мг в день (или 50 мг в день, если исходный показатель рСКФ 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% 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 через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Армения

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

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

Телефон: + (374 10) 23 08 96

Факс: (+374 10) 232118, 232942

Электронная почта: vigilance@pharm.am

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.pharm.am

Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, Товарищеский пер., д. 2а

Телефон: + 375-17-299-55-14

Факс: +375-17-299-53-58

Электронная почта: www.rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: rceth.by

Республика Казахстан

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

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконыр, ул. А. Иманова, д. 13

Телефон: 8 (7172) 235-135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.ndda.kz

Кыргызская Республика

Департамент лекарственного обеспечения и медицинской техники при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я линия, д. 25

Телефон: +996 312 21-05-09, +996 312 21 92 86

Факс: +996 312 21 05 08

Электронная почта: dlomt@pharm.kg; ddp-me@elkat.kg

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.pharm.kg

4.9. Передозировка

Симптомы

Во время клинических исследований у здоровых добровольцев разовая доза 800 мг ситаглиптина в целом хорошо переносилась. Минимальные изменения интервала QTc, не считающиеся клинически значимыми, отмечались в одном из исследований ситаглиптина в дозе 800 мг/сут. Доза свыше 800 мг/сут у людей не изучалась.

В I фазе клинических исследований многократного приема каких-либо связанных с лечением ситаглиптином 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 ЖКТ, 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: A10BN01

Механизм действия, фармакодинамические эффекты

Ситаглиптин является активным при пероральном приеме, высокоселективным ингибитором фермента 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 глюкозозависимый инсулиотропный полипептид (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 (цАМФ).

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 HbA1c и уменьшению плазменной концентрации глюкозы, определяемой натощак и после нагрузочной пробы.

У пациентов с сахарным диабетом 2 типа прием одной дозы препарата Ситаглиптин приводит к ингибированию активности фермента ДПП-4 в течение 24 ч, 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 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 (АРА) II, блокаторы кальциевых каналов (БКК), бета-адреноблокаторы, диуретики) с ситаглиптином в целом хорошо переносился пациентами. У этой категории пациентов ситаглиптин продемонстрировал незначительное гипотензивное действие: в суточной дозе 100 мг ситаглиптин снижал среднесуточное амбулаторное значение САД на 2 мм рт. ст. 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 ситаглиптин принимался однократно в дозе 100 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 плазменной C_{max}, 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 мсек. Подобное незначительное увеличение было оценено как клинически незначимое. После приема дозы 800 мг значение плазменной C_{max} ситаглиптина примерно в 11 раз превышало соответствующее значение после приема терапевтической дозы 100 мг.

Исследование по оценке сердечно-сосудистой безопасности ситаглиптина (TECOS).

В исследовании TECOS пациенты принимали ситаглиптин 100 мг в день (или 50 мг в день, если исходный показатель расчетной СКФ (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 ССС (соотношение рисков – 0,98; 95 % ДИ: 0,89–1,08; $p < 0,001$ для доказательства отсутствия превосходства) или риск госпитализации по причине сердечной недостаточности (соотношение рисков – 1; 95 % ДИ: 0,83–1,2; $p = 0,98$ для различия частоты рисков), по сравнению со стандартным лечением без дополнительного приема ситаглиптина.

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетика ситаглиптина всесторонне охарактеризована 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 $8,52 \text{ мкмоль/л} \times \text{час}$ 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 меж-субъектные коэффициенты вариации AUC ситаглиптина были незначительными.

Абсорбция

Абсолютная биодоступность ситаглиптина составляет приблизительно 87 %. Поскольку совместный прием ситаглиптина и жирной пищи не оказывает эффекта на фармакокинетику, то ситаглиптин 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 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 следующим образом: 13 % через кишечник, 87 % почками – в течение одной недели после приема препарата. Средний период полувыведения ($T_{1/2}$) ситаглиптина при пероральном приеме 100 мг составляет приблизительно 12,4 ч; почечный клиренс – 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 P-gr, который может участвовать в процессе выведения ситаглиптина почками. Однако циклоспорин, являющийся ингибитором P-gr, не уменьшал почечный клиренс ситаглиптина.

Почечная недостаточность

Открытое исследование ситаглиптина в дозировке 50 мг в сутки было проведено с целью изучения его фармакокинетики у пациентов с различной степенью тяжести хронической почечной недостаточности. Включенные в исследование пациенты были разделены на группы мягкой почечной недостаточности (клиренс креатинина от 50 до 80 мл/мин), умеренной (клиренс креатинина от 30 до 50 мл/мин) и тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), а также пациенты с терминальной стадией патологии почек, нуждающиеся в диализе.

У пациентов с мягкой почечной недостаточностью не отмечалось клинически значимого изменения концентрации ситаглиптина в плазме по сравнению с контрольной группой здоровых добровольцев.

Увеличение AUC ситаглиптина приблизительно в два раза по сравнению с контрольной группой отмечалось у пациентов с умеренной почечной недостаточностью, приблизительно четырехкратное увеличение AUC отмечалось у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, а также у пациентов с терминальной стадией патологии почек по сравнению с контрольной группой. Ситаглиптин в слабой степени удалялся из циркуляции с помощью гемодиализа: только 13,5 % дозы удалялось из организма в течение 3-4 часового сеанса диализа.

Таким образом, для достижения терапевтической концентрации препарата в плазме крови (сходной с таковой у пациентов с нормальной функцией почек) у пациентов с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью требуется коррекция дозировки (см. раздел 4.2.)

Печеночная недостаточность

У пациентов с умеренной печеночной недостаточностью (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. Таким образом, коррекции дозировки препарата при мягкой и умеренной печеночной недостаточности не требуется.

Нет клинических данных о применении ситаглиптина у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью). Однако в следствие того, что препарат первично выводится почками, не следует ожидать значимого изменения фармакокинетики ситаглиптина у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью.

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

Целлюлоза микрокристаллическая (МКЦ 102)

Кальция гидрофосфат

Натрия стеарилфумарат

Кроскармеллоза натрия

Магния стеарат

Пленочная оболочка

Опадрай II белый 85F48105:

Поливиниловый спирт

Макрогол

Тальк

Титана диоксид

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Не храните при температуре выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 14 или 15 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилиденхлоридной/поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

По 1, 2, 4, 6 или 7 контурных ячейковых упаковок вместе с листом-вкладышем в пачке из картона.

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

АО «Рафарма»

399540, Липецкая обл., Тербунский район, с. Тербуны, ул. Дорожная, д. 6А

Тел.: +7 (47474) 2-16-72

Электронная почта: rafarma@rafarma.ru

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация, Республика Армения, Республика Беларусь

АО «Рафарма»

399540, Липецкая обл., Тербунский район, с. Тербуны, ул. Дорожная, д. 6А

Тел.: +7 (47474) 2-16-72

Электронная почта: pharmacovigilance@sotex.ru

Республика Казахстан

ИП «Утегенова Б.А.»

050022, г. Алматы, ул. Мауленова, д. 123 «а», кв. 7

Тел.: +77017076181

Электронная почта: b.utegenova_ip@mail.ru

Кыргызская Республика

ОсОО «ФармаРег»

720001, г. Бишкек, ул. Токтогула, д. 130, 7-ой этаж

Тел.: +996 (312) 66-33-42, +996 (312) 66-33-46

Электронная почта: pharmareg@pharmareg.pro

8 НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

**9 ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ
РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации:

10 ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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