

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

Ситаглиптин, 25 мг, таблетки, покрытые плёночной оболочкой.

Ситаглиптин, 50 мг, таблетки, покрытые плёночной оболочкой.

Ситаглиптин, 100 мг, таблетки, покрытые плёночной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: ситаглиптин.

Ситаглиптин, 25 мг, таблетки, покрытые плёночной оболочкой

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

Ситаглиптин, 50 мг, таблетки, покрытые плёночной оболочкой

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

Ситаглиптин, 100 мг, таблетки, покрытые плёночной оболочкой

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые плёночной оболочкой.

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые плёночной оболочкой белого или почти белого цвета. На поперечном разрезе – ядро от белого до почти белого цвета.

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

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

Комбинированная терапия*Комбинирование с метформином*

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

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 сульфон-индуцированной или инсулин-индуцированной гипогликемии (см. раздел 4.4 «Гипогликемия»).

В случае если пациент пропустил приём препарата Ситаглиптин, препарат должен быть принят как можно быстрее после того, как пациент вспомнит о пропущенном приёме 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 лёгкой степени тяжести (расчётная скорость клубочковой фильтрации (eGFR) 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 (eGFR 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 (eGFR 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 тяжёлой степени (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 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 лёгкой и средней степени тяжести. Препарат не исследовался у пациентов с нарушением функции печени тяжёлой степени тяжести.

Пациенты пожилого возраста

Не требуется коррекции дозы препарата Ситаглиптин у пациентов пожилого возраста.

Дети

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 любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- беременность, период грудного вскармливания;
- сахарный диабет 1 типа;
- диабетический кетоацидоз;
- детский возраст до 18 лет (поскольку эффективность и безопасность применения препарата у детей и подростков до 18 лет не были подтверждены).

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, как и у пациентов с нормальной функцией почек, пациентам с eGFR <45 мл/мин/1,73 м², а также пациентам с терминальной стадией ХПН, требующей гемодиализа или перитонеального диализа, необходимо снижение дозы ситаглиптина (см. раздел 4.2.).

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 приёма ситаглиптина. При подозрении на панкреатит необходимо прекратить приём ситаглиптина 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 приёма других гипогликемических препаратов совместно с производными сульфонилмочевины или инсулином, частота возникновения гипогликемии при применении ситаглиптина в комбинации с этими препаратами была выше, чем при приёме плацебо (см. раздел 4.8.).

С целью снижения риска развития инсулин- или сульфон-индуцированной гипогликемии дозу инсулина или производного сульфонилмочевины следует уменьшить (см. раздел 4.2).

Реакции гиперчувствительности

В ходе пострегистрационного мониторинга применения ситаглиптина были выявлены серьёзные реакции гиперчувствительности. Данные реакции включали анафилаксию, ангионевротический отёк, эксфолиативные кожные заболевания, включая синдром Стивенса-Джонсона. Поскольку эти данные были получены добровольно от популяции неопределённого размера, частоту и причинно-следственную связь данных реакций с терапией определить невозможно. Данные реакции возникали в течение первых 3-х месяцев после начала лечения ситаглиптином, некоторые наблюдались после приёма первой дозы препарата. При подозрении на реакцию гиперчувствительности необходимо прекратить приём препарата, оценить другие возможные причины развития нежелательного явления и назначить альтернативную терапию сахарного диабета (см. разделы 4.3. и 4.8.).

Пациенты пожилого возраста

В клинических исследованиях эффективность и безопасность ситаглиптина у пациентов пожилого возраста (≥ 65 лет, $n=409$ пациентов) были сравнимы с этими показателями у пациентов моложе 65 лет. Коррекции дозы в зависимости от возраста не требуется. Пациенты пожилого возраста 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).

Буллёзный пемфигоид

У пациентов, принимавших ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), сообщалось о случаях возникновения буллёзного пемфигоида, требующего госпитализации. 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 ситаглиптином. В случае подозрения на буллёзный пемфигоид необходимо прекратить приём ситаглиптина и обратиться к дерматологу для диагностики и назначения соответствующего лечения.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

В исследованиях по взаимодействию с другими лекарственными препаратами ситаглиптин не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетику следующих препаратов: метформина, росиглитазона, глибенкламида, симвастатина, варфарина, пероральных контрацептивов. Исходя из этого, ситаглиптин не ингибирует изоферменты CYP3A4, 2C8 или 2C9. Исследования *in vitro* показали, что ситаглиптин также не ингибирует изоферменты CYP2D6, 1A2, 2C19 и 2B6 и не индуцирует изофермент CYP3A4.

Многократный приём метформина в комбинации с ситаглиптином не оказывал существенного влияния на фармакокинетические параметры ситаглиптина у больных СД2. По данным популяционного фармакокинетического анализа больных СД2, сопутствующая терапия не оказывала клинически значимого влияния на фармакокинетику ситаглиптина.

В исследовании оценивали ряд препаратов, наиболее часто используемых больными СД2, в том числе гиполипидемические препараты (статины, фибраты, эзетимиб), антиагреганты (клопидогрел), антигипертензивные препараты (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента [АПФ], антагонисты рецепторов ангиотензина II, бета-адреноблокаторы, блокаторы «медленных» кальциевых каналов, гидрохлоротиазид), нестероидные противовоспалительные препараты (напроксен, диклофенак, целекоксиб), антидепрессанты (бупропион, флуоксетин, сертралин), антигистаминные препараты (цетиризин), ингибиторы протонной помпы (омепразол, лансопразол) и препараты для лечения эректильной дисфункции (силденафил). Было отмечено небольшое увеличение площади под кривой «концентрация — время» (AUC) (11%), а также средней максимальной плазменной концентрации ($C_{\max}$) (18%) дигоксина при совместном применении с ситаглиптином. Это увеличение не считается клинически значимым. Не рекомендуется изменение дозы ни дигоксина, ни ситаглиптина при совместном их применении.

Было отмечено увеличение AUC и $C_{\max}$ ситаглиптина на 29% и 68%, соответственно, у пациентов при совместном применении разовой пероральной дозы 100 мг ситаглиптина и разовой пероральной дозы 600 мг циклоспорина — мощного ингибитора Р-гликопротеина (Р-рр). Наблюдаемые изменения фармакокинетических характеристик ситаглиптина не считаются клинически значимыми. Не рекомендуется изменение дозы ситаглиптина при совместном применении с циклоспорином и другими ингибиторами Р-рр (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 влияний 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. Ситаглиптин, как и другие пероральные гипогликемические препараты, не рекомендован к применению во время беременности.

Лактация

Отсутствуют данные о проникновении ситаглиптина в грудное молоко. Ситаглиптин не должен назначаться 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 транспортными средствами и работать с механизмами. Тем не менее, не ожидается отрицательного влияния ситаглиптина на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции (таблица 1) сгруппированы по системно-органным классам MedDRA с указанием частоты их возникновения согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): 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 ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

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

Нежелательная реакция	Частота нежелательной реакции
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	
Тромбоцитопения	Редко
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	
Реакции гиперчувствительности, в том числе анафилаксия*†	Частота неизвестна
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	
Гипогликемия†	Часто
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
Головная боль	Часто
Головокружение	Нечасто
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	
Интерстициальная болезнь легких*	Частота неизвестна
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	
Запор	Нечасто
Рвота*	Частота неизвестна
Острый панкреатит*†‡	Частота неизвестна
Фатальный и нефатальный геморрагический и некротический панкреатит*†	Частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	
Зуд*	Нечасто
Ангioneвротический отек*†	Частота неизвестна
Сыпь*†	Частота неизвестна
Крапивница*†	Частота неизвестна
Кожный васкулит*†	Частота неизвестна
Эксфолиативные заболевания кожи, включая синдром Сти-венса-Джонсона*†	Частота неизвестна
Буллезный пемфигоид*	Частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>	
Артралгия*	Частота неизвестна
Миалгия*	Частота неизвестна
Боль в спине*	Частота неизвестна
Артропатия*	Частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	
Нарушение функции почек*	Частота неизвестна
Острая почечная недостаточность*	Частота неизвестна

* Нежелательные явления были выявлены в ходе пострегистрационного наблюдения.

† См. раздел 4.4.

‡ См. ниже раздел «Исследование TECOS по оценке сердечно-сосудистой безопасности ситаглиптина».

Описание отдельных нежелательных реакций

Помимо связанных с препаратом нежелательных реакций, описанных выше, нежелательные явления регистрировали независимо от наличия связи с препаратом, если они развивались как минимум у 5% и более пациентов, получавших ситаглиптин, в том числе инфекции верхних дыхательных путей и назофарингит.

Неблагоприятными событиями, подлежавшими регистрации дополнительно, независимо от наличия связи с приёмом препарата, были реакции, которые чаще развивались у пациентов, получавших ситаглиптин (частота не достигала уровня 5%, но была более чем на 0,5% выше в группе ситаглиптина по сравнению с контрольной группой); они включали остеоартроз и боль в конечностях.

Некоторые нежелательные реакции регистрировались чаще в исследованиях с комбинированным применением ситаглиптина и других сахароснижающих препаратов, нежели в исследованиях монотерапии ситаглиптином. Они включали гипогликемию (очень часто — в комбинации с производными сульфонилмочевины и метформином), грипп (часто — на фоне приёма инсулина с метформином и без него), тошноту и рвоту (часто — в комбинации с метформином), метеоризм (часто — при применении вместе с метформином или пиоглитазоном), запор (часто — при применении в сочетании с производными сульфонилмочевины и метформином), периферические отёки (часто — при применении в сочетании с пиоглитазоном или с комбинацией пиоглитазона и метформина), сонливость и диарею (нечасто — в комбинации с метформином) и сухость во рту (нечасто — на фоне приёма инсулина с метформином и без него).

Исследование TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) по оценке сердечно-сосудистой безопасности ситаглиптина

В исследование по оценке сердечно-сосудистой безопасности было включено 7332 пациента, которые принимали ситаглиптин в дозе 100 мг в день (или 50 мг в день, если исходный показатель eGFR 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, ITT). Исследуемый препарат (ситаглиптин или плацебо) добавлялся к стандартной терапии согласно существующим национальным стандартам по выбору целевого уровня гликозилированного гемоглобина (HbA1c) и контролю сердечно-сосудистых факторов риска. Общая частота возникновения серьёзных нежелательных явлений у пациентов, принимавших ситаглиптин, была такой же, как у пациентов, принимавших плацебо.

В популяции ITT среди пациентов, которые исходно получали инсулинотерапию и/или препараты сульфонилмочевины, частота возникновения эпизодов тяжёлой 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 тяжёлой 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 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)

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

Телефон (справочная Росздравнадзора): +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru, npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

В ходе контролируемых клинических исследований у здоровых добровольцев разовая доза ситаглиптина 800 мг в целом хорошо переносилась. Минимальное клинически незначимое удлинение интервала QTc наблюдалось лишь в одном исследовании при применении ситаглиптина в дозе 800 мг в сутки. Опыт применения доз выше 800 мг в клинических исследованиях отсутствует. В исследованиях I фазы с многократным приёмом ситаглиптина в дозах до 600 мг в сутки и 400 мг в сутки в течение до 10 дней и 28 дней, соответственно, дозозависимых нежелательных реакций не наблюдалось.

Лечение

В случае передозировки необходимо начать стандартные поддерживающие мероприятия, включающие удаление неабсорбированного препарата из желудочно-кишечного тракта, осуществление клинического мониторинга показателей жизнедеятельности, включая ЭКГ, а также, если требуется, 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. Нет данных об эффективности перитонеального диализа ситаглиптина.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: A10BH01.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Ситаглиптин является активным при пероральном приёме, высокоселективным ингибитором фермента ДПП-4, предназначенным для лечения СД2. 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 2-х гормонов семейства инкретинов — ГПП-1 и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП). Гормоны семейства инкретинов секретируются в кишечнике в течение суток, их концентрация повышается в ответ на приём 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.

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 сульфон-индуцированной гипогликемии не только у больных СД2, 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 СД2 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 СД2 приём одной дозы ситаглиптина приводит к ингибированию активности фермента ДПП-4 в течение 24 часов, что приводит к увеличению концентрации циркулирующих инкретинов ГПП-1 и ГИП в 2–3 раза, нарастанию плазменной концентрации инсулина и С-пептида, снижению концентрации глюкагона в плазме крови, уменьшению гликемии натощак, а также уменьшению гликемии после нагрузки глюкозой или пищевой нагрузки.

Клиническая эффективность и безопасность

Влияние на артериальное давление

В рандомизированном плацебо-контролируемом перекрёстном исследовании с участием пациентов с артериальной гипертензией сочетанный приём гипотензивных препаратов (одного или более из списка: ингибиторы 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 на 2 мм рт.ст. по сравнению с группой плацебо. У пациентов с нормальным артериальным давлением не наблюдали гипотензивного эффекта.

Влияние на электрофизиологию сердца

В рандомизированном плацебо-контролируемом перекрёстном исследовании здоровые добровольцы принимали либо ситаглиптин однократно в дозе 100 мг или 800 мг (8-кратное превышение рекомендуемой дозы), либо плацебо. После приёма 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 приёма 800 мг максимальное увеличение скорректированного по плацебо среднего изменения длительности интервала QT по сравнению с исходным значением через 3 ч после приёма препарата составило 8 мс. Подобное незначительное увеличение было оценено как клинически незначимое. После приёма дозы 800 мг значение максимальной плазменной концентрации ситаглиптина примерно в 11 раз превышало соответствующее значение после приёма терапевтической дозы 100 мг.

Исследование по оценке сердечно-сосудистой безопасности ситаглиптина (TECOS)

В исследовании по оценке сердечно-сосудистой безопасности ситаглиптина пациенты принимали ситаглиптин в дозе 100 мг в день (или 50 мг в день, если исходный показатель eGFR 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 СД2 приём ситаглиптина в дополнение к стандартному лечению не увеличил риск серьезных нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы (соотношение рисков 0,98; 95% доверительный интервал (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 приёма ситаглиптина.

5.2. Фармакокинетические свойства

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

Абсорбция

Абсолютная биодоступность ситаглиптина составляет приблизительно 87 %. Поскольку совместный приём препарата Ситаглиптина и жирной пищи не оказывает эффекта на фармакокинетику, то препарат Ситаглиптин может назначаться вне зависимости от приёма 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 ¹⁴C-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 ¹⁴C-меченного ситаглиптина внутрь здоровым добровольцам приблизительно 100 % введенного ситаглиптина выводилось: 13% через кишечник, 87% почками – в течение одной недели после приёма препарата. Средний период полувыведения ситаглиптина при пероральном приёме 100 мг составляет приблизительно 12,4 часа; почечный клиренс составляет приблизительно 350 мл/мин.

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

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Открытое исследование ситаглиптин 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 лёгкой, средней и тяжёлой 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 лёгкой, средней или тяжёлой 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 лёгкой степени тяжести (eGFR от ≥ 60 мл/мин/1,73 м² до < 90 мл/мин/1,73 м²) и у пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести (eGFR от ≥ 45 мл/мин/1,73 м² до < 60 мл/мин/1,73 м²), соответственно. Поскольку увеличение этой величины не является клинически значимым, корректировка дозы у этих пациентов не требуется. Приблизительно двукратное увеличение плазменной AUC ситаглиптина отмечалось у пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести (eGFR от ≥ 30 мл/мин/1,73 м² до < 60 мл/мин/1,73 м²) и приблизительно четырехкратное у пациентов с нарушением функции почек тяжёлой степени тяжести (eGFR < 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 eGFR < 45 мл/мин/1,73 м² рекомендованы более низкие дозы (см. раздел 4.2).

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести (7–9 баллов по шкале Чайлд–Пью) средняя AUC и C_{max} ситаглиптина при однократном приёме в дозе 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 лёгкой и средней степени тяжести не требуется.

Нет клинических данных о применении ситаглиптина у пациентов с нарушением функции печени тяжёлой 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 тяжёлой степени тяжести.

Пациенты 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.

5.3. Данные доклинической безопасности

Почечная и печеночная токсичность наблюдалась у грызунов при значениях системной экспозиции, в 58 превышающих уровень экспозиции у человека, при этом максимальная экспозиция, не приводящая к развитию нежелательных эффектов, была в 19 раз выше уровня экспозиции у человека.

При экспозиции, в 67 раз превышающей уровень клинической экспозиции, у крыс наблюдались аномалии резцовых зубов; по данным 14-недельного исследования на крысах максимальная экспозиция, не приводящая к развитию нежелательных эффектов, была в 58 раз выше уровня экспозиции у человека. Значимость этих наблюдений для человека неизвестна.

При экспозиции, превышающей уровень клинической экспозиции приблизительно в 23 раза, у собак наблюдались связанные с лечением преходящие физические признаки, некоторые из которых указывают на токсическое действие на нервную систему, например дыхание через открытый рот, слюнотечение, рвота пенистыми массами белого цвета, атаксия, дрожь, снижение активности и (или) сгорбленная поза. Кроме того, при дозах, приводящих к системной экспозиции, которая превышает уровень экспозиции у человека приблизительно в 23 раза, гистологически также наблюдалась очень слабая или слабая мышечная дегенерация.

Максимальной экспозицией, не приводящей к развитию этого нежелательного эффекта, была экспозиция, в 6 раз превышающая уровень клинической экспозиции.

В доклинических исследованиях ситаглиптин не продемонстрировал генотоксичности.

Ситаглиптин не продемонстрировал канцерогенного потенциала у мышей. У крыс повышалась частота случаев аденом и карцином печени при уровнях системной экспозиции, 58-кратно превышающих уровень экспозиции у человека.

Поскольку гепатотоксичность коррелировала с возникновением неоплазии печени у крыс, это увеличение частоты опухолей печени у крыс, вероятно, было вторичным к хронической гепатотоксичности при этой высокой дозе.

В связи с высоким резервом безопасности (19-кратно при этом уровне, не приводящем к развитию нежелательных эффектов) эти неопластические изменения не расцениваются как имеющие отношение к человеку.

Нежелательное воздействие на репродуктивную функцию не наблюдалось у самцов и самок крыс, которым давали ситаглиптин до и в течение периода спаривания. В исследовании по изучению пренатального/постнатального развития у крыс ситаглиптин не оказывал нежелательного воздействия.

В исследованиях по изучению воздействия на репродуктивную функцию было выявлено незначительное связанное с лечением увеличение частоты пороков утробного развития ребер

(отсутствие, гипоплазия и волнистость ребер) у потомства крыс при уровнях системной экспозиции, превышающих уровни экспозиции у человека более чем в 29 раз. Токсическое воздействие на материнский организм было выявлено у кроликов при уровнях системной экспозиции, превышающих уровни экспозиции у человека более чем в 29 раз. В связи с высоким резервом безопасности эти результаты не расцениваются как представляющие риск для человека.

Ситаглиптин в значительном количестве проникает в молоко кормящих крыс (соотношение молоко/плазма — 4/1).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки:

Целлюлоза микрокристаллическая, тип 102

Кальция гидрофосфат

Кроскармеллоза натрия

Натрия стеарилфумарат

Магния стеарат

Плёночная оболочка:

Поливиниловый спирт

Макрогол

Тальк

Титана диоксид

Может быть использована готовая смесь для нанесения оболочки Опадрай II белый 85F48105.

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °C.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из поливинилхлорида/поливинилиденхлорида (ПВХ/ПВДХ) и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 3, 6 или 9 контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем в пачку из картона.

По 28, 56 или 84 таблетки в банку из полиэтилена высокой плотности (HDPE), с крышкой, содержащей влагопоглотитель или с крышкой без влагопоглотителя с влагопоглотителем в пакете. Допускается использование крышки с контролем первого вскрытия и с защитой от вскрытия детьми.

По 1 банке вместе с листком-вкладышем в пачку 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 И ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Лайф Сайнсес ОХФК» (ООО «Лайф Сайнсес ОХФК»)

249033, Калужская область, г. Обнинск, ул. Горького, д. 4.

Тел.: +7 (495) 984-28-40

Факс: +7 (495) 984-28-41

Электронная почта: info@mirpharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Лайф Сайнсес ОХФК» (ООО «Лайф Сайнсес ОХФК»)

249033, Калужская область, г. Обнинск, ул. Горького, д. 4.

Тел.: +7 (495) 984-28-40

Факс: +7 (495) 984-28-41

Электронная почта: info@mirpharm.ru

Для сбора сообщений о нежелательных реакциях:

Телефон круглосуточной линии с автоответчиком: +7 (495) 984-28-47

Электронная почта: pv@mirpharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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