

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

Ситаглиптин Канон, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Ситаглиптин Канон, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Ситаглиптин Канон, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: ситаглиптина фосфата моногидрат

Ситаглиптин Канон, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 32,125 мг ситаглиптина фосфата моногидрат (эквивалентно 25 мг ситаглиптина).

Ситаглиптин Канон, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 64,250 мг ситаглиптина фосфата моногидрат (эквивалентно 50 мг ситаглиптина).

Ситаглиптин Канон, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 128,500 мг ситаглиптина фосфата моногидрат (эквивалентно 100 мг ситаглиптина).

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Ситаглиптин Канон, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки круглые двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой розового цвета. На поперечном разрезе – почти белого цвета.

Ситаглиптин Канон, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки круглые двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой розового цвета. На поперечном разрезе – почти белого цвета.

Ситаглиптин Канон, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки круглые двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой розового цвета. На поперечном разрезе – почти белого цвета.

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

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

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

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

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

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

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

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 Канон 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 Канон 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. п. Гипогликемия).

В случае если пациент пропустил прием препарата Ситаглиптин Канон, препарат должен быть принят как можно быстрее после того, как пациент вспомнит о пропущенном приеме препарата. Недопустим приём двойной дозы препарата Ситаглиптин Канон 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 Канон 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 Канон 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 Канон 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 Канон 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 Канон составляет 25 мг 1 раз в сутки. Препарат Ситаглиптин Канон может применяться вне зависимости от расписания процедуры диализа.

Пациенты с нарушением функции печени

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

Пожилые пациенты

Не требуется коррекции дозы у пожилых пациентов.

Способ применения

Препарат Ситаглиптин Канон может приниматься независимо от приема пищи.

Препарат применяют внутрь, проглатывая таблетку целиком и запивая водой.

4.3. Противопоказания

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

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

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 ХБП, требующей гемодиализа или перитонеального диализа, требуется проводить коррекцию (снижение) дозы препарата Ситаглиптин Канон (см. раздел 4.2. п. Пациенты с нарушением функции почек)

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 Канон 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 сульфониндуцированной 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 месяцев после начала лечения ситаглиптином, некоторые наблюдались после приема первой дозы препарата. Если подозревается развитие реакции гиперчувствительности, необходимо прекратить прием препарата Ситаглиптин Канон, оценить другие возможные причины развития нежелательного явления и назначить другую медикаментозную терапию для лечения сахарного диабета (см. разделы 4.3 и 4.8. п. Пострегистрационные наблюдения).

Применение у лиц пожилого возраста

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

Буллезный пемфигоид

У пациентов, принимавших ингибиторы фермента дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), сообщались пострегистрационные случаи возникновения буллезного пемфигоида, требующего госпитализации. В сообщенных случаях пациенты выздоравливали либо от местной, либо от системной иммуносупрессивной терапии и отмены ДПП-4 ингибитора. Пациенты должны быть проинформированы о необходимости сообщать о развитии волдырей или изъязвлений в ходе лечения препаратом Ситаглиптин Канон. В случае подозрения на буллезный пемфигоид необходимо прекратить прием препарата Ситаглиптин Канон 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 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. Многократный прием метформина в комбинации с ситаглиптином не оказывал существенного влияния на фармакокинетические параметры ситаглиптина у больных сахарным диабетом 2 типа.

По данным популяционного фармакокинетического анализа больных сахарным диабетом 2 типа сопутствующая терапия не оказывала клинически значимого влияния на фармакокинетику ситаглиптина. В исследовании оценивали ряд препаратов, наиболее часто используемых больными сахарным диабетом 2 типа, в том числе: гиполипидемические препараты (статины, фибраты, эзетимиб), антиагреганты (клопидогрел), антигипертензивные препараты (ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, бета-адреноблокаторы, блокаторы 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 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. Наблюдаемые изменения фармакокинетических характеристик ситаглиптина не считаются клинически значимыми. Не рекомендуется изменение дозы ситаглиптина при совместном применении с циклоспорином и другими ингибиторами р-гликопротеина (например, кетоконазолом).

Популяционный фармакокинетический анализ пациентов и здоровых добровольцев (N=858) на широкий спектр сопутствующих препаратов (N=83, приблизительно

половина из которых выводятся почками) не выявил 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 Канон, как и другие пероральные гипогликемические препараты, не рекомендован к применению во время беременности.

Лактация

Отсутствуют данные о проникновении ситаглиптина в грудное молоко. Следовательно, препарат Ситаглиптин Канон не должен назначаться в период грудного вскармливания.

Фертильность

Данные на животных не свидетельствуют о влиянии лечения ситаглиптином на мужскую и женскую фертильность. Данные у людей отсутствуют

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 препарата Ситаглиптин Канон на способность управлять транспортными средствами и работать с 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. раздел 4.2).

Табличное резюме нежелательных реакций

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

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

Нежелательное явление	Частота нежелательного явления
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
тромбоцитопения	Редко
Нарушения со стороны иммунной системы	
реакции гиперчувствительности, в том числе анафилаксия *, †	Частота не установлена
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	
гипогликемия †	Часто
Нарушения со стороны нервной системы	
головная боль	Часто
головокружение	Нечасто
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
интерстициальное заболевание легких *	Частота не установлена
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	
запор	Нечасто
рвота *	Частота не установлена
острый панкреатит *, †, ‡	Частота не установлена
фатальный и нефатальный геморрагический и некротический панкреатит *, †	Частота не установлена
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
зуд *	Нечасто
ангионевротический отек *, †	Частота не установлена
сыпь *, †	Частота не установлена
крапивница *, †	Частота не установлена
кожный васкулит *, †	Частота не установлена
эксфолиативные заболевания кожи, включая синдром Стивенса-Джонсона *, †	Частота не установлена
буллезный пемфигOID *	Частота не установлена
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	
артралгия *	Частота не установлена
миалгия *	Частота не установлена
боль в спине *	Частота не установлена
артропатия *	Частота не установлена
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	
нарушение функции почек *	Частота не установлена
острая почечная недостаточность *	Частота не установлена

* Нежелательные явления были выявлены в ходе пострегистрационного наблюдения.

† См. раздел 4.2.

‡ См. информацию по Исследованию сердечно-сосудистой безопасности TECOS ниже.

Описание отдельных нежелательных реакций

Помимо связанных с препаратом 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 том числе инфекции верхних дыхательных путей и назофарингит. Нежелательными явлениями, подлежащими регистрации дополнительно, вне зависимости от наличия

связи с препаратом, были реакции, которые чаще развивались у пациентов, получавших ситаглиптин (частота не достигала уровня 5%, но была более чем на 0,5% выше в группах ситаглиптина по сравнению с контрольной группой); они включали остеоартроз и боль в конечностях.

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

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

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

Адрес электронной почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Интернет-сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

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

В I фазе клинических исследований многократного приема каких-либо связанных с

лечением ситаглиптина нежелательных реакций при приеме препарата в суточной дозе до 400 мг на протяжении 28 дней не отмечали.

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

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: гипогликемическое средство – дипептидилпептидазы 4 ингибитор.

Код АТХ: A10BH01

Механизм действия

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

ГПП-1 также способствует подавлению повышенной секреции глюкагона альфа-клетками поджелудочной железы. Снижение концентрации глюкагона на фоне повышения концентрации инсулина способствует уменьшению продукции глюкозы печенью, что в итоге приводит к уменьшению гликемии. Этот механизм действия

отличается от механизма действия производных сульфонилмочевины, которые стимулируют высвобождение инсулина и при низкой концентрации глюкозы в крови, что чревато развитием сульфон-индуцированной гипогликемии не только у больных сахарным диабетом 2 типа, но и у здоровых лиц.

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

Фармакодинамические эффекты

Ситаглиптин предотвращает гидролиз инкретинов ферментом ДПП-4, тем самым увеличивая плазменные концентрации активных форм ГПП-1 и ГИП. Повышая концентрацию инкретинов, ситаглиптин увеличивает глюкозозависимый выброс инсулина и способствует уменьшению секреции глюкагона. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа с гипергликемией эти изменения секреции инсулина и глюкагона приводят к снижению концентрации гликозилированного гемоглобина HbA1C и уменьшению плазменной концентрации глюкозы, определяемой натощак и после нагрузочной пробы.

У пациентов с сахарным диабетом 2 типа прием одной дозы 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 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 ртутного столба по сравнению с группой плацебо. У пациентов с нормальным АД не наблюдали гипотензивного эффекта.

Влияние на электрофизиологию сердца

В рандомизированном плацебо-контролируемом перекрестном исследовании у здоровых добровольцев ситаглиптин принимался однократно в дозе 100 мг или 800 мг (8-кратное превышение рекомендуемой дозы), либо плацебо. После приема рекомендуемой терапевтической дозы 100 мг, какого-либо влияния препарата на продолжительность интервала QT как в момент его максимальной плазменной концентрации, так и в других точках проверки на протяжении всего исследования не наблюдали. После приема 800 мг максимальное увеличение скорректированного по плацебо среднего изменения длительности интервала QT по сравнению с исходным значением через 3 ч после приема препарата составило 8,0 мсек. Подобное незначительное увеличение было оценено как клинически незначимое. После приема дозы 800 мг значение максимальной плазменной концентрации ситаглиптина примерно в 11 раз превышало соответствующее значение после приема терапевтической дозы 100 мг.

Исследование по оценке сердечно-сосудистой безопасности ситаглиптина (TECOS)

В исследовании по оценке сердечно-сосудистой безопасности ситаглиптина (TECOS) пациенты принимали ситаглиптин 100 мг в день (или 50 мг в день, если исходный показатель расчетной скорости клубочковой фильтрации (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 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 достижению равновесного состояния после приема первой дозы. Внутри- и межсубъектные коэффициенты вариации AUC ситаглиптина были незначительными.

Абсорбция

Абсолютная биодоступность ситаглиптина составляет приблизительно 87%. Поскольку совместный прием 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, связываемая с плазменными белками, относительно низка и составляет 38%.

Биотрансформация

Приблизительно 79% ситаглиптина выводится в неизменном виде почками. Метаболизируется лишь незначительная часть посту пившего 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 приема препарата. Средний период полу выведения ситаглиптина при пероральном приеме 100 мг составляет приблизительно 12,4 часа; почечный клиренс составляет приблизительно 350 мл/мин.

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

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

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 (ХБП), нуждающиеся в диализе. Кроме того, влияние нарушения функции почек на фармакокинетику ситаглиптина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и нарушением функции почек легкой, средней или тяжелой степени тяжести (включая пациентов с терминальной стадией ХБП) оценивали с использованием популяционных фармакокинетических анализов.

Увеличение плазменной AUC ситаглиптина приблизительно в 1,2 и 1,6 раз по сравнению с контрольной группой отмечалось у пациентов с нарушением функции почек легкой степени тяжести ($eGFR$ 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 тяжелой 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 приеме 100 мг увеличиваются приблизительно на 21% и 13%, соответственно, в сравнении с контрольной группой здоровых добровольцев. Таким образом, коррекции дозы препарата при нарушениях функции печени легкой и средней степени тяжести не требуется.

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

Пожилые пациенты

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки:

Кальция гидрофосфата дигидрат
Кремния диоксид коллоидный
Кроскармеллоза натрия
Магния стеарат
Натрия стеарилфумарат
Повидон К-90 (коллидон 90 F)
Целлюлоза микрокристаллическая (тип 101)

Пленочная оболочка:

Опадрай II 85F 240269 розовый, в том числе:

Поливиниловый спирт
Макрогол 4000 (полиэтиленгликоль)
Тальк
Титана диоксид
Краситель железа оксид желтый
Краситель железа оксид красный
Краситель железа оксид черный

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 25°C.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг, 50 мг и 100 мг.

По 7 или 14 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ/ПЭ/ПВДХ и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 30, 60, 90 или 120 таблеток в банку полимерную для лекарственных средств из полиэтилена или полиэтилентерефталата. Крышка из полиэтилена или полипропилена.

По 2, 4 или 6 контурных ячейковых упаковок по 7 или 14 таблеток или по 1 банке полимерной для лекарственных средств вместе с инструкцией по применению помещают 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

Российская Федерация

ЗАО «Канонфарма продакшн»

141100, Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, д. 105.

Тел.: +7 (495) 797-99-54.

Электронный адрес: safety@canonpharma.ru

Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Российская Федерация

ЗАО «Канонфарма продакшн»

141100, Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, д. 105.

Тел.: +7 (495) 797-99-54.

Электронный адрес: safety@canonpharma.ru

Получить дополнительные данные о препарате, направить претензию на его качество, безопасность, сообщить о нежелательных лекарственных реакциях можно по телефону: +7 (800) 700-59-99 (бесплатная линия 24 часа) или на сайте www.canonpharma.ru в разделе «Политика в области качества» - «Безопасность препаратов».

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(002436)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 30 мая 2023.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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