

**ЗАТВЕРДЖЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
**11.12.2019 № 2446**  
**Реєстраційне посвідчення**  
**№ UA/17815/01/01**  
**№ UA/17815/01/02**

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**СИТЕНА**  
**(SYTENA)**

**Склад:**

*діюча речовина:* ситагліптин;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить ситагліптину фосфату моногідрату 64,24 мг або 128,48 мг, що еквівалентно 50 мг або 100 мг ситагліптину;

*допоміжні речовини:* кальцію гідрофосфат, целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, натрію стеарилфумарат, магнію стеарат;

50 мг: Opadry II 85F17498 light beige (спирт полівініловий, титану діоксид (E 171), макрогол, тальк, заліза оксид жовтий (E 172), заліза оксид червоний (E 172));

100 мг: Opadry II 85F17438 beige (спирт полівініловий, титану діоксид (E 171), макрогол, тальк, заліза оксид жовтий (E 172), заліза оксид червоний (E 172)).

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості:*

таблетки по 50 мг: таблетки круглої форми, двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою світло-бежевого кольору;

таблетки по 100 мг: таблетки круглої форми, двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою від бежевого до темно-бежевого кольору.

**Фармакотерапевтична група.** Гіпоглікемізуючі препарати, за винятком інсулінів. Інгібітори дипептидилпептидази 4. Код АТХ А10В Н01.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Ситагліптин є активним при пероральному прийомі, високоселективним інгібітором ферменту дипептидилпептидази 4 (ДПП-4), що призначений для лікування цукрового діабету 2 типу. Ситагліптин відрізняється за хімічною структурою й фармакологічною дією від аналогів глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1), інсуліну, похідних сульфонілсечовини, бігуанідів, агоністів гамма-рецепторів, що активуються пероксисомними проліфераторами (PPAR $\gamma$ ) інгібіторів альфа-глікозидази, аналогів аміліну. Інгібуючи ДПП-4, ситагліптин підвищує концентрацію двох відомих гормонів сімейства інкретинів: ГПП-1 і глюкозозалежного інсулінотропного пептиду (ГІП). Гормони сімейства інкретинів секретуються в кишечнику протягом доби, їхній рівень підвищується у відповідь на вживання їжі. Інкретини є частиною внутрішньої фізіологічної системи регуляції гомеостазу глюкози. При нормальному або підвищеному рівні глюкози крові гормони сімейства інкретинів сприяють збільшенню синтезу інсуліну, а також його секреції бета-клітинами підшлункової залози за рахунок сигнальних внутрішньоклітинних механізмів, асоційованих із циклічним АМФ.

ГПП-1 також сприяє пригніченню підвищеної секреції глюкагону альфа-клітинами підшлункової залози. Зниження концентрації глюкагону при підвищенні рівня інсуліну сприяє зменшенню продукції глюкози печінкою, що в підсумку призводить до зменшення глікемії.

При низькій концентрації глюкози крові зазначені ефекти інкретинів на викид інсуліну й зменшення секреції глюкагону не спостерігаються. ГПП-1 і ГІП не впливають на викид

глюкагону у відповідь на гіпоглікемію. У фізіологічних умовах активність інкретинів обмежується ферментом ДПП-4, що швидко гідролізує інкретини з утворенням неактивних продуктів.

Ситагліптин запобігає гідролізу інкретинів ферментом ДПП-4, тим самим збільшуючи плазмові концентрації активних форм ГПП-1 і ГПП. Підвищуючи рівень інкретинів, ситагліптин збільшує глюкозозалежний викид інсуліну і сприяє зменшенню секреції глюкагону. У пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу з гіперглікемією ці зміни секреції інсуліну та глюкагону призводять до зниження рівня глікозильованого гемоглобіну A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) і зменшення плазмової концентрації глюкози натще й після навантажувальної проби.

Глюкозозалежний механізм дії ситагліптину відрізняється від механізму сульфонілсечовини, який збільшує секрецію інсуліну, навіть коли рівень глюкози низький, і може призводити до гіпоглікемії у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу та у здорових добровольців. Ситагліптин є потужним і високоселективним інгібітором ферменту ДПП-4 та не інгібує тісно зв'язані ферменти ДПП-8 або ДПП-9 при терапевтичних концентраціях.

У процесі дводенного дослідження за участю здорових добровольців застосовуваний окремо ситагліптин збільшував концентрації активного ГПП-1, тоді як застосовуваний окремо метформін збільшував активні та загальні концентрації ГПП-1 до подібних ступенів. Супутнє застосування ситагліптину й метформіну мало адитивний ефект на концентрації активного ГПП-1. Ситагліптин, але не метформін, збільшував активні концентрації ГПП.

#### Клінічна ефективність та безпека

Ситагліптин поліпшував контроль глікемії, коли застосовувався як монотерапія або у складі комбінованого лікування (див. таблицю 1).

Таблиця 1

Результати HbA<sub>1c</sub> плацебо-контрольованих досліджень монотерапії та комбінованого лікування\*

Дослідження	Середня величина HbA <sub>1c</sub> вихідного рівня (%)	Середня зміна HbA <sub>1c</sub> від вихідного рівня (%) <sup>†</sup>	Плацебо-скоригована середня зміна HbA <sub>1c</sub> (%) <sup>†</sup> (95 % CI)
<b>Дослідження монотерапії</b>			
Ситагліптин 100 мг 1 раз на добу <sup>§</sup> (N=193)	8,0	- 0,5	- 0,6 <sup>‡</sup> (- 0,8; - 0,4)
Ситагліптин 100 мг 1 раз на добу <sup>  </sup> (N=229)	8,0	- 0,6	- 0,8 <sup>‡</sup> (- 1,0; - 0,6)
<b>Дослідження комбінованої терапії</b>			
Ситагліптин 100 мг 1 раз на добу як доповнення до триваючого лікування метформіном <sup>  </sup> (N=453)	8,0	- 0,7	- 0,7 <sup>‡</sup> (- 0,8; - 0,5)
Ситагліптин 100 мг 1 раз на добу як доповнення до триваючого лікування піоглітазоном <sup>  </sup> (N=163)	8,1	- 0,9	- 0,7 <sup>‡</sup> (- 0,9; - 0,5)
Ситагліптин 100 мг 1 раз на добу як доповнення до триваючого лікування глімепіридом <sup>  </sup> (N=102)	8,4	- 0,3	- 0,6 <sup>‡</sup> (- 0,8; - 0,3)
Ситагліптин 100 мг 1 раз на добу як доповнення до триваючого лікування глімепіридом + лікування метформіном <sup>  </sup> (N=115)	8,3	- 0,6	- 0,9 <sup>‡</sup> (- 1,1; - 0,7)
Ситагліптин 100 мг 1 раз на добу як доповнення до триваючого лікування піоглітазоном + лікування метформіном <sup>#</sup> (N=152)	8,8	- 1,2	- 0,7 <sup>‡</sup> (-1,0; - 0,5)
Початкова терапія (2 рази на добу) <sup>  </sup> : ситагліптин 50 мг + метформін 500 мг (N=183)	8,8	- 1,4	- 1,6 <sup>‡</sup> (- 1,8; - 1,3)
Початкова терапія (2 рази на добу) <sup>  </sup> : ситагліптин 50 мг + метформін 1000 мг (N=178)	8,8	- 1,9	- 2,1 <sup>‡</sup> (- 2,3; - 1,8)

Ситагліптин 100 мг 1 раз на добу як доповнення до триваючого лікування інсуліном (+/-метформін) <sup>  </sup> (N=305)	8,7	- 0,61 <sup>¶</sup>	- 0,6 <sup>‡,¶</sup> (- 0,7; - 0,4)
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----	---------------------	----------------------------------------

\* Вся популяція пацієнтів, які отримували лікування (аналіз пацієнтів, які почали отримувати лікування).

† Середні величини найменших квадратів, скориговані на попередній статус антигіперглікемічної терапії та величину вихідного рівня.

‡ p < 0,001 порівняно з плацебо або з плацебо + комбіноване лікування.

§ HbA<sub>1c</sub> (%) на 18-й тиждень.

|| HbA<sub>1c</sub> (%) на 24-й тиждень.

# HbA<sub>1c</sub> (%) на 26-й тиждень.

¶ Середня величина найменших квадратів, скоригована на застосування метформіну на Візиті 1 (так/ні), застосування інсуліну на Візиті 1 (попередньо змішаний проти попередньо незмішаного [проміжної або тривалої дії]) та величину вихідного рівня. Взаємодії лікування (застосування метформіну та інсуліну) не були значними (p > 0,10).

TECOS - рандомізоване дослідження за участю 14671 пацієнта з HbA<sub>1c</sub> від ≥ 6,5 до 8,0 % та зі встановленим серцево-судинним захворюванням, які отримували ситагліптин (7332) 100 мг на добу (або 50 мг на добу, якщо базова розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) була ≥30 і <50 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) або плацебо (7339) на додаток до стандартної терапії, що орієнтується на регіональні стандарти факторів ризику для HbA<sub>1c</sub> і для серцево-судинної системи. Пацієнтів з ШКФ <30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> у дослідження не включали. У дослідження було включено 2004 пацієнти віком ≥75 років і 3324 пацієнти з нирковою недостатністю (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>).

Протягом дослідження за оцінками середня (SD) різниця HbA<sub>1c</sub> при застосуванні ситагліптину і плацебо становила 0,29 % (0,01), 95 % ДІ (- 0,32; - 0,27); p < 0,001.

Первинна кінцева точка для серцево-судинної системи: серцево-судинна смерть, нелетальний інфаркт міокарда, нелетальний інсульт або госпіталізація з приводу нестабільної стенокардії. Вторинні кінцеві точки для серцево-судинної системи: серцево-судинна смерть, нелетальний інфаркт міокарда або нелетальний інсульт; перша поява окремих компонентів первинної кінцевої точки; смертність з усіх причин; госпіталізація з приводу застійної серцевої недостатності.

Після спостереження в середньому протягом 3 років ситагліптин при додаванні до стандартної терапії не збільшував ризик серйозних побічних серцево-судинних явищ або ризик госпіталізації з приводу серцевої недостатності порівняно зі стандартним лікуванням без ситагліптину у хворих на цукровий діабет 2 типу (див. таблицю 2).

Таблиця 2.

Частота композитних і основних вторинних серцево-судинних кінцевих точок

	Ситагліптин 100 мг		Плацебо		Відносний ризик (95% ДІ)	р-значення <sup>†</sup>
	N (%)	Частота виникнення на 100 пацієнто-років*	N (%)	Частота виникнення на 100 пацієнто-років*		
<b>Аналіз популяції</b> всіх пацієнтів, які почали отримувати лікування						
<b>Кількість пацієнтів</b>	<b>7332</b>		<b>7339</b>			
<b>Первинна композитна кінцева точка</b> (серцево-судинна смерть, нелетальний інфаркт міокарда, нелетальний інсульт або госпіталізація з приводу нестабільної стенокардії)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89-1,08)	<0,001
<b>Вторинна композитна кінцева точка</b> (серцево-судинна смерть, нелетальний інфаркт міокарда або нелетальний інсульт)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89-1,10)	<0,001
<b>Вторинна кінцева точка</b>						
Серцево-судинна смерть	380 (5,2)	1,7	366	1,7	1,03 (0,89-	0,711

			(5,0)		1,19)	
Всі випадки інфаркту міокарда (зі смертельними наслідками та без них)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81-1,11)	0,487
Всі випадки інсульту (зі смертельними наслідками та без них)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79-1,19)	0,760
Госпіталізація з приводу нестабільної стенокардії	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70-1,16)	0,419
Смерть з будь-якої причини	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90-1,14)	0,875
Госпіталізація з приводу серцевої недостатності <sup>‡</sup>	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83-1,20)	0,983

\*Захворюваність на 100 пацієнто-років розраховується як 100 X (загальна кількість хворих з  $\geq 1$  явищем протягом прийняттого періоду застосування препарату на загальне число пацієнто-років подальшого спостереження).

<sup>†</sup>На підставі моделі Cox, стратифікованої за регіоном. Для складових кінцевих точок р-значення відповідають критерію пошуку не меншої ефективності, щоб продемонструвати, що відношення ризику становить менше 1,3. Для всіх інших кінцевих точок р-значення відповідають критерію відмінностей у показниках ризиків.

<sup>‡</sup>Аналіз госпіталізації з приводу серцевої недостатності був скоригований з урахуванням даних про серцеву недостатність в анамнезі.

### Фармакокінетика.

Фармакокінетика ситагліптину всебічно охарактеризована у здорових добровольців і пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу. У здорових добровольців після перорального прийому 100 мг ситагліптину відзначається швидка абсорбція препарату з досягненням максимальної концентрації ( $C_{max}$ ) в інтервалі від 1 до 4 годин з моменту прийому. Площа під кривою «концентрація-час» (AUC) збільшується пропорційно дозі і становить у здорових добровольців 8,52 мкМ·год при прийомі 100 мг внутрішньо,  $C_{max}$  – 950 нМ, середній період напіввиведення – 12,4 години.

### Абсорбція

Абсолютна біодоступність ситагліптину становить приблизно 87 %. Оскільки поєднаний прийом ситагліптину й жирної їжі не впливає на фармакокінетику, то ситагліптин можна призначати незалежно від вживання їжі.

### Розподіл

Середній об'єм розподілу в рівноважному стані після одноразової дози 100 мг ситагліптину у здорових добровольців становить приблизно 198 л. Фракція ситагліптину, що зв'язується із плазмовими білками, відносно низька й становить 38 %.

### Метаболізм

Приблизно 79 % ситагліптину екскретується у незміненому вигляді із сечею. Метаболізується лише незначна частина препарату, що надійшов в організм.

Після застосування пероральної дози [ $^{14}C$ ] ситагліптину приблизно 16 % радіоактивності екскретувалося з метаболітами ситагліптину. На слідових рівнях було виявлено шість метаболітів, які, як очікують, не впливатимуть на активність ситагліптину щодо інгібування DPP-4 у плазмі. Дослідження *in vitro* показали, що головним ферментом, відповідальним за обмежений метаболізм ситагліптину, був CYP3A4 та частково – CYP2C8.

Дані *in vitro* показали, що ситагліптин не є інгібітором таких ізозимів CYP, як CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 або 2B6, і не є індуктором CYP3A4 та CYP1A2.

### Виведення

Після введення внутрішньо  $^{14}C$ -міченого ситагліптину здоровим добровольцям приблизно 100 % введеного препарату виводилося протягом одного тижня після прийому препарату: 13 % – через кишечник, 87 % – нирками. Середній період напіввиведення ситагліптину при пероральному прийомі 100 мг становить приблизно 12,4 години, нирковий кліренс – приблизно 350 мл/хв.

Виведення ситагліптину здійснюється первинно шляхом екскреції нирками завдяки механізму активної каналцевої секреції.

### Фармакокінетика в окремих груп пацієнтів

#### Пацієнти із нирковою недостатністю

Відкрите дослідження одноразових доз було проведено для оцінки фармакокінетики зменшеної дози ситагліптину (50 мг) у пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю різного ступеня порівняно з такою у здорових добровольців контрольної групи. Дослідження включало пацієнтів з легкою, помірною і тяжкою нирковою недостатністю, а також пацієнтів із термінальною стадією хронічної ниркової недостатності (ТСХНН), які перебувають на гемодіалізі. Крім того, вплив ниркової недостатності на фармакокінетику ситагліптину у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу і легкою, середньою або тяжкою нирковою недостатністю (включаючи ТСХНН) оцінювали за допомогою популяційного фармакокінетичного аналізу.

Порівняно зі здоровими добровольцями групи контролю, показники AUC ситагліптину в плазмі були більшими приблизно в 1,2 раза і 1,6 раза у пацієнтів з легкою нирковою недостатністю (ШКФ  $\geq 60$  до  $< 90$  мл/хв) і у пацієнтів з помірною нирковою недостатністю (ШКФ  $\geq 45$  до  $< 60$  мл/хв) відповідно. Оскільки збільшення цієї величини не є клінічно значущим, не потрібно коригувати дозу цим пацієнтам.

Показники AUC ситагліптину в плазмі були більшими приблизно у 2 рази у пацієнтів з помірною нирковою недостатністю (ШКФ  $\geq 30$  до  $< 45$  мл/хв) і приблизно в 4 рази у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (ШКФ  $< 30$  мл/хв), включаючи пацієнтів із ТСХНН на гемодіалізі. Ситагліптин помірно виводився шляхом гемодіалізу (13,5 % протягом 3-4-годинної процедури гемодіалізу, яку починали через 4 години після застосування дози). Для досягнення концентрації ситагліптину у плазмі, подібної до такої у пацієнтів з нормальною функцією нирок, рекомендується застосовувати нижчі дози пацієнтам із ШКФ  $< 45$  мл/хв (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

#### *Пацієнти з печінковою недостатністю*

Корекція дози ситагліптину не потрібна пацієнтам з легкою або помірною печінковою недостатністю ( $\leq 9$  балів за шкалою Чайлда-П'ю). Немає клінічних даних про застосування ситагліптину пацієнтам з тяжкою печінковою недостатністю ( $> 9$  балів за шкалою Чайлда-П'ю). Однак внаслідок того, що препарат первинно виводиться нирками, тяжка печінкова недостатність не впливає на фармакокінетику ситагліптину.

#### *Пацієнти літнього віку*

Вік пацієнтів не має клінічно значущого впливу на фармакокінетичні параметри ситагліптину. Порівняно з молодими пацієнтами, в літніх пацієнтів (65-80 років) концентрація ситагліптину приблизно на 19 % вища. Корекція дози препарату залежно від віку пацієнта не потрібна.

#### *Діти*

Дослідження застосування ситагліптину дітям не проводилися.

#### *Інші пацієнти*

Не потрібне коригування доз залежно від статі, раси або індексу маси тіла, оскільки ці характеристики не мали ніякого клінічно значимого ефекту на фармакокінетику ситагліптину.

## **Клінічні характеристики.**

### ***Показання.***

Дорослим пацієнтам із цукровим діабетом 2 типу препарат Ситена показаний для поліпшення контролю глікемії:

як монотерапія:

- коли стан хворого не контролюється належним чином за допомогою лише дієти та фізичних навантажень і коли не можна застосовувати метформін через протипоказання або непереносимість;

як подвійна пероральна терапія у комбінації з:

- метформіном, коли дієта та фізичні навантаження у поєднанні з одним лише метформіном не забезпечують належного контролю глікемії;
- сульфонілсечовиною, коли дієта та фізичні навантаження у поєднанні з максимальною переносимою дозою однієї тільки сульфонілсечовини не забезпечують належного контролю глікемії і коли не можна застосовувати метформін через протипоказання або непереносимість;
- агоністом гамма-рецептора активатора проліферації пероксисом (PPAR $\gamma$ ) (тобто тіазолідиндіоном), коли застосування агоніста PPAR $\gamma$  доцільне і коли дієта та фізичні

навантаження у поєднанні з одним тільки агоністом PPAR $\gamma$  не забезпечують належного контролю глікемії;

як потрібна пероральна терапія у комбінації з:

- сульфонілсечовиною та метформіном, коли дієта та фізичні навантаження у поєднанні з подвійною терапією цими лікарськими препаратами не забезпечують належного контролю глікемії;
- агоністом PPAR $\gamma$  та метформіном, коли застосування агоніста PPAR $\gamma$  є доцільним і коли дієта та фізичні навантаження у поєднанні з подвійною терапією цими лікарськими засобами не забезпечують належного контролю глікемії.

Препарат Ситена також показаний як доповнення до інсуліну (з метформіном або без метформіну), коли дієта та фізичні навантаження у поєднанні зі стабільною дозою інсуліну не забезпечують належного контролю глікемії.

### ***Протипоказання.***

- Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату.
- Цукровий діабет 1 типу.
- Діабетичний кетоацидоз.

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

#### ***Метформін***

Одночасне застосування протягом тривалого періоду часу 1000 мг метформіну та 50 мг ситагліптину 2 рази на добу суттєво не змінювало фармакокінетику ситагліптину в пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу.

#### ***Циклоспорин***

Було проведено дослідження впливу циклоспорину, потужного інгібітора р-глікопротеїну, на фармакокінетику ситагліптину. Супутнє застосування одноразової пероральної дози 100 мг ситагліптину та одноразової пероральної дози 600 мг циклоспорину збільшувало AUC та C<sub>max</sub> ситагліптину приблизно на 29 % та 68 % відповідно. Не було відмічено клінічно значущої взаємодії препарату з циклоспорином та іншими р-глікопротеїновими інгібіторами.

#### ***СYP3A4-інгібітори (кетоконазол, ітраконазол, ритонавір, кларитроміцин)***

*In vitro* вивчення показало, що головним ензимом, що відповідає за обмежений метаболізм ситагліптину, є СYP3A4 та частково – СYP2C8. У пацієнтів з нормальною функцією нирок метаболізм, включаючи метаболізм СYP3A4, відіграє незначну роль у кліренсі ситагліптину. Метаболізм може відігравати більшу роль в елімінації ситагліптину у хворих з тяжкою нирковою недостатністю або з термінальною стадією ниркової недостатності (ТСНН). У зв'язку з цим СYP3A4-інгібітори (кетоконазол, ітраконазол, ритонавір, кларитроміцин) можуть змінити фармакокінетику ситагліптину в пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю або з ТСНН.

Дослідження транспортування *in vitro* показали, що ситагліптин є субстратом для транспортера органічного аніона 3 (OAT3) та р-глікопротеїну. OAT3-опосередковане транспортування ситагліптину інгібувалося *in vitro* пробенецидом, хоча ризик клінічно значущих взаємодій вважається низьким. Супутнє застосування інгібіторів OAT3 не оцінювалося *in vivo*.

#### ***Вплив ситагліптину на інші лікарські засоби***

Дані *in vitro* припускають можливість того, що ситагліптин не інгібує і не індукуює ізоферменти СYP450. У процесі клінічних досліджень ситагліптин суттєво не змінював фармакокінетику метформіну, глібенкламиду, симвастатину, росиглітазону, варфарину або пероральних протизаплідних засобів, надаючи *in vivo* підтвердження низької здатності до взаємодій із субстратами СYP3A4, СYP2C8, СYP2C9 і транспортером органічних катіонів (OCT). Ситагліптин може бути слабким інгібітором р-глікопротеїну *in vivo*.

#### ***Дигоксин***

Ситагліптин має невеликий вплив на концентрацію дигоксину в плазмі. Після супутнього застосування 0,25 мг дигоксину зі 100 мг ситагліптину на добу протягом 10 днів AUC для дигоксину збільшувалася в середньому на 11 %, а C<sub>max</sub> у плазмі – в середньому на 18 %. Корекція дозування дигоксину не рекомендується.

Однак слід ретельно спостерігати за пацієнтами з ризиком розвитку інтоксикації дигоксином у разі, якщо ситагліптин і дигоксин приймають одночасно.

### ***Особливості застосування.***

#### **Гострий панкреатит**

Прийом інгібіторів ДПП-4 асоціюється з ризиком розвитку гострого панкреатиту. Повідомляли про гострий панкреатит, такий як некротичний або геморагічний панкреатит, та/або летальний випадок (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнтів слід проінформувати про характерний симптом гострого панкреатиту – постійний, тяжкий біль у животі. Після припинення застосування ситагліптину (з підтримуючою терапією або без неї) симптоми панкреатиту зникали. У разі підозри на панкреатит слід припинити застосування препарату Ситена. Якщо гострий панкреатит підтверджений, не слід відновлювати прийом препарату. Пацієнтам із панкреатитом в анамнезі слід проявляти обережність.

#### **Гіпоглікемія**

Під час клінічних досліджень застосування препарату Ситена як монотерапії або у складі комбінованої терапії з метформіном або агоністом PPAR $\gamma$  (тіазолідиндіон) частота розвитку гіпоглікемії була подібною до такої при застосуванні плацебо. Як і у разі застосування інших антигіперглікемічних препаратів, при прийомі ситагліптину епізоди гіпоглікемії спостерігались у разі його застосування у складі комбінованої терапії з інсуліном чи з препаратом сульфонілсечовини. Тому для зниження ризику гіпоглікемії слід застосовувати нижчу дозу сульфонілсечовини або інсуліну (див. розділ «Побічні реакції»).

#### **Ниркова недостатність**

Ситагліптин екскретується нирками. Для досягнення концентрації препарату Ситена у плазмі, подібної до такої у пацієнтів з нормальною функцією нирок, рекомендується застосовувати нижчі дози препарату пацієнтам зі ШКФ < 45 мл/хв, а також пацієнтам зі ТСХНН, які потребують гемодіалізу або перитонеального діалізу (див. розділи «Фармакологічні властивості», «Спосіб застосування та дози»).

Розглядаючи питання застосування ситагліптину в комбінації з іншим антидіабетичним препаратом, слід перевірити особливості його застосування пацієнтам з нирковою недостатністю.

#### **Реакції підвищеної чутливості**

У постмаркетинговий період застосування ситагліптину повідомляли про серйозні алергічні реакції. Ці реакції включають анафілаксію, ангіоневротичний набряк та ексфоліативні шкірні захворювання, включаючи синдром Стівенса-Джонсона (див. розділ «Побічні реакції»). Ці реакції виникали протягом перших 3 місяців після початку лікування ситагліптином, а іноді – після застосування першої дози. У разі підозри на алергічну реакцію слід припинити застосування препарату Ситена, оцінити інші потенційні причини конкретного явища і визначити альтернативне лікування цукрового діабету.

#### **Бульозний пемфігоїд**

Протягом постмаркетингового спостереження у пацієнтів під час застосування інгібіторів ДПП-4, включаючи ситагліптин, були зареєстровані випадки бульозного пемфігоїду. Якщо виникає підозра на бульозний пемфігоїд, прийом препарату Ситена слід відмінити.

#### ***Застосування у період вагітності або годування груддю.***

Контрольовані клінічні дослідження ситагліптину за участю вагітних не проводили, тому препарат не рекомендований для застосування під час вагітності.

Відсутні дані про екскрецію ситагліптину в грудне молоко, тому препарат не призначають у період годування груддю.

Дослідження на тваринах показали репродуктивну токсичність у разі застосування препарату у великих дозах.

Дані досліджень на тваринах не свідчать про можливий вплив лікування ситагліптином на чоловічу та жіночу фертильність. Потенційний ризик для людей невідомий.

Дані досліджень за участю людей відсутні.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

При керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами рекомендується дотримуватися особливої обережності, враховуючи можливість розвитку небажаних реакцій з боку нервової системи (запаморочення, сонливість).

Пацієнтів слід попередити про ризик гіпоглікемії при застосуванні препарату Ситена у складі комбінованого лікування.

### ***Спосіб застосування та дози.***

Рекомендовано приймати препарат Ситена у дозі 100 мг 1 раз на добу як монотерапію або в комбінації з метформіном та/або агоністом PPAR $\gamma$  (наприклад, тіазолідиндіоном).

При призначенні Ситени у комбінації з препаратом сульфонілсечовини або інсуліном вважається, що більш низька доза препарату сульфонілсечовини або інсуліну знижує ризик гіпоглікемії (див. розділ «Особливості застосування»).

Якщо пацієнт пропустив прийом препарату, дозу слід прийняти якнайшвидше після того, як пацієнт згадав про це. Неприпустимо приймати подвійну дозу препарату Ситена в один і той же день.

Препарат Ситена можна приймати незалежно від вживання їжі.

#### ***Пацієнти із порушеннями функції нирок***

Оскільки доза залежить від функції нирок, рекомендується проводити оцінку функції нирок до початку прийому препарату і періодично під час лікування.

Пацієнти з легкою нирковою недостатністю (ШКФ від  $\geq 60$  до  $< 90$  мл/хв) не потребують коригування дози препарату Ситена.

Пацієнти з помірною нирковою недостатністю (ШКФ від  $\geq 45$  до  $< 60$  мл/хв) не потребують коригування дози препарату Ситена.

Для пацієнтів з помірною нирковою недостатністю (ШКФ від  $\geq 30$  до  $< 45$  мл/хв) доза препарату Ситена становить 50 мг 1 раз на добу.

Для пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (ШКФ від  $\geq 15$  до  $< 30$  мл/хв) або з термінальною стадією ниркової недостатності (ШКФ  $< 15$  мл/хв), в тому числі тих, хто потребує гемодіалізу або перитонеального діалізу, доза препарату Ситена становить 25 мг 1 раз на добу.

#### ***Пацієнти з печінковою недостатністю***

Не потрібна корекція дозування препарату Ситена для пацієнтів з легкою та помірною печінковою недостатністю. Не досліджувалося застосування препарату пацієнтам з тяжкою печінковою недостатністю, тому необхідно виявляти обережність.

#### ***Пацієнти літнього віку***

Не потрібна корекція дозування препарату для пацієнтів літнього віку.

#### ***Діти.***

Ефективність та безпека застосування препарату пацієнтам віком до 18 років вивчені недостатньо, тому препарат не слід призначати цій віковій категорії пацієнтів.

### ***Передозування.***

Під час клінічних досліджень за участю здорових добровольців разова доза 800 мг ситагліптину загалом добре переносилася. Мінімальні зміни інтервалу QTc, що не вважаються клінічно значущими, відзначалися в одному з досліджень застосування ситагліптину в дозі 800 мг на добу. Застосування дози понад 800 мг на добу не вивчалася.

У разі передозування необхідні стандартні підтримуючі заходи: видалення неабсорбованого препарату зі шлунково-кишкового тракту, моніторинг показників життєдіяльності, включаючи ЕКГ, а також підтримуюча терапія, якщо потрібно.

Ситагліптин слабо діалізується. У процесі клінічних досліджень тільки 13,5 % дози видалалося з організму протягом 3–4-годинного сеансу діалізу. Пролонгований діаліз можна призначати у разі клінічної необхідності. Даних про ефективність виведення ситагліптину шляхом перитонеального діалізу немає.

### ***Побічні реакції.***



Повідомляли про серйозні побічні реакції, включаючи панкреатит та алергічні реакції. Повідомляли про гіпоглікемію при застосуванні препарату в комбінації із сульфонілсечовиною (4,7-13,8 %) та інсуліном (9,6 %) (див. розділ «Особливості застосування»). Побічні реакції подано за класами систем органів та абсолютною частотою (див. таблицю 3). Частота виникнення визначена як дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечасто ( $> 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), рідко ( $> 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), дуже рідко ( $< 1/10000$ ), частота невідома (неможливо встановити за наявними даними).

Таблиця 3.

Частота виникнення побічних реакцій визначена на основі результатів плацебо-контрольованих клінічних досліджень і постмаркетингового спостереження.

Побічна реакція	Частота виникнення побічних реакцій
<i>З боку імунної системи</i>	
реакції гіперчутливості, включаючи анафілактичні реакції <sup>*,†</sup>	частота невідома
<i>Порушення метаболізму</i>	
гіпоглікемія <sup>†</sup>	часто
<i>З боку нервової системи</i>	
головний біль	часто
запаморочення	нечасто
<i>З боку органів дихання, грудної клітки і середостіння</i>	
інтерстиціальне захворювання легенів <sup>*</sup>	частота невідома
<i>З боку шлунково-кишкового тракту</i>	
запор	нечасто
блювання <sup>*</sup>	частота невідома
гострий панкреатит <sup>*,†,‡</sup>	частота невідома
летальний і нелетальний геморагічний і некротичний панкреатит <sup>*,†</sup>	частота невідома
<i>З боку шкіри та підшкірної клітковини</i>	
свербіж <sup>*</sup>	нечасто
ангіоневротичний набряк <sup>*,†</sup>	частота невідома
висипання <sup>*,†</sup>	частота невідома
кропив'янка <sup>*,†</sup>	частота невідома
шкірний васкуліт <sup>*,†</sup>	частота невідома
ексфоліативні стани шкіри, включаючи синдром Стівенса-Джонсона <sup>*,†</sup>	частота невідома
бульозний пемфігоїд <sup>*</sup>	частота невідома
<i>З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини</i>	
артралгія <sup>*</sup>	частота невідома
міалгія <sup>*</sup>	частота невідома
біль у спині <sup>*</sup>	частота невідома
артропатія <sup>*</sup>	частота невідома
<i>З боку нирок та сечовидільної системи</i>	
погіршення функції нирок <sup>*</sup>	частота невідома
гостра ниркова недостатність <sup>*</sup>	частота невідома

\*Побічні реакції були ідентифіковані у ході постмаркетингового спостереження.

†Див. розділ «Особливості застосування».

‡Див. нижче «Дослідження серцево-судинної безпеки TECOS».

#### Опис окремих побічних реакцій

Нижчезказані побічні реакції, незалежно від причинно-наслідкового зв'язку із застосуванням препарату, спостерігалися принаймні у 5 % випадків застосування препарату пацієнтами, а також частіше: інфекції верхніх дихальних шляхів і назофарингіт. Крім того, нечасто повідомляли про остеоартрит і біль у кінцівках (на 0,5 % більше у осіб, які приймали ситагліптин, порівняно з контрольною групою).

Деякі побічні реакції частіше спостерігали при комбінованому застосуванні ситагліптину з іншими антидіабетичними лікарськими засобами, ніж при монотерапії ситагліптином:

- гіпоглікемія (дуже часто) - у комбінації з сульфонілсечовиною і метформіном;
- грип (часто) - з інсуліном (з метформіном або без);
- нудота або блювання (часто) - з метформіном;
- метеоризм (часто) - з метформіном або піоглітазоном;
- запор (часто) - у комбінації з сульфонілсечовиною та метформіном;
- периферичний набряк (часто) - з піоглітазоном або у комбінації піоглітазону з метформіном;
- сонливість та діарея (нечасто) - з метформіном;
- сухість у роті (нечасто) - з інсуліном (з метформіном або без).

*Дослідження серцево-судинної безпеки TECOS.*

Дослідження серцево-судинної безпеки ситагліптину TECOS охоплювало 7332 пацієнти, які отримували ситагліптин, у дозі 100 мг на добу (або 50 мг на добу, якщо розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ) була  $\geq 30$  і  $< 50$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>), і 7339 пацієнтів, які отримували плацебо, у популяції всіх пацієнтів, які почали отримувати лікування. Обидва препарати були додані до основної терапії, відповідно до регіональних стандартів та з урахуванням рівнів HbA1c факторів ризику для серцево-судинної системи. Всього у дослідження було включено 2004 пацієнти віком  $\geq 75$  років (970 отримували ситагліптин і 1034 – плацебо). Загальна частота серйозних побічних реакцій у пацієнтів, які отримували ситагліптин, була схожою на таку у пацієнтів, які отримували плацебо.

У популяції всіх пацієнтів, які почали отримувати лікування, серед пацієнтів, які отримували інсулін та/або сульфонілсечовину, при першому обстеженні частота епізодів тяжкої гіпоглікемії становила 2,7 % у пацієнтів, які отримували ситагліптин, та 2,5 % у пацієнтів, які отримували плацебо. Серед пацієнтів, які не отримували інсулін та/або сульфонілсечовину, при першому обстеженні частота епізодів тяжкої гіпоглікемії становила 1,0 % у пацієнтів, які отримували ситагліптин, та 0,7 % у групі плацебо.

**Термін придатності.** 2 роки.

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, вказаного на упаковці.

**Умови зберігання.**

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 30 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.**

По 10 таблеток у блістері. По 3 або 6 блістерів у пачці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

АТ «Фармак».

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**

Україна, 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 74.

**Дата останнього перегляду.** 11.12.2019.