

УТВЕРЖДЕНО
Приказ Министерства
здравоохранения Украины
11.12.2019 № 2446
Регистрационное удостоверение
№ UA/17815/01/01
№ UA/17815/01/02

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного средства

СИТЕНА
(SYTENA)

Состав:

действующее вещество: ситаглиптин;

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит ситаглиптина фосфата моногидрата 64,24 мг или 128,48 мг, что эквивалентно 50 мг или 100 мг ситаглиптина;

вспомогательные вещества: кальция гидрофосфат, целлюлоза микрокристаллическая, натрия кроскармеллоза, натрия стеарилфумарат, магния стеарат;

50 мг: Opadry II 85F17498 light beige (спирт поливиниловый, титана диоксид (E 171), макрогол, тальк, железа оксид желтый (E 172), железа оксид красный (E 172));

100 мг: Opadry II 85F17438 beige (спирт поливиниловый, титана диоксид (E 171), макрогол, тальк, железа оксид желтый (E 172), железа оксид красный (E 172)).

Лекарственная форма. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства:

таблетки по 50 мг: таблетки круглой формы, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой светло-бежевого цвета;

таблетки по 100 мг: таблетки круглой формы, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой от бежевого до темно-бежевого цвета.

Фармакотерапевтическая группа. Гипогликемизирующие препараты, за исключением инсулинов. Ингибиторы дипептидилпептидазы 4. Код АТХ А10В Н01.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Ситаглиптин – активный при пероральном приеме, высокоселективный ингибитор фермента дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4), предназначенный 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, которые активируются пероксисомными пролифераторами (PPAR γ) ингибиторов альфа-гликозидазы, аналогов амилина. Ингибируя ДПП-4, ситаглиптин повышает концентрацию двух известных гормонов семейства инкретин: ГПП-1 и глюкозозависимого инсулилотропного пептида (ГИП). Гормоны семейства инкретин секретируются в кишечнике на протяжении суток, их уровень повышается в ответ на прием пищи. Инкретины являются частью внутренней физиологической системы регуляции гомеостаза глюкозы. При нормальном или повышенном уровне глюкозы крови гормоны семейства инкретин способствуют увеличению синтеза инсулина, а также его секреции бета-клетками поджелудочной железы за счет сигнальных внутриклеточных механизмов, ассоциированных с циклическим АМФ.

ГПП-1 также способствует угнетению повышенной секреции глюкагона альфа-клетками поджелудочной железы. Снижение концентрации глюкагона при повышении уровня инсулина способствует уменьшению продукции глюкозы печенью, что в итоге приводит к уменьшению гликемии.

При низкой концентрации глюкозы крови указанные 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 уровень 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 уровня гликозилированного гемоглобина A_{1c} (HbA_{1c}) и уменьшению плазменной концентрации глюкозы натощак и после нагрузочной пробы.

Глюкозозависимый механизм действия ситаглиптина отличается от механизма сульфонилмочевины, который увеличивает секрецию инсулина, даже когда уровень глюкозы низкий, и может приводить к гипогликемии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и у здоровых добровольцев. Ситаглиптин является мощным и высокоселективным ингибитором фермента ДПП-4 и не ингибирует тесно связанные ферменты ДПП-8 или ДПП-9 при терапевтических концентрациях.

В ходе двухдневного исследования с участием здоровых добровольцев применяемый отдельно ситаглиптин увеличивал концентрации активного ГПП-1, тогда как применяемый отдельно метформин увеличивал активные и общие концентрации ГПП-1 до подобных степеней. Сопутствующее применение ситаглиптина и метформина имело аддитивный эффект на концентрации активного ГПП-1. Ситаглиптин, но не метформин, увеличивал активные концентрации ГИП.

Клиническая эффективность и безопасность

Ситаглиптин улучшал контроль гликемии, когда применялся как монотерапия или в составе комбинированного лечения (см. таблицу 1).

Таблица 1

Результаты HbA_{1c} плацебо-контролируемых исследований монотерапии и комбинированного лечения*

Исследования	Средняя величина HbA _{1c} исходного уровня (%)	Среднее изменение HbA _{1c} от исходного уровня (%) [†]	Плацебо-скорректированное среднее изменение HbA _{1c} (%) [‡] (95 % CI)
Исследования монотерапии			
Ситаглиптин 100 мг 1 раз в сутки [§] (N = 193)	8,0	- 0,5	- 0,6 [‡] (- 0,8; - 0,4)
Ситаглиптин 100 мг 1 раз в сутки (N = 229)	8,0	- 0,6	- 0,8 [‡] (- 1,0; - 0,6)
Исследования комбинированной терапии			
Ситаглиптин 100 мг 1 раз в сутки как дополнение к продолжающемуся лечению метформином (N=453)	8,0	- 0,7	- 0,7 [‡] (- 0,8; - 0,5)
Ситаглиптин 100 мг 1 раз в сутки как дополнение к продолжающемуся лечению пиоглитазоном (N=163)	8,1	- 0,9	- 0,7 [‡] (- 0,9; - 0,5)
Ситаглиптин 100 мг 1 раз в сутки как дополнение к продолжающемуся лечению глимепиридом (N=102)	8,4	- 0,3	- 0,6 [‡] (- 0,8; - 0,3)
Ситаглиптин 100 мг 1 раз в сутки как дополнение к продолжающемуся лечению глимепиридом + лечение метформином (N=115)	8,3	- 0,6	- 0,9 [‡] (- 1,1; - 0,7)
Ситаглиптин 100 мг 1 раз в сутки как дополнение к продолжающемуся лечению пиоглитазоном + лечение метформином [#] (N=152)	8,8	- 1,2	- 0,7 [‡] (-1,0; - 0,5)
Начальная терапия (2 раза в сутки) : ситаглиптин 50 мг + метформин 500 мг (N=183)	8,8	- 1,4	- 1,6 [‡] (- 1,8; - 1,3)

Начальная терапия (2 раза в сутки) : ситаглиптин 50 мг + метформин 1000 мг (N=178)	8,8	- 1,9	- 2,1 [‡] (- 2,3; - 1,8)
Ситаглиптин 100 мг 1 раз в сутки как дополнение к продолжающемуся лечению инсулином (+/-метформин) (N=305)	8,7	- 0,61 [¶]	- 0,6 ^{‡,¶} (- 0,7; - 0,4)

* Вся популяция пациентов, получавших лечение (анализ пациентов, которые начали получать лечение).

† Средние величины наименьших квадратов, скорегированные на предыдущий статус антигипергликемической терапии и величину исходного уровня.

‡ p < 0,001 сравнительно с плацебо или с плацебо + комбинированное лечение.

§ HbA_{1c} (%) на 18-й неделе.

|| HbA_{1c} (%) на 24-й неделе.

HbA_{1c} (%) на 26-й неделе.

¶ Средняя величина наименьших квадратов, скорегированная на применение метформина на Визите 1 (да/нет), применение инсулина на Визите 1 (предварительно смешанный в сравнении с предварительно несмешанным [промежуточного или длительного действия]) и величину исходного уровня. Взаимодействия лечения (применение метформина и инсулина) не были значительными (p > 0,10).

TECOS - рандомизированное исследование с участием 14671 пациента с HbA_{1c} от ≥ 6,5 до 8,0 % и с установленным сердечно-сосудистым заболеванием, которые получали ситаглиптин (7332) 100 мг в сутки (или 50 мг в сутки, если базовая расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) была ≥30 и <50 мл/мин/1,73 м²) или плацебо (7339) в дополнение к стандартной терапии, которая ориентирована на региональные стандарты факторов риска для HbA_{1c} и для сердечно-сосудистой системы. Пациентов с СКФ <30 мл/мин/1,73 м² в исследование не включали. В исследование было включено 2004 пациента ≥75 лет и 3324 пациента с почечной недостаточностью (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²).

В течение исследования по оценкам средняя (SD) разница HbA_{1c} при применении ситаглиптина и плацебо составила 0,29 % (0,01), 95 % ДИ (- 0,32; - 0,27); p <0,001.

Первичная конечная точка для сердечно-сосудистой системы: сердечно-сосудистая смерть, нелетальный инфаркт миокарда, нелетальный инсульт или госпитализация по поводу нестабильной стенокардии. Вторичные конечные точки для сердечно-сосудистой системы: сердечно-сосудистая смерть, нелетальный инфаркт миокарда или нелетальный инсульт; первое появление отдельных компонентов первичной конечной точки; смертность от всех причин; госпитализация по поводу застойной сердечной недостаточности.

После наблюдения в среднем в течение 3 лет ситаглиптин при добавлении к стандартной терапии не увеличивал риск серьезных побочных сердечно-сосудистых явлений или риск госпитализации по поводу сердечной недостаточности по сравнению со стандартным лечением без ситаглиптина у больных сахарным диабетом 2 типа (см. таблицу 2).

Таблица 2.

Частота композитных и основных вторичных сердечно-сосудистых конечных точек

	Ситаглиптин 100 мг		Плацебо		Относительный риск (95 % ДИ)	p-значение [†]
	N (%)	Частота возникновения на 100 пациенто-лет*	N (%)	Частота возникновения на 100 пациенто-лет*		
Анализ популяции всех пациентов, которые начали получать лечение						
Количество пациентов	7332		7339			
Первичная композитная конечная точка (сердечно-сосудистая смерть, нелетальный инфаркт миокарда, нелетальный инсульт или госпитализация по поводу нестабильной стенокардии)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89-1,08)	<0,001
Вторичная композитная конечная точка (сердечно-сосудистая смерть,	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89-1,10)	<0,001

нелетальный инфаркт миокарда или нелетальный инсульт)						
Вторична конечная точка						
Сердечно-сосудистая смерть	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89-1,19)	0,711
Все случаи инфаркта миокарда (со смертельными последствиями и без них)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,8-1,11)	0,487
Все случаи инсульта (со смертельными последствиями и без них)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,7 -1,19)	0,760
Госпитализация по поводу нестабильной стенокардии	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70-1,16)	0,419
Смерть по любой причине	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90 - 1,14)	0,875
Госпитализация по поводу сердечной недостаточности [‡]	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83-1,20)	0,983

*Заболеваемость на 100 пациенто-лет рассчитывается как $100 \times X$ (общее количество больных с ≥ 1 явлением в течение приемлемого периода применения препарата на общее число пациенто-лет дальнейшего наблюдения).

[†]На основании модели Сох, стратифицированной по региону. Для составляющих конечных точек р-значения отвечают критерию поиска не меньшей эффективности, чтобы продемонстрировать, что отношение риска составляет менее 1,3. Для всех других конечных точек р-значения отвечают критерию отличий в показателях рисков.

[‡]Анализ госпитализации по поводу сердечной недостаточности был скорректирован с учетом данных о сердечной недостаточности в анамнезе.

Фармакокинетика.

Фармакокинетика ситаглиптина всесторонне охарактеризована у здоровых добровольцев и пациентов с сахарным диабетом 2 типа. У здоровых добровольцев после 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 добровольцев 8,52 мкМ·ч при приеме 100 мг внутрь, C_{max} – 950 нМ, средний период полувыведения – 12,4 часа.

Абсорбция

Абсолютная биодоступность ситаглиптина составляет примерно 87 %. Поскольку совмещенный прием ситаглиптина и жирной пищи не влияет на фармакокинетику, то ситаглиптин можно назначать независимо от приема пищи.

Распределение

Средний объем распределения в равновесном состоянии после однократной дозы 100 мг ситаглиптина у здоровых добровольцев составляет примерно 198 л. Фракция ситаглиптина, который связывается с плазменными белками, относительно низкая и составляет 38 %.

Метаболизм

Примерно 79 % ситаглиптина экскретируется в неизменном виде с мочой. Метаболизируется лишь незначительная часть препарата, поступившего в организм.

После применения пероральной дозы [^{14}C] ситаглиптина примерно 16 % радиоактивности экскретировалось с метаболитами ситаглиптина. На следовых уровнях было обнаружено шесть метаболитов, которые, как ожидается, не будут влиять на активность ситаглиптина по ингибированию DPP-4 в плазме. Исследования *in vitro* показали, что главным ферментом, ответственным за ограниченный метаболизм ситаглиптина, был CYP3A4 и частично – CYP2C8.

Данные *in vitro* показали, что ситаглиптин не является ингибитором таких изоформ CYP, как CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 или 2B6, и не является индуктором CYP3A4 и CYP1A2.

Выведение

После введения внутрь ^{14}C -меченого ситаглиптина здоровым добровольцам примерно 100 % введенного препарата выводилось в течение одной недели после приема препарата: 13 % – через кишечник, 87 % – почками. Средний период полувыведения ситаглиптина при

пероральном приеме 100 мг составляет примерно 12,4 часа, почечный клиренс – приблизительно 350 мл/мин.

Выведение ситаглиптина осуществляется первично путем экскреции почками благодаря механизму активной канальцевой секреции.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

Открытое исследование одноразовых доз было проведено для оценки фармакокинетики уменьшенной дозы ситаглиптина (50 мг) у пациентов с хронической почечной недостаточностью различной степени по сравнению со здоровыми добровольцами контрольной группы. Исследование включало пациентов с легкой, умеренной и тяжелой почечной недостаточностью, а также пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (ТСХПН), находящихся на гемодиализе. Кроме того, влияние почечной недостаточности на фармакокинетику ситаглиптина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и легкой, средней или тяжелой почечной недостаточностью (включая ТСХПН) оценивали с помощью популяционного фармакокинетического анализа.

По сравнению со здоровыми добровольцами группы контроля, показатели AUC ситаглиптина в плазме были больше приблизительно в 1,2 раза и 1,6 раза у пациентов с легкой почечной недостаточностью (СКФ ≥ 60 до < 90 мл/мин) и у пациентов с умеренной почечной недостаточностью (СКФ ≥ 45 до < 60 мл/мин) соответственно. Поскольку увеличение этой величины не является клинически значимым, не нужно корректировать дозу этим пациентам.

Показатели AUC ситаглиптина в плазме были больше приблизительно в 2 раза у пациентов с умеренной почечной недостаточностью (СКФ ≥ 30 до < 45 мл/мин) и примерно в 4 раза у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ < 30 мл/мин), включая пациентов с ТСХПН на гемодиализе. Ситаглиптин умеренно выводился путем гемодиализа (13,5 % в течение 3-4-часовой процедуры гемодиализа, которую начинали через 4 часа после применения дозы). Для достижения концентрации ситаглиптина в плазме, подобной таковой у пациентов с нормальной функцией почек, рекомендуется применять более низкие дозы пациентам с СКФ < 45 мл/мин (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Пациенты с печеночной недостаточностью

Коррекция дозы ситаглиптина не нужна пациентам с легкой или умеренной печеночной недостаточностью (≤ 9 баллов по шкале Чайлда-Пью). Нет клинических данных о применении ситаглиптина пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью (> 9 баллов по шкале Чайлда-Пью). Однако вследствие того, что препарат первично выводится почками, тяжелая печеночная недостаточность не влияет на фармакокинетику ситаглиптина.

Пациенты пожилого возраста

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

Дети

Исследования применения ситаглиптина детям не проводились.

Другие пациенты

Не требуется корректировка доз в зависимости от пола, расы или индекса массы тела, поскольку эти характеристики не имели никакого клинически значимого эффекта на фармакокинетику ситаглиптина.

Клинические характеристики.

Показания.

Взрослым пациентам с сахарным диабетом 2 типа препарат Ситена показан для улучшения контроля гликемии:

в качестве монотерапии:

- когда состояние больного не контролируется должным образом с помощью только диеты и физических нагрузок и когда нельзя применять метформин из-за противопоказаний или непереносимости;

как двойная пероральная терапия в сочетании с:

- метформином, когда диета и физические нагрузки в сочетании с одним только метформином не обеспечивают надлежащего контроля гликемии;
- сульфонилмочевинной, когда диета и физические нагрузки в сочетании с максимальной переносимой дозой одной только сульфонилмочевины не обеспечивают надлежащего контроля гликемии и когда нельзя применять метформин из-за противопоказания или непереносимости;
- агонистом гамма-рецептора активатора пролиферации пероксисом (PPAR γ) (т.е. тиазолидиндионом), когда применение агониста PPAR γ целесообразно и когда диета и физические нагрузки в сочетании с одним только агонистом PPAR γ не обеспечивают надлежащего контроля гликемии;

как тройная пероральная терапия в сочетании с:

- сульфонилмочевинной и метформином, когда диета и физические нагрузки в сочетании с двойной терапией этими лекарственными препаратами не обеспечивают надлежащего контроля гликемии;
- агонистом PPAR γ и метформином, когда применение агониста PPAR γ целесообразно и когда диета и физические нагрузки в сочетании с двойной терапией этими лекарственными препаратами не обеспечивают надлежащего контроля гликемии.

Препарат Ситена также показан как дополнение к инсулину (с метформином или без метформина), когда диета и физические нагрузки в сочетании со стабильной дозой инсулина не обеспечивают надлежащего контроля гликемии.

Противопоказания.

- Повышенная чувствительность к какому-либо компоненту препарата.
- Сахарный диабет 1 типа.
- Диабетический кетоацидоз.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Метформин

Одновременное применение в течение длительного периода времени 1000 мг метформина и 50 мг ситаглиптина 2 раза в сутки существенно не меняло фармакокинетику ситаглиптина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Циклоспорин

Было проведено исследование влияния циклоспорина, мощного ингибитора р-гликопротеина, на фармакокинетику ситаглиптина. Сопутствующее применение одноразовой пероральной дозы 100 мг ситаглиптина и одноразовой пероральной дозы 600 мг циклоспорина увеличивало AUC и C_{max} ситаглиптина приблизительно на 29 % и 68 % соответственно. Не было отмечено клинически значимого взаимодействия препарата с циклоспорином и другими р-гликопротеиновыми ингибиторами.

СYP3A4 ингибиторы (кетоконазол, итраконазол, ритонавир, кларитромицин)

In vitro изучение показало, что главным ферментом, отвечающим за ограниченный метаболизм ситаглиптина, является СYP3A4 и частично – СYP2C8. У пациентов с нормальной функцией почек метаболизм, включая метаболизм СYP3A4, играет незначительную роль в клиренсе ситаглиптина. Метаболизм может играть большую роль в элиминации ситаглиптина у больных с тяжелой почечной недостаточностью или с терминальной стадией почечной недостаточности (ТСПН). В связи с этим СYP3A4 ингибиторы (кетоконазол, итраконазол, ритонавир, кларитромицин) могут изменить фармакокинетику ситаглиптина у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью или ТСПН.

Исследования транспортировки *in vitro* показали, что ситаглиптин является субстратом для транспортера органического аниона 3 (ОАТ3) и р-гликопротеина. ОАТ3-опосредованная транспортировка ситаглиптина ингибировалась *in vitro* пробенецидом, хотя риск клинически значимых взаимодействий считается низким. Сопутствующее применение ингибиторов ОАТ3 не оценивалось *in vivo*.

Влияние ситаглиптина на другие лекарственные средства

Данные *in vitro* предполагают возможность того, что ситаглиптин не ингибируется и не индуцирует изоферменты СYP450. В ходе клинических исследований ситаглиптин

существенно не менял фармакокинетику метформина, глибенкламида, симвастатина, росиглитазона, варфарина или пероральных противозачаточных средств, предоставляя *in vivo* подтверждение низкой способности к взаимодействиям с субстратами CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 и транспортером органических катионов (ОСТ). Ситаглиптин может быть слабым ингибитором р-гликопротеина *in vivo*.

Дигоксин

Ситаглиптин имеет небольшое влияние на концентрацию дигоксина в плазме. После сопутствующего применения 0,25 мг дигоксина из 100 мг ситаглиптина в течение 10 дней AUC для дигоксина увеличивалась в среднем на 11 %, а C_{max} в плазме – в среднем на 18 %. Коррекция дозы дигоксина не рекомендуется.

Однако следует тщательно наблюдать за пациентами с риском развития интоксикации дигоксином в случае, если ситаглиптин и дигоксин принимают одновременно.

Особенности применения.

Острый панкреатит

Прием ингибиторов ДПП-4 ассоциируется с риском развития острого панкреатита. Сообщали об остром панкреатите, таком как некротический или геморрагический панкреатит и/или летальный случай (см. раздел «Побочные реакции»). Пациентов следует проинформировать о характерном симптоме острого панкреатита – постоянной, тяжелой боли в животе. После прекращения применения ситаглиптина (с поддерживающей терапией или без нее) симптомы панкреатита исчезали. В случае подозрения на панкреатит следует прекратить применение препарата Ситена. Если острый панкреатит подтвержден, не следует восстанавливать прием препарата. Пациентам с панкреатитом в анамнезе следует проявлять осторожность.

Гипогликемия

Во время клинических исследований применения препарата Ситена в качестве монотерапии или в составе комбинированной терапии с метформином или агонистом PPAR γ (тиазолидиндион) частота развития гипогликемии была подобна таковой при применении плацебо. Как и в случае применения других антигипергликемических препаратов, при приеме ситаглиптина эпизоды гипогликемии наблюдались в случае ее применения в составе комбинированной терапии с инсулином или с препаратом сульфонилмочевины. Поэтому для снижения риска гипогликемии следует применять более низкую дозу сульфонилмочевины или инсулина (см. раздел «Побочные реакции»).

Почечная недостаточность

Ситаглиптин экскретируется почками. Для достижения концентрации препарата Ситена в плазме, подобной таковой у пациентов с нормальной функцией почек, рекомендуется применять более низкие дозы препарата пациентам с СКФ <45 мл/мин, а также пациентам с ТСХПН, требующим гемодиализа или перитонеального диализа (см. разделы «Фармакологические свойства», «Способ применения и дозы»).

Рассматривая вопрос применения ситаглиптина в комбинации с другим антидиабетическим препаратом, следует проверить особенности его применения у пациентов с почечной недостаточностью.

Реакции повышенной чувствительности

В постмаркетинговый период применения ситаглиптина сообщали о серьезных аллергических реакциях. Эти реакции включают анафилаксию, ангионевротический отек и эксфолиативные кожные заболевания, включая синдром Стивенса-Джонсона (см. раздел «Побочные реакции»). Эти реакции возникали в течение первых 3 месяцев после начала лечения ситаглиптином, а иногда – после применения первой дозы. В случае подозрения на аллергическую реакцию следует прекратить применение препарата Ситена, оценить другие потенциальные причины конкретного явления и определить альтернативное лечение сахарного диабета.

Буллезный пемфигоид

В течение постмаркетингового наблюдения у пациентов во время применения ингибиторов ДПП-4, включая ситаглиптин, были зарегистрированы случаи буллезного пемфигоида. Если возникает подозрение на буллезный пемфигоид, прием препарата Ситена следует отменить.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Контролируемые клинические исследования ситаглиптина с участием беременных не проводили, поэтому препарат не рекомендован для применения во время беременности. Отсутствуют данные об экскреции ситаглиптина в грудное молоко, поэтому препарат не назначают в период кормления грудью.

Исследования на животных показали репродуктивную токсичность при применении препарата в больших дозах.

Данные исследований на животных не свидетельствуют о возможном влиянии лечения ситаглиптином на мужскую и женскую фертильность. Потенциальный риск для людей неизвестен.

Данные исследований с участием людей отсутствуют.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

При управлении автотранспортом или работе с другими механизмами рекомендуется соблюдать особую осторожность, учитывая возможность развития нежелательных реакций со стороны нервной системы (головокружение, сонливость).

Пациентов следует предупредить о риске гипогликемии при применении препарата Ситена в составе комбинированного лечения.

Способ применения и дозы.

Рекомендуется принимать препарат Ситена в дозе 100 мг 1 раз в сутки в качестве монотерапии или в комбинации с метформином и/или агонистом PPAR γ (например, тиазолидиндионом).

При назначении Ситены в комбинации с препаратом сульфонилмочевины или инсулином считается, что более низкая доза сульфонилмочевины или инсулина снижает риск гипогликемии (см. раздел «Особенности применения»).

Если пациент пропустил прием препарата, дозу следует принять как можно быстрее после того, как пациент вспомнил про это. Недопустимо принимать двойную дозу препарата Ситена в один и тот же день.

Препарат Ситена можно принимать независимо от приема пищи.

Пациенты с нарушениями функции почек

Поскольку доза зависит от функции почек, рекомендуется проводить оценку функции почек до начала приема препарата и периодически во время лечения.

Пациенты с легкой почечной недостаточностью (СКФ от ≥ 60 до < 90 мл/мин) не требуют коррекции дозы препарата Ситена.

Пациенты с умеренной почечной недостаточностью (СКФ от ≥ 45 до < 60 мл/мин) не требуют коррекции дозы препарата Ситена.

Для пациентов с умеренной почечной недостаточностью (СКФ от ≥ 30 до < 45 мл/мин) доза препарата Ситена составляет 50 мг 1 раз в сутки.

Для пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ от ≥ 15 до < 30 мл/мин) или с терминальной стадией почечной недостаточности (СКФ < 15 мл/мин), в том числе тех, кто нуждается в гемодиализе или перитонеальном диализе, доза препарата Ситена составляет 25 мг 1 раз в сутки.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Не требуется коррекция дозы препарата Ситена для пациентов с легкой и умеренной печеночной недостаточностью. Не исследовалось применение препарата пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью, поэтому необходимо проявлять осторожность.

Пациенты пожилого возраста

Не требуется коррекция дозы препарата для пациентов пожилого возраста.

Дети.

Эффективность и безопасность применения препарата пациентам до 18 лет изучены недостаточно, поэтому препарат не следует назначать этой возрастной категории пациентов.

Передозировка.

Во время клинических исследований с участием здоровых добровольцев разовая доза 800 мг

ситаглиптина в целом хорошо переносилась. Минимальные изменения интервала QTс, которые не считаются клинически значимыми, отмечались в одном из исследований применения ситаглиптина в дозе 800 мг в сутки. Применение дозы более 800 мг в сутки не изучалось. В случае передозировки необходимы стандартные поддерживающие меры: удаление неабсорбированного препарата из желудочно-кишечного тракта, мониторинг показателей жизнедеятельности, включая ЭКГ, а также поддерживающая терапия, если нужно. Ситаглиптин слабо диализуется. В ходе клинических исследований только 13,5 % дозы удалялось из организма в течение 3-4-часового сеанса диализа. Пролонгированный диализ можно назначать в случае клинической необходимости. Данных об эффективности выведения ситаглиптина путем перитонеального диализа нет.

Побочные реакции.

Сообщали о серьезных побочных реакциях, включая панкреатит и аллергические реакции. Сообщали о гипогликемии при применении препарата в комбинации с сульфонилмочевинной (4,7-13,8 %) и инсулином (9,6 %) (см. раздел «Особенности применения»).

Побочные реакции представлены по классам систем органов и абсолютной частоте (см. таблицу 3). Частота возникновения определена как: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($> 1/1000$, $< 1/100$), редко ($> 1/10000$, $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (невозможно установить по имеющимся данным).

Таблица 3.

Частота возникновения побочных реакций определена на основе результатов плацебо-контролируемых клинических исследований и постмаркетингового наблюдения.

Побочная реакция	Частота возникновения побочных реакций
<i>Со стороны иммунной системы</i>	
реакции гиперчувствительности, включая анафилактические реакции ^{*,†}	частота неизвестна
<i>Нарушения метаболизма</i>	
гипогликемия [†]	часто
<i>Со стороны нервной системы</i>	
головная боль	часто
головокружение	нечасто
<i>Со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения</i>	
интерстициальное заболевание легких [*]	частота неизвестна
<i>Со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	
запор	нечасто
рвота [*]	частота неизвестна
острый панкреатит ^{*,†,‡}	частота неизвестна
летальный и нелетальный геморрагический и некротический панкреатит ^{*,†}	частота неизвестна
<i>Со стороны кожи и подкожной клетчатки</i>	
зуд [*]	нечасто
ангионевротический отек ^{*,†}	частота неизвестна
сыпь ^{*,†}	частота неизвестна
крапивница ^{*,†}	частота неизвестна
кожный васкулит ^{*,†}	частота неизвестна
экфолиативные состояния кожи, включая синдром Стивенса-Джонсона ^{*,†}	частота неизвестна
буллезный пемфигоид [*]	частота неизвестна
<i>Со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани</i>	
артралгия [*]	частота неизвестна
миалгия [*]	частота неизвестна
боль в спине [*]	частота неизвестна

артропатия*	частота неизвестна
<i>Со стороны почек и мочевыделительной системы</i>	
ухудшение функции почек*	частота неизвестна
острая почечная недостаточность*	частота неизвестна

*Побочные реакции были идентифицированы в ходе постмаркетингового наблюдения.

†См. раздел «Особенности применения».

‡См. ниже «Исследование сердечно-сосудистой безопасности TECOS».

Описание отдельных побочных реакций

Нижеуказанные побочные реакции, независимо от причинно-следственной связи с применением препарата, наблюдались по крайней мере в 5 % случаев применения препарата пациентами, а также чаще: инфекции верхних дыхательных путей и назофарингит. Кроме того, редко сообщали об остеоартрите и боли в конечностях (на 0,5 % больше у лиц, принимавших ситаглиптин по сравнению с контрольной группой).

Некоторые побочные реакции чаще наблюдали при комбинированном применении ситаглиптина с другими антидиабетическими лекарственными средствами, чем при монотерапии ситаглиптином:

- гипогликемия (очень часто) – в комбинации с сульфонилмочевинной и метформином;
- грипп (часто) – с инсулином (с метформином или без);
- тошнота или рвота (часто) – с метформином;
- метеоризм (часто) – с метформином или пиоглитазоном;
- запор (часто) – в комбинации с сульфонилмочевинной и метформином;
- периферический отек (часто) – с пиоглитазоном или в комбинации пиоглитазона с метформином;
- сонливость и диарея (нечасто) – с метформином;
- сухость во рту (нечасто) – с инсулином (с метформином или без).

Исследование сердечно-сосудистой безопасности TECOS.

Исследование сердечно-сосудистой безопасности ситаглиптина TECOS охватывало 7332 пациента, получавших ситаглиптин в дозе 100 мг в сутки (или 50 мг в сутки, если расчетная скорость клубочковой фильтрации (рШКФ) была ≥ 30 и < 50 мл/мин/1,73 м²), и 7339 пациентов, получавших плацебо, в популяции всех пациентов, которые начали получать лечение. Оба препарата были добавлены к основной терапии, в соответствии с региональными стандартами и с учетом уровней HbA1c факторов риска для сердечно-сосудистой системы. Всего в исследование было включено 2004 пациента ≥ 75 лет (970 получали ситаглиптин и 1034 – плацебо). Общая частота серьезных побочных реакций у пациентов, получавших ситаглиптин, была похожа на таковую у пациентов, получавших плацебо.

В популяции всех пациентов, которые начали получать лечение, среди пациентов, получавших инсулин и/или сульфонилмочевину, при первом обследовании частота эпизодов тяжелой гипогликемии составляла 2,7 % у пациентов, получавших ситаглиптин, и 2,5% у пациентов, получавших плацебо. Среди пациентов, не получавших инсулин и/или сульфонилмочевину, при первом обследовании частота эпизодов тяжелой гипогликемии составляла 1,0 % у пациентов, получавших ситаглиптин, и 0,7 % в группе плацебо.

Срок годности. 2 года.

Не применять препарат после окончания срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения.

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка.

По 10 таблеток в блистере. По 3 или 6 блистеров в пачке.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель.

АО «Фармак».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.

Украина, 04080, г. Киев, ул. Кирилловская, 74.

Дата последнего пересмотра. 11.12.2019.