

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Асиглия, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Асиглия, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Асиглия, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: ситаглиптин.

Асиглия, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 25 мг ситаглиптина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрия стеарилфумарат – 0,50 мг (см. раздел 4.4.).

Асиглия, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 50 мг ситаглиптина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрия стеарилфумарат – 1,00 мг (см. раздел 4.4.).

Асиглия, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 100 мг ситаглиптина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрия стеарилфумарат – 2,00 мг (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Асиглия, 25 мг

Круглые, слегка двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, с гравировкой «K25» на одной стороне таблетки.

Асиглия, 50 мг

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-оранжевого цвета, с риской на одной стороне таблетки, с гравировкой «K» с одной стороны от риски и гравировкой «50» с другой стороны от риски.

Таблетку можно разделить на равные дозы.

Асиглия, 100 мг

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой коричнево-оранжевого цвета, с риской на одной стороне таблетки, с гравировкой «К» с одной стороны от риски и гравировкой «100» с другой стороны от риски.

Таблетку можно разделить на равные дозы.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Асиглия показан к применению у взрослых пациентов (от 18 лет) с сахарным диабетом (СД) 2 типа в качестве монотерапии и в комбинированной терапии.

Монотерапия

Препарат Асиглия показан как дополнение к диете и физическим нагрузкам для улучшения гликемического контроля у пациентов с СД 2 типа.

Комбинированная терапия

Комбинированная терапия с метформином

Препарат Асиглия в комбинации с метформином показан пациентам с СД 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.

Комбинированная терапия с производными сульфонилмочевины

Препарат Асиглия в комбинации с производными сульфонилмочевины показан пациентам с СД 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.

Комбинированная терапия с агонистами PPAR-γ

Препарат Асиглия в комбинации с агонистами PPAR-γ (тиазолидиндионами) показан пациентам с СД 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.

Комбинированная терапия с метформином и производными сульфонилмочевины

Препарат Асиглия в комбинации с метформином и производными сульфонилмочевины показан пациентам с СД 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.

Комбинированная терапия с метформином и агонистами PPAR-γ

Препарат Асиглия в комбинации с метформином и агонистами PPAR-γ (тиазолидиндионами) показан пациентам с СД 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.

Комбинированная терапия с инсулином

Препарат Асиглия показан пациентам с СД 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 ситаглиптина составляет 100 мг 1 раз в сутки внутрь в качестве монотерапии или в комбинации с метформином или производными сульфонилмочевины, или агонистом PPAR-γ (тиазолидиндионами), или инсулином (с или без метформина); 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 применении препарата Асиглия в комбинации с препаратами сульфонилмочевины или инсулином целесообразно уменьшить их дозу для снижения риска развития сульфониндуцированной или инсулин-индуцированной гипогликемии (см. раздел 4.4.).

В случае пропуска дозы препарата Асиглия ее следует принять как можно скорее, как только пациент вспомнит об этом. Нельзя принимать двойную дозу препарата в один и тот же день.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекция дозы ситаглиптина зависит от степени нарушения функции почек, поэтому необходимо проводить оценку функции почек до начала лечения препаратом Асиглия и периодически в процессе лечения.

Пациентам с нарушением функции почек легкой степени тяжести (расчетная скорость клубочковой фильтрации [рСКФ] от ≥ 60 до < 90 мл/мин), коррекция дозы не требуется.

Пациентам с нарушением функции почек средней степени тяжести:

- СКФ от ≥ 45 до < 60 мл/мин коррекция дозы не требуется;
- СКФ от ≥ 30 до < 45 мл/мин доза препарата Асиглия должна составлять 50 мг 1 раз в сутки.

Пациентам с нарушением функции почек тяжелой степени тяжести (СКФ от ≥ 15 до <30 мл/мин) или с терминальной стадией хронической болезни почек (ХБП) (СКФ < 15 мл/мин), в том числе для пациентов, которым требуется гемодиализ или перитонеальный диализ, доза препарата Асиглия должна составлять 25 мг 1 раз в сутки. Препарат Асиглия может применяться вне зависимости от расписания процедуры диализа.

Пациенты с нарушением функции печени

Нет необходимости в коррекции начальной дозы у пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести. Исследования ситаглиптина у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени тяжести не проводились.

Пациенты пожилого возраста

Не требуется коррекция дозы препарата у пациентов пожилого возраста.

Дети

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

Способ применения

Внутрь.

Таблетки следует проглатывать целиком, запивая стаканом воды. Препарат Асиглия можно принимать вне зависимости от времени приема пищи.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к ситаглиптину и (или) к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Беременность, период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.).
- 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

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 $\text{pСКФ} < 45$ мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела, а также пациентам с терминальной стадией хронической болезни почек (ХБП), требующей проведения гемодиализа или перитонеального диализа, требуется проводить коррекцию

(снижение) дозы препарата Асиглия (см. раздел 4.2. подраздел «Пациенты с нарушением функции почек»).

Панкреатит

Были получены сообщения о развитии острого панкреатита, включая геморрагический или некротический, с летальным исходом или без него, у пациентов, принимающих ситаглиптин (см. раздел 4.8.). Пациентов следует информировать о характерных симптомах острого панкреатита: стойкая, выраженная боль в животе. Клинические проявления панкреатита исчезали после прекращения приема ситаглиптина. При подозрении на панкреатит следует прекратить прием препарата Асиглия и других потенциально опасных лекарственных препаратов.

Гипогликемия

В клинических исследованиях 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 период пострегистрационного применения ситаглиптина были зарегистрированы серьезные реакции гиперчувствительности. Эти реакции включали анафилаксию, ангионевротический отек, эксфолиативные кожные реакции, 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. Такие реакции возникали в течение первых трех месяцев после начала приема ситаглиптина, хотя некоторые случаи были зарегистрированы и после приема первой дозы. При подозрении на реакцию гиперчувствительности лечение препаратом Асиглия следует прекратить. Необходимо оценить другие возможные причины развития гиперчувствительности и назначить другую медикаментозную терапию СД (см. разделы 4.3., 4.8.).

Применение у лиц пожилого возраста

В клинических исследованиях эффективность и безопасность ситаглиптина у пациентов пожилого возраста (≥ 65 лет, 409 пациента) 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 ситаглиптина у пациентов с выраженным нарушением функции почек (см. раздел 4.2.).

Буллезный пемфигоид

У пациентов, принимавших ингибиторы ДПП-4, в пострегистрационном периоде сообщалось о случаях возникновения буллезного пемфигоида, требующего госпитализации. Пациенты должны быть проинформированы о необходимости сообщать о развитии волдырей или изъязвлений в ходе лечения препаратом Асиглия. При подозрении на буллезный пемфигоид необходимо прекратить прием препарата Асиглия и обратиться к врачу для диагностики и назначения соответствующего лечения.

Вспомогательные вещества

Препарат Асиглия содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия в 1 таблетке, т. е. можно сказать, что препарат фактически не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействий

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 пациентов с СД 2 типа.

По данным популяционного фармакокинетического анализа пациентов с СД 2 типа сопутствующая терапия не оказывала клинически значимого влияния на фармакокинетику ситаглиптина. В исследовании оценивали ряд препаратов, наиболее часто используемых пациентами с СД 2 типа, в том числе: гиполипидемические препараты (статины, фибраты, эзетимиб), антиагреганты (клопидогрел), антигипертензивные препараты (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (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, лансопразол) и препараты для лечения эректильной дисфункции (силденафил).

Было отмечено небольшое увеличение показателя площади под кривой «концентрация-время» (AUC) (11 %), а также среднего показателя максимальной концентрации в плазме крови ($C_{\max}$) (18 %) дигоксина при совместном его применении с ситаглиптином. Это увеличение не считается клинически значимым. Не рекомендуется изменение дозы ни дигоксина, ни препарата Асиглия 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 препарата Асиглия при совместном применении с циклоспорином и другими ингибиторами Р-гликопротеина (например, кетоконазолом).

Популяционный фармакокинетический анализ пациентов и здоровых добровольцев (N = 858) на широкий спектр сопутствующих препаратов (N = 83, приблизительно половина из которых выводится почками) не выявил каких-либо клинически значимых эффектов этих веществ на фармакокинетику ситаглиптина.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Не проводилось контролируемых исследований ситаглиптина у беременных женщин, следовательно, нет данных о безопасности его применения у беременных женщин. Препарат Асиглия, как и другие пероральные гипогликемические препараты, не рекомендован к применению во время беременности.

Лактация

Отсутствуют данные о проникновении ситаглиптина в грудное молоко. Следовательно, препарат Асиглия 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 препарата Асиглия на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции приведены ниже и сгруппированы в соответствии с порядком на основании системно-органных классов (СОК) и частоте встречаемости (Таблица 1). Частота встречаемости определена следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (исходя из имеющихся данных, частоту возникновения определить невозможно).

Таблица 1. Частота развития нежелательных реакций, выявленных в плацебо-контролируемых клинических исследованиях в монотерапии и в период пострегистрационного наблюдения

Нежелательная реакция	Частота развития нежелательной реакции
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
Тромбоцитопения	Редко
Нарушения со стороны иммунной системы	
Реакции гиперчувствительности, включая анафилактические реакции ^{*,†}	Частота неизвестна
Нарушения метаболизма и питания	
Гипогликемия [†]	Часто
Нарушения со стороны нервной системы	
Головная боль	Часто
Головокружение	Нечасто
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
Интерстициальная болезнь легких [*]	Частота неизвестна
Желудочно-кишечные нарушения	
Запор	Нечасто
Рвота [*]	Частота неизвестна
Острый панкреатит ^{*,†,‡}	Частота неизвестна

Фатальный и нефатальный геморрагический или некротический панкреатит ^{*,†}	Частота неизвестна
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Кожный зуд [*]	Нечасто
Ангионевротический отек ^{*,†}	Частота неизвестна
Кожная сыпь ^{*,†}	Частота неизвестна
Крапивница ^{*,†}	Частота неизвестна
Кожный васкулит ^{*,†}	Частота неизвестна
Эксфолиативные кожные реакции, включая синдром Стивенса-Джонсона ^{*,†}	Частота неизвестна
Буллезный пемфигоид [*]	Частота неизвестна
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	
Артралгия [*]	Частота неизвестна
Миалгия [*]	Частота неизвестна
Боль в спине [*]	Частота неизвестна
Артропатия [*]	Частота неизвестна
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	
Нарушение функции почек [*]	Частота неизвестна
Острая почечная недостаточность [*]	Частота неизвестна

* Данные нежелательные реакции были зарегистрированы в период пострегистрационного наблюдения.

† См. раздел 4.4.

‡ См. подраздел «Исследование по оценке сердечно-сосудистой безопасности ситаглиптина (TECOS)».

Описание отдельных нежелательных реакций

Помимо связанных с приемом ситаглиптина нежелательных реакций, описанных выше, также регистрировали нежелательные реакции, возникающие независимо от наличия связи с препаратом (если они развивались как минимум у 5 % и более пациентов, получавших ситаглиптин); они включали в том числе инфекции верхних дыхательных путей и назофарингит. Нежелательными реакциями, 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 группе ситаглиптина по сравнению с контрольной группой); они включали остеоартроз и боль в конечностях.

Некоторые нежелательные реакции регистрировались чаще в исследованиях комбинированного применения ситаглиптина и других гипогликемических препаратов по сравнению с исследованиями ситаглиптина, применяемого в качестве монотерапии. Данная группа нежелательных реакций включала: гипогликемию («очень часто» в комбинации с производными сульфонилмочевины и метформином), грипп («часто» в комбинации с инсулином (с метформином и без него)), тошнота и рвота («часто» в комбинации с метформином), вздутие живота («часто» при применении в комбинации с метформином или пиоглитазоном), запор («часто» при применении в комбинации с производными сульфонилмочевины и метформином), периферические отеки («часто» при применении в комбинации с пиоглитазоном или в комбинации с пиоглитазоном и метформином), сонливость и диарея («нечасто» при комбинации с метформином), сухость слизистой оболочки полости рта («нечасто» при комбинации с инсулином (с метформином и без него)).

Исследование сердечно-сосудистой безопасности TECOS

В исследование по оценке сердечно-сосудистой безопасности ситаглиптина (TECOS) было включено 7332 пациента, получавших ситаглиптин в дозе 100 мг в сутки (или 50 мг в сутки, если рСКФ был ≥ 30 и < 50 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела), и 7339 пациентов, получавших плацебо, в общей популяции пациентов, которым было назначено лечение («intention-to-treat»). Исследуемый препарат (ситаглиптин или плацебо) был добавлен 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 лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Тел.: +7 (800) 550 99 03

Адрес эл. почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Веб-сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Беларусь

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

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Тел.: + 375 (17) 242 00 29

Адрес эл. почты: rcpl@rceth.by

Веб-сайт: www.rceth.by

Республика Казахстан

010000, район Байконур, г. Астана, ул. А. Иманова, д. 13, БЦ «Нурсаулет 2»

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

Тел.: + 7 7172 235 135

Адрес эл. почты: farm@dari.kz

Веб-сайт: www.ndda.kz

Республика Армения

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

«Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий имени академика Э. Габриеляна»

Тел.: + 374 60 83 00 73

Адрес эл. почты: admin@pharm.am, vigilance@pharm.am, letters@pharm.am

Веб-сайт: <http://www.pharm.am>

Кыргызская Республика

720044, Чуйская область, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, д. 25
Департамент лекарственных средств и медицинских изделий
Тел.: + 996 (312) 21 92 86
Адрес эл. почты: dlsmi@pharm.kg
Веб-сайт: www.pharm.kg

4.9. Передозировка

Симптомы

Во время клинических исследований у здоровых добровольцев ситаглиптин, применяемый в разовой дозе 800 мг, в целом хорошо переносилась. Минимальные изменения интервала QT, не считающиеся клинически значимыми, были зарегистрированы 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 ситаглиптина в д суточной дозе до 400 мг в течение 28 дней каких-либо связанных с приемом препарата нежелательных реакций отмечено не было.

Лечение

В случае передозировки необходимо провести стандартные поддерживающие мероприятия: удаление неабсорбированного препарата из желудочно-кишечного тракта, проведение мониторинга показателей жизнедеятельности (включая электрокардиографию), а также назначение поддерживающей терапии (при необходимости).

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

Ситаглиптин является активным при пероральном приеме, высокоселективным ингибитором фермента дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), предназначенным для лечения СД 2 типа. Ситаглиптин отличается по химической структуре и фармакологическому

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

ГПП-1 также способствует подавлению повышенной секреции глюкагона альфа-клетками поджелудочной железы. Снижение концентрации глюкагона на фоне повышения концентрации инсулина способствует уменьшению продукции глюкозы печенью, что в итоге приводит к уменьшению гликемии. Этот механизм действия отличается от механизма действия производных сульфонилмочевины, которые стимулируют высвобождение инсулина и при низкой концентрации глюкозы в крови, что чревато развитием сульфонииндуцированной гипогликемии не только у пациентов с СД 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 СД 2 типа с гипергликемией эти изменения секреции инсулина и глюкагона приводят к снижению концентрации гликозилированного гемоглобина HbA_{1c} и уменьшению плазменной концентрации глюкозы, определяемой натощак и после нагрузочной пробы.

У пациентов с СД 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 нагрузкой.

Клиническая эффективность и безопасность

Влияние на артериальное давление (АД)

В рандомизированном плацебо-контролируемом перекрестном исследовании с участием пациентов с артериальной гипертензией сочетанный прием 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 АД на 2 мм ртутного столба по сравнению с группой плацебо. У пациентов с нормальным АД антигипертензивный эффект не наблюдался.

Влияние на электрофизиологию сердца

В рандомизированном плацебо-контролируемом перекрестном исследовании у здоровых добровольцев принимался либо ситаглиптин 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 достижения 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 рСКФ был > 30 и < 50 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) 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 СД 2 типа прием ситаглиптина в дополнение к стандартному лечению не увеличил риск серьезных нежелательных реакций 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 у пациентов с СД 2 типа. У здоровых лиц после перорального приема 100 мг ситаглиптина отмечается быстрая абсорбция препарата с достижением C_{max} в интервале от 1 до 4 часов с момента приема. Показатель 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 низкая и составляет 38 %.

Биотрансформация

Приблизительно 79 % ситаглиптина выводится в неизменном виде почками.

Метаболизируется лишь незначительная часть поступившего в организм препарата.

После введения ^{14}C -меченного ситаглиптина внутрь приблизительно 16 % радиоактивного ситаглиптина выводилось в виде его метаболитов. Были обнаружены следы 6 метаболитов ситаглиптина, вероятно не обладающих ДПП-4-ингибирующей активностью. В исследованиях *in vitro* было выявлено, что первичными изоферментами, участвующими в ограниченном метаболизме ситаглиптина, являются CYP3A4 и CYP2C8.

Элиминация

После введения ^{14}C -меченного ситаглиптина внутрь здоровым добровольцам приблизительно 100 % введенного ситаглиптина выводилось в течение одной недели после приема препарата: 13 % через кишечник, 87 % почками. Средний период полувыведения ситаглиптина при пероральном приеме 100 мг составляет приблизительно 12,4 часа; почечный клиренс составляет приблизительно 350 мл/мин.

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

Особые группы 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 ХБП, нуждающиеся в диализе. Кроме того, влияние нарушения функции почек на фармакокинетику ситаглиптина у пациентов с СД 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 (pСКФ от ≥ 60 мл/мин/1,73 м² до < 90 мл/мин/1,73 м²) и у пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести (pСКФ 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 (pСКФ 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 (pСКФ < 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 рСКФ < 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.

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 СД 2 типа. В этой популяции скорректированная по дозе AUC ситаглиптина в плазме крови была примерно на 18 % ниже по сравнению со взрослыми пациентами с СД 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.

Исследования с применением ситаглиптина у детей младше 10 лет не проводились.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Целлюлоза микрокристаллическая

Кальция гидрофосфат

Кроскармеллоза натрия

Натрия стеарилфумарат

Магния стеарат

Пленочная оболочка

Пленкообразующая смесь¹

Краситель железа оксид красный (E172)

Краситель железа оксид желтый (E172)

¹Пленкообразующая смесь: поливиниловый спирт, макрогол 3350, титана диоксид (E171), тальк.

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С, в оригинальной упаковке (блистер).

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 14 или 15 таблеток в блистере из комбинированного материала ОПА/Ал/ПВХ и фольги алюминиевой.

По 1, 2, 4, 6 или 7 блистеров по 14 таблеток, или по 2, 4 или 6 блистеров по 15 таблеток вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

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

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Словения

АО «КРКА, д.д., Ново место», Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место

Тел.: +386 7 331 21 11

Факс: +386 7 332 15 37

Адрес эл. почты: info@krka.biz

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «КРКА-РУС»

143500, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50

Тел.: +7 (495) 994 70 70

Факс: +7 (495) 994 70 78

Адрес эл. почты: krka-rus@krka.biz

Республика Беларусь

Представительство Акционерного общества «KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto»
(Республика Словения) в Республике Беларусь

220114, г. Минск, ул. Филимонова, д. 25Г, офис 315

Тел.: 8 740 740 92 30

Факс: 8 740 740 92 30

Адрес эл. почты: info.by@krka.biz

Республика Казахстан

ТОО «КРКА Казахстан»

050059, г. Алматы, пр. Аль-Фараби, д. 19, офис 207

Тел.: + 7 (727) 311 08 09

Факс: + 7 (727) 311 08 12

Адрес эл. почты: info.kz@krka.biz

Республика Армения

Представительство «Крка, д.д., Ново место» в Республике Армения

0001, г. Ереван, ул. Налбандян, д. 106/1 («САЯТ-НОВА» БИЗНЕС-ЦЕНТР), офис 103

Тел.: + 374 11 56 00 11

Адрес эл. почты: info.am@krka.biz

Кыргызская Республика

Представительство АО «КРКА, товарна здравил, д.д., Ново место» в Кыргызстане

720040, Чуйская область, г. Бишкек, бульвар Эркиндик, д. 71, блок А

Тел.: + 996 (312) 66 22 50

Адрес эл. почты: info.kg@krka.biz

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(000655)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 29 марта 2022 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

30.10.2023 г.

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