

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

СИТАГЛИПТИН-АЛИУМ, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: ситаглиптин.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

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

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

Препарат СИТАГЛИПТИН-АЛИУМ показан для улучшения гликемического контроля у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа:

Монотерапия

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

Комбинирование с метформином

Препарат СИТАГЛИПТИН-АЛИУМ в комбинации с метформином показан 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 СИТАГЛИПТИН-АЛИУМ с производными сульфонилмочевины показан 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 СИТАГЛИПТИН-АЛИУМ с агонистами PPAR-γ (тиазолидиндионами) показан 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 СИТАГЛИПТИН-АЛИУМ в комбинации с метформином и производными сульфонилмочевины показан 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 СИТАГЛИПТИН-АЛИУМ в комбинации с метформином и агонистами PPAR-γ (тиазолидиндионами) показан 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 СИТАГЛИПТИН-АЛИУМ показан пациентам с сахарным диабетом 2 типа в качестве дополнения к инсулину (с метформином или без него) в тех случаях, когда диета, физические нагрузки и стабильная доза инсулина не приводят к адекватному гликемическому контролю.

4.2. Режим дозирования

Режим дозирования

Рекомендуемая доза препарата СИТАГЛИПТИН-АЛИУМ составляет 100 мг 1 раз в сутки внутрь в качестве монотерапии или в комбинации с метформином, или производным сульфонилмочевины, или агонистами PPAR-γ (тиазолидиндионами), или инсулином (с метформином или без него) либо в комбинации с метформином и производными 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-АЛИУМ с производными сульфонилмочевины или с инсулином традиционно рекомендуемую дозу производного сульфонилмочевины или инсулина целесообразно уменьшить для снижения риска развития сульфон-индуцированной или инсулин-индуцированной гипогликемии (см. раздел 4.4, «Гипогликемия при комбинированном применении с другими гипогликемическими препаратами»).

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

Недопустим прием двойной дозы препарата СИТАГЛИПТИН-АЛИУМ в один и тот же день.

Для обеспечения дозы 25 мг и 50 мг можно применять другие препараты с МНН Ситаглиптин, имеющие дозировку 25 мг и 50 мг.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Ввиду необходимости коррекции дозы пациентам с почечной недостаточностью рекомендуется проводить оценку функции почек до начала лечения препаратом СИТАГЛИПТИН-АЛИУМ и периодически в процессе лечения.

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

Для пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести (расчетная скорость клубочковой фильтрации [eGFR] от ≥ 45 мл/мин/1,73 м² до < 60 мл/мин/1,73 м²) коррекция дозы препарата СИТАГЛИПТИН-АЛИУМ не требуется.

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

Для пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени тяжести (eGFR от ≥ 15 мл/мин/1,73 м² до < 30 мл/мин/1,73 м²) или с терминальной стадией ХБП (eGFR < 15 мл/мин/1,73 м²), нуждающихся в гемодиализе или перитонеальном диализе, доза препарата СИТАГЛИПТИН-АЛИУМ составляет 25 мг 1 раз в сутки. Препарат СИТАГЛИПТИН-АЛИУМ может применяться вне зависимости от расписания процедуры диализа.

Пациенты с нарушением функции печени

Не требуется коррекции дозы препараты СИТАГЛИПТИН-АЛИУМ у пациентов с нарушением функции печени легкой или средней степени тяжести. Препарат не исследовался у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени тяжести.

Пациенты пожилого возраста

Не требуется коррекции дозы препарата СИТАГЛИПТИН-АЛИУМ у пациентов пожилого возраста.

Дети

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

Способ применения

Внутрь. Препарат СИТАГЛИПТИН-АЛИУМ принимается независимо от приема пищи.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к ситаглиптину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности

Общие указания

Препарат СИТАГЛИПТИН-АЛИУМ не следует применять для лечения пациентов с сахарным диабетом 1 типа и 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: стойкие, сильные боли в животе. После отмены препарата СИТАГЛИПТИН-АЛИУМ клинические проявления панкреатита обычно исчезают (с проведением поддерживающего лечения или без него), однако сообщалось об очень редких случаях некротизирующего или геморрагического панкреатита и/или смерти. При подозрении на панкреатит необходимо прекратить прием препарата СИТАГЛИПТИН-АЛИУМ и других потенциально опасных лекарственных средств. Если диагноз панкреатита был подтвержден, не следует возобновлять прием препарата СИТАГЛИПТИН-АЛИУМ. Рекомендуется с осторожностью применять препарат у пациентов с острым панкреатитом в анамнезе.

Гипогликемия при комбинированном применении с другими гипогликемическими препаратами

В клинических исследованиях применения препарата СИТАГЛИПТИН-АЛИУМ частота возникновения гипогликемии в монотерапии или комбинированной терапии с препаратами, не вызывающими гипогликемии в группе плацебо, была сопоставима с частотой развития гипогликемии в группе плацебо. Гипогликемия отмечалась при комбинированном применении ситаглиптина с инсулином или препаратами сульфонилмочевины. Поэтому для снижения риска развития гипогликемии следует рассмотреть применение более низких доз производных сульфонилмочевины или инсулина (см. раздел 4.2).

Почечная недостаточность

Ситаглиптин выводится почками. Пациентам с СКФ < 45 мл/мин/1,73 м² и с ТХБП, нуждающимся в гемодиализе или перитонеальном диализе, для достижения таких же концентраций ситаглиптина в плазме крови, как и у пациентов с нормальной функцией почек, рекомендовано применение более низких доз препарата (см. разделы 4.2 и 5.2).

Необходимо контролировать состояние пациентов с почечной недостаточностью при назначении препарата СИТАГЛИПТИН-АЛИУМ в комбинации с другими гипогликемическими препаратами.

Реакции гиперчувствительности

В ходе пострегистрационного мониторинга были получены сообщения о серьезных реакциях гиперчувствительности у пациентов, получавших лечение ситаглиптином.

Реакции гиперчувствительности включали анафилаксию, ангионевротический отек и эксфолиативные поражения кожи, в том числе синдром Стивенса – Джонсона. Данные реакции возникали в течение первых 3 месяцев после начала лечения, а в некоторых случаях – после приема первой дозы препарата. При подозрении на реакцию гиперчувствительности необходимо отменить прием препарата СИТАГЛИПТИН-АЛИУМ, оценить другие возможные причины развития нежелательного явления и назначить другие гипогликемические препараты для лечения сахарного диабета.

Буллезный пемфигоид

У пациентов, принимавших ингибиторы ДПП-4, включая ситаглиптин, в пострегистрационном периоде сообщалось о случаях буллезного пемфигоида. При подозрении на буллезный пемфигоид необходимо прекратить прием препарата СИТАГЛИПТИН-АЛИУМ.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Влияние других лекарственных препаратов

Клинические данные, приведенные ниже, позволяют предположить, что риск клинически значимых взаимодействий при одновременном назначении лекарственных препаратов низок.

В исследованиях *in vitro* было выявлено, что основным ферментом, отвечающим за ограниченный метаболизм ситаглиптина, является изофермент CYP3A4 при участии изофермента CYP28. У пациентов с нормальной функцией почек метаболизм, включая метаболизм посредством изофермента CYP3A4, играет незначительную роль в клиренсе ситаглиптина. Метаболизм может играть более существенную роль в процессе выведения ситаглиптина при нарушении функции почек тяжелой степени и ТХБП. По этой причине возможно, что мощные ингибиторы изофермента CYP3A4 при нарушении функции почек в клинических исследованиях не изучались.

Исследования транспорта *in vitro* показали, что ситаглиптин является субстратом Р-гликопротеина и переносчиком органических анионов 3 типа (OAT3). OAT3-опосредованный транспорт ситаглиптина подавлялся в условиях *in vitro* пробенецидом, хотя риск возникновения клинически значимых взаимодействий считается низким. Одновременное применение ингибиторов OAT3 в условиях *in vivo* не изучалось.

Метформин: одновременное применение многократных доз метформина (1000 мг) 2 раза/сут и ситаглиптина (50 мг) не оказывало существенного влияния на фармакокинетику ситаглиптина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Циклоспорин: проводилось исследование для оценки влияния циклоспорина (мощного ингибитора Р-гликопротеина) на фармакокинетику ситаглиптина. При одновременном применении внутрь ситаглиптина в разовой дозе 100 мг и циклоспорина в разовой дозе 600 мг показатели AUC и C_{max} ситаглиптина повышались приблизительно на 29 % и 68 % соответственно. Эти изменения в фармакокинетике ситаглиптина не рассматривались как клинически значимые. Почечный клиренс ситаглиптина существенно не менялся. Поэтому значимые взаимодействия с другими ингибиторами Р-гликопротеина не ожидаются.

Влияние ситаглиптина на другие лекарственные средства

Дигоксин: ситаглиптин незначительно влияет на концентрации дигоксина в плазме крови. После одновременного применения дигоксина в дозе 0,25 мг с ситаглиптином в дозе 100 мг ежедневно на протяжении 10 дней показатель площади под кривой «концентрация – время» (AUC) дигоксина в плазме крови повышался в среднем на 11 %, а максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови – в среднем на 18 %. Нет необходимости в коррекции дозы дигоксина. Однако при одновременном применении с ситаглиптином следует контролировать состояние пациентов из-за риска развития токсических эффектов дигоксина.

Данные исследований *in vitro* показывают, что ситаглиптин не ингибирует и не индуцирует изоферменты CYP450. В клинических исследованиях ситаглиптин не оказывал значимого эффекта на фармакокинетику метформина, глибенкламида (глибурида), симвастатина, росиглитазона, варфарина и пероральных контрацептивов, что свидетельствует о низкой предрасположенности к взаимодействию с субстратами изоферментов CYP3A4, CYP2C8,

СУР2С9 и переносчика органических катионов (ОСТ) *in vivo*. Ситаглиптин может слабо ингибировать Р-гликопротеин в условиях *in vivo*.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Достоверных данных о применении ситаглиптина у беременных женщин нет. В исследованиях на животных при применении высоких доз установлена репродуктивная токсичность. Потенциальный риск для человека неизвестен. По причине отсутствия данных не рекомендуется применять препарат СИТАГЛИПТИН-АЛИУМ при беременности.

Лактация

Данных о проникновении ситаглиптина в грудное молоко у человека нет. В исследованиях на животных показано, что ситаглиптин проникает в молоко. Препарат СИТАГЛИПТИН-АЛИУМ не следует применять в период грудного вскармливания.

Фертильность

Данные исследований на животных не указывают на влияние лечения ситаглиптином на женскую и мужскую фертильность.

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

Препарат СИТАГЛИПТИН-АЛИУМ не влияет или незначительно влияет на способность управлять транспортными средствами или работать с механизмами. Однако при управлении транспортными средствами или работе с механизмами следует принимать во внимание, что сообщалось о случаях развития головокружения и сонливости. Кроме того, пациентов следует предупредить о риске развития гипогликемии при применении ситаглиптина в комбинации с производными сульфонилмочевины или инсулином.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Сообщалось о серьезных нежелательных реакциях, включая панкреатит и реакции гиперчувствительности. Сообщалось о развитии гипогликемии при одновременном применении с препаратами сульфонилмочевины (4,7–13,8 %) и инсулином (9,6 %) (см. раздел 4.4).

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции перечислены ниже в соответствии с поражением органов и систем и частотой развития (таблица 1). Частота развития определяется следующим образом: очень часто ($> 1/10$), часто (от $> 1/100$, но $< 1/10$), нечасто (от $> 1/1000$, но $< 1/100$), редко (от $> 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (не может быть определена на основании имеющихся данных).

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

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

реакции гиперчувствительности, в т. ч. анафилактические реакции ^{1, 2}	Частота неизвестна
Нарушения метаболизма и питания	
гипогликемия ²	Часто
Нарушения со стороны нервной системы	
головная боль	Часто
головокружение	Нечасто
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
интерстициальная болезнь легких ¹	Частота неизвестна
Желудочно-кишечные нарушения	
запор	Нечасто
рвота ¹	Частота неизвестна
острый панкреатит ^{1, 2, 3}	Частота неизвестна
фатальный и нефатальный геморрагический и некротизирующий панкреатит (с любым исходом) ^{1, 2}	Частота неизвестна
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
зуд ¹	Нечасто
ангионевротический отек ^{1, 2}	Частота неизвестна
сыпь ^{1, 2}	Частота неизвестна
крапивница ^{1, 2}	Частота неизвестна
кожный васкулит ^{1, 2}	Частота неизвестна
экссфолиативные поражения кожи, в т. ч. синдром Стивенса – Джонсона ^{1, 2}	Частота неизвестна
буллезный пемфигOID ¹	Частота неизвестна
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	
артралгия ¹	Частота неизвестна
миалгия ¹	Частота неизвестна
боль в спине ¹	Частота неизвестна
артропатия ¹	Частота неизвестна
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	
снижение функции почек ¹	Частота неизвестна
острая почечная недостаточность ¹	Частота неизвестна

¹ Нежелательные реакции были выявлены в рамках пострегистрационного наблюдения.

² См. раздел 4.4.

³ См. ниже описание исследования по оценке сердечно-сосудистой безопасности ситаглиптина (TECOS).

Описание отдельных нежелательных реакций

Кроме описанных выше, сообщалось о других нежелательных реакциях, независимо от причинно-следственной связи с применением препарата, если они развивались как минимум у 5 % пациентов и более, получавших ситаглиптин, в том числе инфекциях верхних дыхательных путей и назофарингите. Нежелательные реакции, подлежавшие регистрации дополнительно, возникавшие независимо от причинно-следственной связи с применением препарата и чаще у пациентов, принимавших ситаглиптин (частота не достигала уровня 5 %, но была более чем на 0,5 % выше в группе ситаглиптина, чем в контрольной группе), включали остеоартрит и боли в конечностях.

Некоторые нежелательные реакции регистрировались чаще в исследованиях по одновременному применению ситаглиптина с другими гипогликемическими препаратами, чем в исследованиях по применению ситаглиптина в монотерапии. К таким реакциям

относятся гипогликемия (частота: очень часто при применении с производными сульфонилмочевины и метформином), грипп (часто при применении с инсулином и метформином или без него), тошнота и рвота (часто при применении с метформином), метеоризм (часто при применении с метформином или пиоглитазоном), запор (часто при применении с препаратами сульфонилмочевины и метформином одновременно), периферические отеки (часто при применении с пиоглитазоном или пиоглитазоном и метформином одновременно), сонливость и диарея (нечасто при применении с метформином), сухость во рту (нечасто при применении с инсулином и метформином или без него).

Исследование по оценке сердечно-сосудистой безопасности ситаглиптина (TECOS)

В исследование по оценке сердечно-сосудистой безопасности ситаглиптина (TECOS) было включено 7332 пациента с сахарным диабетом 2 типа, которые принимали 100 мг ситаглиптина в день (или 50 мг в день, если исходный показатель расчетной СКФ был > 30 и < 50 мл/мин/1,73 м²), и 7339 пациентов, принимавших плацебо, из 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 на лекарственный препарат через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: <https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

Во время контролируемых клинических исследований здоровым добровольцам назначались однократные дозы ситаглиптина до 800 мг. Минимальные изменения интервала QT, не считающиеся клинически значимыми, отмечались в одном из исследований ситаглиптина в дозе 800 мг в сутки. Доза свыше 800 мг не изучалась. В 1-й фазе клинических исследований многократного приема препарата каких-либо связанных с

лечением ситаглиптином нежелательных реакций при приеме препарата в суточной дозе до 600 мг на протяжении 10 дней и 400 мг на протяжении 28 дней не отмечали.

Лечение

В случае передозировки целесообразно проведение стандартных поддерживающих мероприятий (удаление неабсорбированного препарата из желудочно-кишечного тракта, мониторинг показателей жизнедеятельности, включая ЭКГ), а также при необходимости назначение поддерживающей терапии.

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

Препарат СИТАГЛИПТИН-АЛИУМ 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 амилазы. Ингибируя ДПП-4, ситаглиптин повышает концентрацию двух гормонов семейства инкретин: ГПП-1 и глюкозозависимого инсулилотропного полипептида (ГИП). Гормоны семейства инкретин 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 инкретин 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 инкретин 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 инкретин ограничивается ферментом ДПП-4, который быстро гидролизует инкретины с образованием неактивных продуктов.

Ситаглиптин предотвращает гидролиз инкретин ферментом ДПП-4, тем самым увеличивая плазменные концентрации активных форм ГПП-1 и ГИП. Повышая концентрацию инкретин, 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 Ситаглиптин приводит к ингибированию активности фермента ДПП-4 в течение 24 часов, что приводит к увеличению концентрации циркулирующих инкретинных гормонов 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.

Фармакодинамические эффекты

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 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 систолического артериального давления (АД) 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 мг или 800 мг (8-кратное превышение рекомендуемой дозы) либо принималось 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. Через 3 ч после приема 800 мг препарата максимальное увеличение скорректированного по плацебо среднего изменения длительности интервала по сравнению с исходным значением составило 8,0 мс. 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 100 мг ситаглиптина 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 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 достижении 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 ситаглиптина и жирной пищи не оказывает эффекта на фармакокинетику, то препарат СИТАГЛИПТИН-АЛИУМ может назначаться вне зависимости от приема пищи.

Распределение

Средний объем распределения в равновесном состоянии после однократной дозы 100 мг ситаглиптина составляет приблизительно 198 л. Фракция ситаглиптина, связываемая 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 ¹⁴C-меченого 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 изоферменты CYP3A4 и CYP2C8.

Элиминация

После введения ¹⁴C-меченого 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 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.

Почечная недостаточность

Открытое исследование 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 (ТХБП), 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 ТХБП) оценивали с использованием популяционных фармакокинетических анализов.

Увеличение плазменной AUC ситаглиптина приблизительно в 1,2 и 1,6 раза 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 показателя 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 (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 ТХБП, нуждающихся в диализе. Ситаглиптин в незначительном количестве удалялся во время процедуры гемодиализа: только 13,5 % от введенной дозы было выведено из организма в течение трех-/четырёхчасового 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 Чайлда – Пью) средние 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 Чайлда – 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 пациентов пожилого возраста (65–80 лет) концентрация ситаглиптина приблизительно на 19 % выше. Коррекции дозы препарата в зависимости от возраста не требуется.

Дети и подростки до 18 лет

Фармакокинетика ситаглиптина (однократная доза 50 мг, 100 мг или 200 мг) была исследована у детей (в возрасте от 10 до 17 лет) с сахарным диабетом 2 типа. В этой популяции скорректированная по дозе AUC ситаглиптина в плазме была примерно на 18 % ниже по сравнению со взрослыми пациентами с сахарным диабетом 2 типа при приеме дозы 100 мг. Это не считается клинически значимым различием, основанным на плоском соотношении ФК/ФД между дозами 50 мг и 100 мг у взрослых.

Исследований с применением ситаглиптина у детей младше 10 лет не проводилось.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Целлюлоза микрокристаллическая
кальция гидрофосфат безводный
кроскармеллоза натрия
натрия стеарилфумарат
магния стеарат

Готовая смесь для пленочной оболочки (розовая):

спирт поливиниловый
титана диоксид (Е 171)
макрогол

тальк

краситель железа оксид красный (Е 172)

краситель железа оксид черный (Е 172)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 14 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой. По 2 контурные ячейковые упаковки по 14 таблеток вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой. По 3 контурные ячейковые упаковки по 10 таблеток вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Акционерное общество «АЛИУМ» (АО «АЛИУМ»)

142279, Московская обл., г. Серпухов, п. Оболенск, тер. Квартал А, д. 2.

Телефон: +7 (495) 646-28-68

Электронная почта: info@binnopharmgroup.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Акционерное общество «АЛИУМ» (АО «АЛИУМ»)

142279, Московская обл., г. Серпухов, п. Оболенск, тер. Квартал А, д. 2.

Телефон: +7 (495) 646-28-68

Электронная почта: info@binnopharmgroup.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата СИТАГЛИПТИН-АЛИУМ доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети Интернет: <https://eec.eaeunion.org/>.