

ТИББИЁТДА ҚЎЛЛАНИЛИШИГА ДОИР ЙЎРИҚНОМА АСИГЛИЯ®

Препаратнинг савдо номи: Асиглия®

Таъсир этувчи модда (ХПН): ситаглиптин (sitagliptin)

Дори шакли: плёнка қобик билан қопланган таблеткалар

Таркиби:

Плёнка қобик билан қопланган 1 таблетка қуйидагиларни сақлайди:

фаол модда: 100 мг ситаглиптин;

ёрдамчи моддалар: микрокристалл целлюлоза, кальций гидрофосфати, натрий кроскармеллозаси, натрий стеарилфумарати, магний стеарати;

плёнка қобиғи: плёнка ҳосил қилувчи аралашма: (поливинил спирт, макрогол 3350, титан диоксиди (E171), тальк), темир қизил оксиди бўёвчиси (E172), темир сарик оксиди бўёвчиси (E172).

Таърифи: Думалок шакли, икки томони каварик, жигарранг-тўқ сарик рангли бир томонида рискаси бўлган, плёнка қобик билан қопланган таблеткалар, рискани бир томонида "К" ва бошқа томонида "100" гравировка қилинган.

Таблеткани иккита тенг қисмга бўлиш мумкин.

Фармакотерапевтик гуруҳи: Овқат хазм қилиш тизими ва моддалар алмашинуви. Қандли диабетни даволаш учун препаратлар. 4 (дпп-4)-дипептидилпептидаза ингибиторлари.

АТХ коди: A10BH01

Фармакологик хусусиятлари

Таъсир этиш механизми

Ситаглиптин дипептидил пептидаза-4 (DPP-4) ингибиторлари деб аталадиган ичга қабул қилинадиган антигипергликемик препаратлар синфига киради. Ушбу дори препаратини қўллашда кузатиладиган гликемик назоратнинг яхшиланиши фаол инкретин гормонлари даражасининг ошиши билан боғлиқ бўлиши мумкин. Инкретин гормонлари, шу жумладан глюкагонга ўхшаш пептид-1 (GLP-1) ва глюкозага боғлиқ инсулинотроп полипептид (GIP) кун давомида ичакда ажралиб чиқади ва уларнинг даражаси овқатга жавобан кўтарилади. Инкретинлар глюкоза гомеостазини физиологик тартибга солишда иштирок этадиган эндоген тизимнинг бир қисми ҳисобланади. Қонда глюкозанинг нормал ёки юқори концентрациясида GLP-1 ва GIP меъда ости бези бета ҳужайраларидан инсулин синтезини ва чиқарилишини циклик AMP билан боғлиқ ҳужайра ичидаги сигнал йўллари орқали оширади.

Ҳайвонларнинг 2-тип қандли диабет моделларида GLP-1 ингибиторлари ёки DPP-4 ингибиторлари билан даволаш бета-ҳужайраларининг глюкозага сезувчанлигини яхшилаш ва биосинтез ва инсулин чиқарилишини рағбатлантириши исботланган. Инсулин даражасининг ошиши билан тўқималар томонидан глюкозанинг кучли ўзлаштирилиши кузатилади. Бундан ташқари, GLP-1 меъда ости бези альфа ҳужайралари томонидан глюкагон чиқарилишини камайтиради. Глюкагон концентрациясининг пасайиши инсулин даражасининг ошиши билан бирга жигарда глюкоза ишлаб чиқарилишининг пасайишига олиб келади, бу эса қонда глюкоза миқдорининг пасайишига олиб келади. GLP-1 ва GIP нинг самараси қондаги глюкоза даражасига боғлиқ, шунинг учун қонда глюкоза миқдори паст бўлса, инсулин чиқарилишини рағбатлантириш ва GLP-1 билан глюкагон секрециясини бостириш кузатилмайди. GLP-1да бўлгани каби, глюкоза концентрацияси меъёрдан юқори бўлса, GIP таъсирида инсулин чиқарилишини рағбатлантириш кучаяди. Бундан ташқари, GLP-1 глюкагоннинг гипогликемияга нормал

жавобини бузмайди. GLP-1 ва GIP фаоллиги DPP-4 ферменти билан чекланган бўлиб, у инкретин гормонларини тезда гидролизлайди, фаол бўлмаган маҳсулотларни ҳосил қилади. Ситаглиптин DPP-4 инкретин гормонларининг гидролизга учрашини олдини олади ва шу билан қон плазмасидаги GLP-1 ва GIP фаол шакллариининг концентрациясини оширади. Ситаглиптин фаол инкретинлар даражасини оширади, бу эса инсулин чиқарилишининг кўпайишига ва глюкоза даражасига қараб глюкогон даражасининг пасайишига олиб келади. Гипергликемия билан 2-тип қандли диабетли бўлган пациентларда инсулин ва глюкогон даражасидаги бу ўзгаришлар гемоглобин A_{1c} (HbA_{1c}) даражасининг пасайишига ва оч қоринга ва овқатдан кейин глюкоза концентрациясининг пасайишига олиб келади. Ситаглиптиннинг глюкозага боғлиқ таъсир қилиш механизми сульфонилмочевинадан фарқ қилади, улар глюкоза даражаси паст бўлса ҳам инсулин секрециясини оширади ва 2-тип диабетли пациентларда ва соғлом иштирокчиларда гипогликемия ривожланишига олиб келиши мумкин. Ситаглиптин ўзи билан DPP-4 ферментининг кучли ва юқори селектив ингибиторини ифода этади, у терапевтик концентрацияларда бир-бирига яқин бўлган DPP-8 ёки DPP-9 ферментларини ингибиция қилмайди.

Соғлом иштирокчиларда ўтказилган икки кунлик тадқиқотда ситаглиптин монотерапияси фаол GLP-1 концентрациясини оширган, шу ўринда метформин монотерапияси эса фаол ва умумий GLP-1 концентрациясини шунга ўхшаш даражада оширган. Ситаглиптин ва метформинни биргаликда қўллаш фаол GLP-1 концентрациясига қўшимча таъсир кўрсатган. Ситаглиптинни қабул қилиш, аммо метформин эмас, фаол GIP концентрациясининг ошишига олиб келган.

Клиник самарадорлиги ва хавфсизлиги

Умуман олганда, ситаглиптинни монотерапия сифатида ёки 2-тип қандли диабетли катта ёш пациентларда мажмуавий терапиянинг бир қисми сифатида қўллаш гликемик назоратни яхшилашга ёрдам берган (1-жадвалга қаранг).

Ситаглиптин монотерапиясининг самарадорлиги ва хавфсизлигини баҳолаш учун иккита тадқиқот ўтказилган. 18 ва 24 ҳафталик иккита тадқиқотда ситаглиптин билан қунига 1 марта 100 мг дозада монотерапия сифатида даволаш плацебо билан солиштирганда HbA_{1c}, оч қоринга қон плазмасида глюкоза ва овқатдан кейин қабул қилинганда 2 соат ўтиб қон плазмасида глюкоза даражаларининг статистик жиҳатдан сезиларли яхшилаган. Бета-хужайра функциясининг суррогат маркерлари, шу жумладан НОМА-β (гомеостаз-β моделини баҳолаш), олдинсулин ва инсулин нисбати ва тез-тез намуна олиш билан озик-овқатга чидамлилиқ тести натижалари бўйича бета-хужайра реактивлиги кўрсаткичларининг яхшиланиши кузатилган. Ситаглиптин билан даволанган пациентларда гипогликемия ривожланишининг кузатилган даражаси плацебо билан даволанган пациентларга ўхшаш эди. Иккала тадқиқотда ҳам ситаглиптинни қўллашда тана вазнининг бошланғич даражадан ошиши кузатилмаган (шу ўринда плацебо билан даволанган пациентларда тана вазнининг озгина пасайиши кузатилган).

Ситаглиптинни қунига 1 марта 100 мг дозада қўшимча терапия сифатида қўллаш бўйича 24 ҳафталик иккита тадқиқотда (метформин билан биргаликда битта тадқиқот ва пиоглитазон билан биргаликда битта тадқиқот) плацебо билан солиштирганда гликемик параметрларда статистик жиҳатдан сезиларли яхшиланиш кузатилган. Тана вазнининг бошланғич даражасига нисбатан ўзгариши ситаглиптин ёки плацебо билан даволанган пациентларда ўхшаш бўлган. Ушбу тадқиқотларда ситаглиптин ёки плацебо билан даволанган беморларда гипогликемия ривожланишининг ўхшаш кўрсаткичлари кузатилган.

Ситаглиптинни (қунига 1 марта 100 мг дозада) глимепирид ёки глимепирид билан биргаликда метформин билан қўллаш самарадорлиги ва хавфсизлигини баҳолаш учун 24 ҳафталик плацебо назорат қилинадиган тадқиқот ишлаб чиқилган. Глимепирид ёки глимепирид метформин терапиясига ситаглиптин қўшилиши гликемик параметрларда статистик жиҳатдан сезиларли яхшиланишни таъминлаган. Ситаглиптин билан даволанган пациентларда плацебо билан даволанган пациентларга нисбатан тана вазнининг ўртача ўсиши кузатилган.

Ситаглиптинни (кунига 1 марта 100 мг) пиоглитазон ва метформин билан биргаликда қўллаш самарадорлиги ва хавфсизлигини баҳолаш учун 26 ҳафталик плацебо назорат қилинадиган тадқиқот ишлаб чиқилган. Пиоглитазон ва метформин терапиясига ситаглиптинни қўшиш гликемик параметрларнинг статистик жиҳатдан сезиларли яхшиланишига олиб келган. Тана вазнининг бошланғич даражасига нисбатан ўзгариши ситаглиптин ёки плацебо билан даволанган пациентларда ўхшаш бўлган. Ситаглиптин ёки плацебо билан даволанган пациентларда гипогликемия даражаси ҳам ўхшаш бўлган.

Ситаглиптинни (кунига 1 марта 100 мг) инсулин (камида 10 ҳафта давомида барқарор дозада) ва метформин (камида 1500 мг) билан биргаликда ёки усиз қўллаш самарадорлиги ва хавфсизлигини баҳолаш учун 24 ҳафталик плацебо назорат қилинадиган тадқиқот ишлаб чиқилган. Олдиндан аралаштирилган инсулин билан даволанган беморларда ўртача суткалик доза кунига 70,9 бирликни ташкил этган. Аралашмаган инсулин билан даволанган беморларда (оралик/узок муддатли таъсир билан) ўртача суткалик доза кунига 44,3 бирликни ташкил этган. Инсулин терапиясига ситаглиптин қўшилиши гликемик параметрларда статистик жиҳатдан сезиларли яхшиланишни таъминлаган. Тана вазнининг бошланғич даражадан сезиларли ўзгариши иккала гуруҳда ҳам кузатилмаган.

Дастлабки терапиянинг 24 ҳафталик плацебо назорат қилинадиган фактор тадқиқотида ситаглиптинни метформин билан биргаликда қўллаш (кунига икки марта 500 мг ёки 1000 мг дозада) монотерапия билан солиштирганда гликемик параметрларда статистик жиҳатдан сезиларли яхшиланишни таъминлаган. Ситаглиптин/метформин мажмуасини қўллашда тана вазнининг пасайиши метформинни монотерапияда ёки плацебони қўллашда кузатилганига ўхшаш бўлган; фақат ситаглиптин билан даволанган пациентларда бошланғич даражага караганда ҳеч қандай ўзгариш кузатилмаган. Гипогликемия ривожланиши тезлиги барча даволаш гуруҳларида ўхшаш бўлган.

1-жадвал. Монотерапия ва мажмуавий терапия бўйича плацебо назорат қилинадиган тадқиқотларда HbA_{1c}-ни аниқлаш натижалари*

Тадқиқот	Бошланғич даражадаги ўртача HbA _{1c} қиймати (%)	HbA _{1c} даражасининг бошланғич даражасига нисбатан ўртача ўзгариши (%) [†]	Плацебо тузатилиши билан HbA _{1c} даражасининг ўртача ўзгариши (%) [†] (95% ИО)
Монотерапия тадқиқотлари			
Ситаглиптин, 100 мг, кунига 1 марта [§] (N = 193)	8,0	-0,5	-0,6 [‡] (-0,8, -0,4)
Ситаглиптин, 100 мг, кунига 1 марта (N = 229)	8,0	-0,6	-0,8 [‡] (-1,0, -0,6)
Мажмуавий даволаш тадқиқотлари			
Ситаглиптин, 100 мг, кунига 1 марта, метформин терапиясига қўшимча сифатида (N = 453)	8,0	-0,7	-0,7 [‡] (-0,8, -0,5)
Ситаглиптин, 100 мг, кунига 1 марта, пиоглитазон терапиясига қўшимча сифатида (N = 163)	8,1	-0,9	-0,7 [‡] (-0,9, -0,5)

Ситаглиптин, 100 мг, кунига 1 марта, глимеиприд терапиясига кўшимча сифатида (N = 102)	8,4	-0,3	-0,6 [‡] (-0,8, -0,3)
Ситаглиптин, 100 мг, кунига 1 марта, глимеиприд ва метформин терапиясига кўшимча сифатида (N = 115)	8,3	-0,6	-0,9 [‡] (-1,1, -0,7)
Ситаглиптин, 100 мг, кунига 1 марта, пиоглитазон ва метформин терапиясига кўшимча сифатида (N = 152)	8,8	-1,2	-0,7 [‡] (-1,0, -0,5)
Бошланғич терапия (кунига икки марта) : Ситаглиптин 50 мг + Метформин 500 мг (N = 183)	8,8	-1,4	-1,6 [‡] (-1,8, -1,3)
Бошланғич терапия (кунига икки марта) : Ситаглиптин 50 мг + Метформин 1000 мг (N = 178)	8,8	-1,9	-2,1 [‡] (-2,3, -1,8)
Ситаглиптин, 100 мг, кунига бир марта, инсулин терапиясига кўшимча сифатида (±метформин) (N = 305)	8,7	-0,6 [¶]	-0,6 ^{‡¶} (-0,7, -0,4)

* Даволанган барча пациентларнинг популяцияси (белгиланган аралашувга қараб маълумотларнинг таҳлили).

† Олдинги гипогликемик терапия ҳолати ва дастлабки қийматига тузатиш билан ўртача квадратик қиймат.

‡ $p < 0,001$ плацебо ёки плацебо билан мажмуавий қўллаш билан солиштирилганда.

§ HbA_{1c} (%) 18-ҳафтада.

|| HbA_{1c} (%) 24-ҳафтада.

HbA_{1c} (%) 26-ҳафтада.

¶ 1-ташрифда метформиндан қўлланиш (ха/йўқ), 1-ташрифда инсулиндан қўллаш (олдиндан аралаштирилган инсулин ёки аралашмаган инсулин [ўртача ёки узоқ давом этадиган таъсир муддати билан]) ва дастлабки қиймат учун тузатилган энг кичик квадратлар бўйича ҳисобланган ўртача қиймат. Даволаш гуруҳлари (метформин ва инсулинни қўллаш) ўртасида статистик жиҳатдан муҳим ўзаро таъсир кузатилмаган ($p > 0,10$).

24 ҳафталик фаол назорат қилинадиган (метформин бўйича) тадқиқот парҳез ва жисмоний машқлар пайтида гликемик назорат етарли бўлмаган ва гипергликемия терапиясини олмаган пациентларда (камида 4 ой давомида терапия) метформинга (N = 522) қараганда кунига бир марта 100 мг (N = 528) дозадаги ситаглиптиннинг самарадорлигини ва хавфсизлигини баҳолаш учун ишлаб чиқилган. Метформиннинг ўртача дозаси кунига тахминан 1900 мг ни ташкил этган. HbA_{1c} даражасининг ўртача 7,2% бошланғич қийматларига нисбатан пасайиши ситаглиптинни қўллашда -0,43% ва метформинни қўллашда -0,57% ни ташкил этган (протокол бўйича таҳлил). Ситаглиптин билан даволанган пациентларда препаратни қўллаш билан боғлиқ деб ҳисобланган меъда-ичак

йўли томонидан нохуш реакцияларнинг умумий ривожланиш даражаси метформин билан даволанган 12,6% пациентларга қараганда 2,7% ни ташкил этган. Гипогликемия ривожланиш тезлиги даволаш гуруҳлари ўртасида статистик жиҳатдан сезиларли даражада фарқ қилмаган (ситаглиптин - 1,3%; метформин - 1,9%). Тана вазни иккала гуруҳда ҳам бошланғич даражага нисбатан пасайган (ситаглиптин: -0,6 кг; метформин: -1,9 кг).

Метформин монотерапиясида гликемик назорати етарли бўлмаган пациентларда ситаглиптинни кунига 1 марта 100 мг ёки глипизидни (сульфонилмочевина) қўшиш самарадорлиги ва хавфсизлигини таққослашга қаратилган тадқиқотда ситаглиптин HbA_{1c} даражасининг пасайиши бўйича глипизидга ўхшаш бўлган. Таққослаш гуруҳида ишлатиладиган глипизиднинг ўртача дозаси кунига 10 мг ни ташкил этган, шу ўринда пациентларнинг тахминан 40% бутун тадқиқот давомида ≤ 5 мг/кун дозада глипизидни қабул қилишган. Бироқ, ситаглиптинни қўллаш гуруҳида глипизидни қўллаш гуруҳига қараганда самарадорлиги етарли эмаслиги сабабли кўпроқ пациентлар даволанишни тўхтатган. Ситаглиптин билан даволанган пациентларда глипизид билан даволанган пациентларга қараганда (+1,1 кг га нисбатан -1,5 кг) тана вазнининг бошланғич даражасига нисбатан статистик жиҳатдан сезиларли даражада пасайиши кузатилган. Ушбу тадқиқотда инсулин синтези ва ажралиб чиқиш самарадорлигининг маркери бўлган олдинсулин ва инсулин нисбати ситаглиптинни қўллашда яхшиланган ва глипизид билан даволашда ёмонлашган. Ситаглиптинни қўллаш гуруҳида гипогликемия ривожланиш даражаси (4,9%) глипизидни қўллаш гуруҳига (32,0%) нисбатан анча паст бўлган.

Инсулин ўрнини босиш самарадорлигини ва ситаглиптинни (кунига 1 марта 100 мг) инсулин гларгин ва метформин билан биргаликда ёки инсулин терапиясини кучайтириш пайтида (камида 1500 мг) қўллаш хавфсизлигини баҳолаш учун 660 пациент иштирокида 24 ҳафталик плацебо назорат қилинадиган тадқиқот ишлаб чиқилган. Бошланғич даражада HbA_{1c} қиймати 8,74% ни ташкил этган ва инсулиннинг бошланғич дозаси кунига 37 ХБ ни ташкил этган. Оч қоринга капилляр қондаги глюкоза даражаси асосида инсулин гларгин дозасини титрлаш зарурлиги тўғрисида пациентларга кўрсатма берилган. 24-ҳафтада ситаглиптин билан даволанган пациентларда инсулин кунлик дозасининг ошиши кунига 19 ХБ ни ва плацебо билан даволанган пациентларда кунига 24 ХБ ни ташкил этган. Ситаглиптинни инсулин билан биргаликда (метформин билан ёки усиз) қабул қилган пациентларда HbA_{1c} даражаси инсулин билан биргаликда (метформин билан ёки усиз) HbA_{1c} даражаси 0,87% га пасайган плацебо қабул қилган пациентларга қараганда 1,31% га пасайган, бу -0,45% фарқга тўғри келган (95% ИО: -0,60, -0,29). Ситаглиптинни инсулин билан биргаликда қабул қилган пациентларда (метформин билан ёки усиз) гипогликемия ривожланиши тезлиги 25,2% ни ва инсулин билан биргаликда плацебо қабул қилган пациентларда (метформин билан ёки усиз) 36,8% ни ташкил этган. Фарқ, асосан, 3 ёки ундан ортиқ гипогликемия эпизодлари кузатилган плацебони қўллаш гуруҳидаги пациентларнинг юқори улуши билан боғлиқ бўлган (19,1% га нисбатан 9,4%). Оғир гипогликемия ривожланиши тезлигида фарқлар кузатилмаган.

Ўртача ва оғир даражада буйрак функцияси бузилган пациентларда ситаглиптинни кунига 1 марта 25 ёки 50 мг дозада ва глипизидни кунига 2,5–20 мг дозада қўллаш билан солиштириш бўйича тадқиқот ўтказилган. Ушбу тадқиқотда сурункали буйрак етишмовчилиги бўлган 423 пациент иштирок этган (коптокчалар фильтрациясининг ҳисобланган тезлиги: < 50 мл/мин). 54 ҳафтадан сўнг, HbA_{1c} даражасининг дастлабки даражага нисбатан ўртача пасайиши ситаглиптинни қўллашда -0,76% ни ва глипизидни қўллашда -0,64% ни ташкил этган (протокол бўйича таҳлил). Ушбу тадқиқотда ситаглиптинни кунига 1 марта 25 ёки 50 мг дозада қўллашнинг самарадорлик ва хавфсизлик профили буйрак функцияси нормал бўлган пациентларда монотерапиянинг бошқа тадқиқотларида кузатилганига ўхшаш бўлган. Ситаглиптинни қўллаш гуруҳида гипогликемия ривожланиш даражаси (6,2%) глипизидни қўллаш гуруҳига (17,0%) нисбатан анча паст бўлган. Тана вазнининг дастлабки даражасига қараганда ўзгаришига нисбатан

гурухлар ўртасида статистик жиҳатдан сезиларли фарқ ҳам кузатилган (ситаглиптин: -0,6 кг; глипизид: +1,2 кг).

Ситаглиптинни кунига 1 марта 25 мг ва глипизидни кунига 2,5–20 мг дозада қабул қилиш таққослаган яна бир тадқиқот диализда бўлган терминал сурункали буйрак етишмовчилиги билан оғриган 129 пациентда ўтказилган. 54 ҳафтадан сўнг, HbA_{1c} нинг бошланғич даражасига нисбатан ўртача пасайиши ситаглиптинни қўллашда -0,72% ни ва глипизидни қўллашда -0,87% ни ташкил этган. Ушбу тадқиқотда ситаглиптинни кунига 1 марта 25 мг дозада қўллашнинг самарадорлик ва хавфсизлик профили буйрак функцияси нормал бўлган пациентларда монотерапиянинг бошқа тадқиқотларида кузатилганига ўхшаш бўлган. Гипогликемия ривожланиш тезлиги даволаш гуруҳлари ўртасида статистик жиҳатдан сезиларли даражада фарқ қилмаган (ситаглиптин - 6,3%; метформин - 10,8%).

2-тип қандли диабет ва сурункали буйрак етишмовчилиги (креатинин клиренси: < 50 мл/мин) бўлган 91 нафар пациентда ўтказилган яна бир тадқиқотда кунига бир марта 25 ёки 50 мг дозада ситаглиптин терапиясининг хавфсизлиги ва кўтара олинishi плацебони қўллашдаги шундайлар билан ўхшаш бўлган. Бундан ташқари, 12 ҳафтадан сўнг, HbA_{1c} (ситаглиптин: -0,59%; плацебо: -0,18%) ва қон плазмасидаги глюкозанинг (ситаглиптин: -25,5 мг/уз; плацебо: -3,0 мг/уз) ўртача пасайиши, одатда, буйрак функцияси нормал бўлган пациентларда ўтказилган монотерапиянинг бошқа тадқиқотларига ўхшаш бўлган ("Фармакокинетикаси" бўлимига қаранг).

TECOS тадқиқоти ўзи билан HbA_{1c} даражасини ва юрак-қон томир хавф омилларини назорат қилишнинг минтакавий стандартларига йўналтирилган стандарт терапияга қўшимча равишда ситаглиптинни (7332) 100 мг/кун дозада (ёки агар дастлабки ҳисобланган КФТ ≥ 30 ва <50 мл/мин/1,73 м² кун бўлса, 50 мг/кун) ёки плацебо (7339) олган, юрак-қон томир касалликлари аниқланган, HbA_{1c} даражаси $\geq 6,5$ дан 8,0% гача бўлган популяциядаги 14 671 пациент иштирокида рандомизация қилинган тадқиқотни ифода этган. Ҳисобланган КФТ < 30 мл/мин/1,73 м² бўлган пациентлар тадқиқотга киритилмаган. Тадқиқот популяцияси 75 ва ундан катта ёшдаги 2004 пациентни ва буйрак функцияси бузилган 3324 пациентни ўз ичига олган (ҳисобланган КФТ: <60 мл/мин/1,73 м²).

Тадқиқот чоғида ситаглиптин ва плацебо гуруҳлари ўртасидаги HbA_{1c} даражасидаги умумий ҳисобланган ўртача фарқ (SD) 0,29% (0,01), 95% ИО: (-0,32, -0,27); $p < 0,001$ ни ташкил этган.

Юрак-қон томир тизимига нисбатан баҳолашнинг асосий якуний мезони юрак-қон томир асоратлари, ўлимга олиб келмайдиган миокард инфаркти, ўлимга олиб келмайдиган инсульт ёки бекарор стенокардия юзасидан касалхонага ётқизишдан ўлимнинг биринчи ҳолатини ўз ичига олган мажмуавий якуний баҳолаш мезони бўлган. Юрак-қон томир тизимига нисбатан иккинчи даражали якуний баҳолаш мезонлари сифатида юрак-қон томир касалликлари, ўлимга олиб келмайдиган миокард инфаркти ёки ўлимга олиб келмайдиган инсультдан ўлимнинг биринчи ҳолати, бирламчи мажмуаланган якуний баҳолаш мезонининг алоҳида таркибий қисмларининг биринчи ҳолати, барча сабабларга кўра ўлим ва димланган юрак етишмовчилиги юзасидан касалхонага ётқизиш кўриб чиқилган.

Ўртача 3 йиллик кузатувдан сўнг, ситаглиптинни анъанавий даволаш билан биргаликда қўллаш 2-тип қандли диабет билан оғриган пациентларда ситаглиптинни қўлламасдан анъанавий даволаш билан солиштирганда юрак-қон томир тизимининг жиддий нохуш ҳодисалари ёки юрак етишмовчилиги юзасидан касалхонага ётқизиш хавфини оширмаган (2-жадвал).

2-жадвал. Мажмуавий юрак-қон томир натижалари ва асосий иккиламчи натижаларнинг тез-тезлиги

	Ситаглиптин, 100 мг		Плацебо		Хавфлар нисбати (95% ИО)	p [†] қиймат и
	Н (%)	Ривожлан иш тез- тезлиги (100 пациент- йилига)*	Н (%)	Ривожлан иш тез- тезлиги (100 пациент- йилига)*		
Тадқиқотга киритилган барча беморларнинг популяциясидаги таҳлил						
Пациентлар сони	7332		7339			
Баҳолашнинг бирламчи якуний мезони (юрак-қон томир касалликларидан ўлим, ўлимга олиб келмайдиган миокард инфаркти, ўлимга олиб келмайдиган инсульт ёки ностабил стенокардия юзасидан касалхонага ётқизиш)	839 (11,4)	4.1	851 (11,6)	4.2	0,98 (0,89– 1,08)	< 0,001
Баҳолашнинг иккиламчи якуний мезони (юрак-қон томир касалликларидан ўлим, ўлимга олиб келмайдиган миокард инфаркти ёки ўлимга олиб келмайдиган инсульт)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89– 1,10)	< 0,001
Қўшимча якунлар						
Юрак-қон томир касалликларидан ўлим	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89– 1,19)	0,711
Миокард инфарктининг барча ҳолатлари (ўлимга олиб келадиган ва ўлимга олиб	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81– 1,11)	0,487

келмайдиган якунлар)						
Инсультнинг барча ҳолатлари (ўлимга олиб келадиган ва ўлимга олиб келмайдиган якунлар)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79– 1,19)	0,760
Ностабил стенокардия юзасидан касалхонага ётқизиш	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70– 1,16)	0,419
Ҳар қандай сабабдан ўлим	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90– 1,14)	0,875
Юрак етишмовчилиги юзасидан касалхонага ётқизиш [†]	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83– 1,20)	0,983

* 100 пациент йилига ривожланиш тез-тезлиги $100 \times (\text{кейинги кузатув йилларининг умумий сонига мос келадиган қўллаш даврида} \geq 1 \text{ ходиса бўлган пациентларнинг умумий сони})$ деб ҳисобланган.

[†] Коксинг регрессия моделига асосланган, минтақа бўйича стратификация билан. Мажмуавий якуний баҳолаш мезонларини баҳолашда p қийматлари 1,3 дан кам бўлган хавф нисбатларини тасдиқлашга қаратилган кам бўлмаган самарадорлик мезонига мос келади. Бошқа барча якуний баҳолаш мезонлари учун p қийматлари хавф жадаллигидаги фарқлар мезонига мос келади.

[‡] Юрак етишмовчилиги юзасидан касалхонага ётқизиш ҳолатларининг тез-тезлигини таҳлил қилиш дастлабки босқичда анамнезда юрак етишмовчилиги мавжудлигини ҳисобга олган ҳолда тузатилган.

Болалар

Камида 12 ҳафта давомида гипергликемия терапиясини олмаган (HbA_{1c} даражаси 6,5% дан 10 % бўлган) ёки камида 12 ҳафта давомида барқарор инсулин дозасини олган (HbA_{1c} даражаси 7% дан 10% гача бўлган), 2-тип қандли диабети бўлган болаларда кунига бир марта 100 мг дозада ситаглиптинни қўллашнинг самарадорлиги ва хавфсизлигини баҳолаш учун 54 ҳафталик икки томонлама яширин тадқиқот ўтказилган. Пациентлар 20 ҳафта давомида ситаглиптинни кунига 1 марта 100 мг дозада ёки плацебо олиш учун рандомизация қилинган.

Бошланғич даражадаги ўртача HbA_{1c} қиймати 7,5% ни ташкил этган. 100 мг ситаглиптин билан даволаш 20 ҳафтадан сўнг HbA_{1c} даражасининг статистик жиҳатдан сезиларли даражада пасайишига олиб келмаган. Ситаглиптин ($N=95$) билан даволанган пациентларда HbA_{1c} даражасининг пасайиши плацебо ($N=95$) билан даволанган пациентлардаги 0,2% га нисбатан 0,0% ни ташкил этган, фарқи -0,2% ни ташкил этган (95% ИО: -0,7, 0,3). "Қўллаш усули ва дозалари" бўлимига қаранг

Фармакокинетикаси

Сўрилиши

Соғлом иштирокчилар томонидан 100 мг дозада қабул қилингандан сўнг, ситаглиптин тез сўрилган, қонда ситаглиптиннинг энг юқори концентрацияси (T_{max} медианаси) препаратни қабул қилгандан 1-4 соат ўтгач кузатишган, қондаги ситаглиптиннинг ўртача AUC қиймати 8,52 мкмол/л·с, C_{max} эса 950 нмол/л ни ташкил қилган. Ситаглиптиннинг мутлақ

биокираолиши тахминан 87% ни ташкил қилади. Ситаглиптинни ёгга бой озиқ-овқат билан биргаликда қўллаш фармакокинетикага таъсир қилмаганлиги сабабли, Асиглия® препаратини овқатланишдан қатъий назар қабул қилиш мумкин.

Қон плазмасидаги ситаглиптиннинг AUC қийматлари дозага пропорционал равишда ошган. Дозага пропорционаллиги C_{max} ва $C_{24 \text{ соат}}$ қийматларига нисбатан аниқланмаган (C_{max} дозага мутаносиб равишда ошган, $C_{24 \text{ соат}}$ эса дозага пропорционал равишда камайган).

Таксимланиши

Соғлом иштирокчига 100 мг дозада ситаглиптин бир маротаба томир ичига юборилгандан кейин мувозанат ҳолатида таксимланишининг ўртача ҳажми тахминан 198 литрни ташкил қилган. Плазма оксиллари билан тескари боғланган ситаглиптиннинг улуши паст (38%).

Биотрансформацияси

Ситаглиптин асосан сийдик билан ўзгармаган ҳолда чиқарилади, метаболизм эса чиқарилишининг иккинчи даражали усули ҳисобланади. Ситаглиптиннинг тахминан 79% сийдик билан ўзгармаган ҳолда чиқарилади.

Ситаглиптиннинг [^{14}C] дозаси ичга қабул қилгандан сўнг, радиоактив модданинг тахминан 16% ситаглиптин метаболитлари кўринишида чиқарилган. Олтита метаболит из миқдорида топилган ва қон плазмасидаги DPP-4 га нисбатан ситаглиптиннинг ингибиция қилувчи фаоллигига таъсир қилмаслиги кутилмоқда. *In vitro* шароитида тадқиқот натижалари шуни кўрсатадики, ситаглиптиннинг чекланган метаболизми учун масъул бўлган асосий фермент CYP3A4 ва CYP2C8 бўлган.

In vitro шароитида тадқиқот маълумотлари ситаглиптин CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 ва 2B6 изоферментларининг ингибитори ва CYP3A4 ва CYP1A2 изоферментларининг индуктори эмаслигидан далолат беради.

Чиқарилиши

Соғлом иштирокчилар томонидан [^{14}C] ситаглиптин ичга қабул қилгандан сўнг, қабул қилинган радиоактивликнинг тахминан 100% препаратни қабул қилгандан кейин бир ҳафта ичида ахлат (13%) ёки сийдик (87%) билан чиқарилган. Ситаглиптинни 100 мг дозада ичга қабул қилгандан кейин $t_{1/2}$ нинг туюлган даври тахминан 12,4 соатни ташкил этган. Кўп маротаба қўллашда ситаглиптин минимал миқдорда тўпланади. Буйрак клиренси тахминан 350 мл/мин ни ташкил этган.

Ситаглиптиннинг чиқарилиши асосан буйраклар орқали содир бўлади ва фаол найча секрециясини ўз ичига олади. Ситаглиптин - бу ситаглиптинни буйраклар орқали чиқаришда иштирок этиши мумкин бўлган одам органик анион-3 (hOAT-3) транспортерининг субстрати ҳисобланади. Ситаглиптинни ташиш учун hOAT-3 нинг клиник аҳамияти аниқланмаган. Ситаглиптин, шунингдек, буйраклар томонидан ситаглиптинни чиқаришда иштирок этиши мумкин бўлган р-гликопротеин субстрати ҳисобланади. Бироқ, р-гликопротеин ингибитори бўлган циклоспорин ситаглиптиннинг буйрак клиренсига таъсир кўрсатмаган. Ситаглиптин OCT2, OAT1 ёки PEPT1/2 транспортерлари учун субстрат ҳисобланмайди. *In vitro* шароитида ситаглиптин қон плазмасида терапевтик аҳамиятга эга концентрацияларда OAT3 ($IC_{50} = 160 \text{ мкМ}$) ёки р-гликопротеин (250 мкМ гача) орқали узатишни ингибиция қилмаган. Клиник тадқиқотнинг маълумотларига кўра, ситаглиптин қон плазмасидаги диоксин концентрациясига озгина таъсир кўрсатган, бу ситаглиптин р-гликопротеиннинг кучсиз ингибитори бўлиши мумкинлигини кўрсатади.

Пациентларнинг хусусиятлари

Ситаглиптиннинг фармакокинетикаси одатда соғлом иштирокчилар ва 2-тип қандли диабет билан оғриган пациентларда ўхшаш бўлган.

Буйрак функцияси бузилиши бўлган пациентлар

Назорат гуруҳидаги соғлом кўнгиллиларига нисбатан турли даражадаги сурункали буйрак етишмовчилиги бўлган пациентларда камайтирилган дозада (50 мг) ситаглиптиннинг фармакокинетикасини баҳолаш учун очик бир дозали тадқиқот ўтказилган. Тадқиқотга буйрак функциясининг бузилиши енгил, ўртача ва оғир бўлган пациентлар, шунингдек,

гемодиализдаги сурункали буйрак етишмовчилиги бўлган пациентлар киритилган. Бундан ташқари, 2-тип қандли диабети ва буйрак етишмовчилигининг енгил, ўртача ёки оғир даражаси (шу жумладан терминал сурункали буйрак етишмовчилиги) бўлган пациентларда буйрак функцияси бузилишининг ситаглиптин фармакокинетикасига таъсири популяциядаги фармакокинетикани таҳлил қилиш орқали баҳоланган.

Соғлом иштирокчилар билан солиштирганда, буйрак функциясининг бузилиши енгил бўлган пациентларда ($\text{КФТ} \geq 60$ дан < 90 мл/мин гача) ва буйрак функциясининг бузилиши ўртача бўлган пациентларда ($\text{КФТ} \geq 45$ дан < 60 мл/мин гача) қон плазмасида ситаглиптиннинг АУС қиймати тегишли равишда тахминан 1,2 ва 1,6 бараварга ошган. Ушбу қийматнинг ошиши клиник аҳамиятга эга эмаслиги сабабли, бундай пациентларда дозага тузатиш киритиш талаб қилинмайди.

Қон плазмасида ситаглиптиннинг АУС қийматлари буйрак функциясининг бузилиши ўртача бўлган пациентларда ($\text{КФТ} \geq 30$ дан < 45 мл/мин гача) тахминан 2 бараварга ва оғир буйрак етишмовчилиги бўлган пациентларда ($\text{КФТ} < 30$ мл/мин), шу жумладан гемодиализдаги терминал сурункали буйрак етишмовчилиги бўлган пациентларда тахминан 4 бараварга ошган. Гемодиализда ситаглиптин ўртача даражада чиқиб кетган (препаратни қабул қилганидан кейин 4-соатдан бошлаб 3-4 соатлик гемодиализ сеансида 13,5%). Қон плазмасида ситаглиптиннинг буйрак функцияси нормал бўлган пациентларга ўхшаш концентрациясига эришиш учун $\text{КФТ} < 45$ мл/мин бўлган пациентларда паст дозалар тавсия этилади ("Қўллаш усули ва дозалари" бўлимига қаранг).

Жигар функцияси бузилиши бўлган пациентлар

Жигар функциясининг бузилиши енгил ва ўртача даражада бўлган пациентларда (Чайлд-Пью шкаласи бўйича ≤ 9 балл) Асиглия® препаратининг дозасини сошлаш талаб қилинмайди. Оғир жигар етишмовчилиги бўлган пациентларда препаратни қўллашнинг клиник натижалари йўқ (Чайлд-Пью шкаласи бўйича > 9 балл). Бироқ, ситаглиптин асосан буйраклар томонидан чиқарилганлиги сабабли, жигар функциясининг оғир бузилиши ситаглиптиннинг фармакокинетикасига таъсир қилмаслиги керак.

Кекса ёш пациентлар

Ёшга қараб дозага тузатиш киритиш талаб қилинмайди. I ва II фазалар тадқиқотларининг маълумотлари бўйича популяцияда фармакокинетик таҳлил асосида ёш ситаглиптиннинг фармакокинетикасига клиник жиҳатдан муҳим таъсир кўрсатмаган. Кекса ёшдаги иштирокчиларда (65 ёшдан 80 ёшгача) ситаглиптиннинг қон плазмасидаги концентрацияси ёш иштирокчиларга қараганда тахминан 19% юқори бўлган.

Болалар

Ситаглиптиннинг фармакокинетикаси (50 мг, 100 мг ёки 200 мг бир марталик доза) 2-тип қандли диабетга чалинган болаларда (10 ёшдан 17 ёшгача) текширилган. Ушбу популяцияда АУС дозасига тузатиш киритилган қон плазмасидаги ситаглиптин 100 мг дозада қўлланилган 2-тип қандли диабет билан оғриган катта пациентларниқидан тахминан 18% паст бўлган. 50 мг ва 100 мг дозалар ўртасидаги ФК/ФД параметрларининг қатъий ўзаро боғлиқлигини ҳисобга олган ҳолда, бу фарқ катта беморларига қараганда клиник аҳамиятга эга эмас. 10 ёшгача бўлган болаларда ситаглиптинни қўллаш бўйича ҳеч қандай тадқиқотлар ўтказилмаган.

Пациентларнинг бошқа хусусиятлари

Жинси, ирки ёки тана вазни индексига (ТВИ) қараб дозага тузатиш киритиш талаб этилмайди. I ва II фазаларни ўрганиш бўйича популяциядаги фармакокинетик таҳлил ва фармакокинетик таҳлилдан олинган фармакокинетик маълумотларнинг мажмуавий таҳлиliga асосланиб, бу хусусиятлар ситаглиптин фармакокинетикасига клиник жиҳатдан аҳамиятли таъсир кўрсатмаган.

Қўлланилиши

2-тип қандли диабет билан оғриган катта пациентларда Асиглия® препарати глюкомик назоратни яхшилаш учун кўрсатилади.

Моноterapia сифатида:

- парҳез ва жисмоний машқлар ёрдамида тегишли назоратга эриша олмаган ва метформинни қўллаш мумкин бўлмаган ёки ўзлаштираолмаган пациентларда.

Қуйидагилар билан биргаликда ичга қабул қилиш учун икки компонентли терапия сифатида:

- метформин билан, парҳез ва жисмоний машқлар билан метформинни алоҳида қўллаш тегишли гликемик назоратни таъминламаса;
- сульфонилмочевина билан, парҳез ва жисмоний машқлар сульфонилмочевинанинг максимал ўзлаштираоладиган дозаси билан биргаликда тўғри гликемик назоратни таъминламаса ва қарши кўрсатмалар ёки ўзлаштираолмаслиги туфайли метформинни қўллаш мумкин бўлмаса;
- пролифераторлар пероксиси билан фаоллаштириладиган PPAR γ агонисти (яъни, тиазолидиндион) билан, PPAR γ агонистини қўллаш ўринли бўлганда, парҳез ва жисмоний машқлар эса PPAR γ агонисти билан биргаликда тегишли гликемик назоратни таъминламаса.

Қуйидагилар билан биргаликда ичга қабул қилиш учун уч компонентли терапия сифатида:

- сульфонилмочевина ва метформин билан икки компонентли терапия билан, парҳез ва жисмоний машқлар ушбу дори препаратларининг икки томонлама терапияси билан биргаликда тегишли гликемик назоратни таъминламаса;
- PPAR γ агонисти ва метформин билан, PPAR γ агонистини қўллаш мақсадга мувофиқ бўлганда, парҳез ва жисмоний машқлар эса ушбу дори препаратларининг икки томонлама терапияси билан биргаликда тегишли гликемик назоратни таъминламаса.

Асиглия® препарати инсулин терапиясига қўшимча сифатида ҳам кўрсатилади (метформин билан ёки метформинсиз), парҳез ва жисмоний машқлар барқарор инсулин дозаси билан биргаликда гликемик назоратни етарли даражада таъминламаса қўлланилади.

Қўллаш усули ва дозалари

Дозалар

Ситаглиптиннинг дозаси кунига бир марта 100 мг ни ташкил қилади. Метформин ва (ёки) PPAR γ агонисти билан биргаликда қўлланилганда, метформин ва (ёки) PPAR γ агонисти дозасини сақлаб қолиш, Асиглия® препаратини эса бир вақтда қўллаш лозим.

Асиглия® препаратини сульфонилмочевина препаратлари ёки инсулин билан мажмуада қўллашда гипогликемия ривожланиш хавфини камайтириш учун сульфонилмочевина ёки инсулиннинг паст дозасини қўллаш мумкин ("Махсус кўрсатмалар" бўлимига қаранг).

Агар Асиглия® препаратининг дозасини қабул қилиш ўтказиб юборилган бўлса, пациент уни эслаши биланоқ қабул қилиши лозим. Бир кунда икки барабар дозасини қабул қилмаслик керак.

Пациентларнинг алоҳида гуруҳи

Буйрак функцияси бузилиши бўлган пациентлар

Ситаглиптинни бошқа қандли диабетга қарши препарат билан биргаликда қўллаш кўриб чиқаётганда, буйрак функцияси бузилган пациентларда уни қўллаш шартларини текшириш лозим.

Буйрак функциясининг бузилиши енгил бўлган пациентларда (коптокчалар филтрациясининг тезлиги [КФТ] ≥ 60 дан < 90 мл/мин гача) дозани тузатиш киритиш талаб қилинмайди.

Буйрак функциясининг бузилиши ўрта даражали пациентларда (КФТ ≥ 45 дан < 60 мл/мин гача) дозани тузатиш киритиш талаб қилинмайди.

Буйрак функциясининг бузилиши ўрта даражали пациентларда (КФТ ≥ 30 дан < 45 мл/мин гача) ситаглиптин дозаси кунига бир марта 50 мг ни ташкил қилади.

Таблетканинг 50 мг дозаси бўлиш чизиғи бўйича тенг икки қисмга бўлиш йўли билан олинади.

Оғир буйрак етишмовчилиги ($K_{FT} \geq 15$ дан < 30 мл/мин гача) ёки терминал сурункали буйрак етишмовчилиги (ESRD) ($K_{FT} < 15$ мл/мин) бўлган пациентларда, шу жумладан гемодиализ ёки перитонеал диализга муҳтож пациентларда ситаглиптин дозаси кунига бир марта 25 мг ни ташкил қилади. Асиглия® плёнка қобик билан қопланган таблеткалар, ушбу доза учун мўлжалланмаган. Терапия диализ вақтидан қатъи назар қўлланилиши мумкин. Буйрак функциясига қараб дозани тузатиш киритиш қўлланилганлиги сабабли, буйрак функциясини Асиглия® билан даволанишни бошлашдан олдин ва ундан кейин вақти-вақти билан баҳолаш тавсия этилади.

Жигар функцияси бузилиши бўлган пациентлар

Жигар функциясининг бузилиши енгил ёки ўрта даражада бўлган пациентларда дозани тузатиш киритиш талаб қилинмайди. Ситаглиптинни қўллаш жигар функциясининг бузилиши оғир бўлган пациентларда ўрганилмаган, шунинг учун уни эҳтиёткорлик билан қўллаш лозим ("Фармакокинетикаси" бўлимига қаранг).

Бироқ, ситаглиптин асосан буйраклар томонидан чиқарилганлиги сабабли, жигар функциясининг оғир бузилиши ситаглиптиннинг фармакокинетикасига таъсир қилмаслиги керак.

Кекса ёш пациентлар

Ёшга қараб дозани тузатиш киритиш талаб қилинмайди.

Болалар

Ситаглиптин самарадорлиги етарли эмаслиги сабабли 10 ёшдан 17 ёшгача бўлган болалар ва ўсмирларда қўлланилмаслиги керак. Ҳозирги вақтда мавжуд бўлган маълумотлар "Ножўя таъсирлари", "Фармакологик хусусиятлари" ва "Фармакокинетикаси" бўлимларида таърифланган. Ситаглиптинни 10 ёшдан кичик бўлган болаларда қўллаш ўрганилмаган.

Қўллаш усули

Асиглия® препаратини овқатланишдан қатъий назар қабул қилиш мумкин.

Ножўя таъсирлари

Хавфсизлик профилининг қисқача мазмуни

Жиддий нохуш реакциялар, жумладан панкреатит ва юқори сезувчанлик реакциялари ҳақида хабар берилган. Сульфонилмочевина (4,7–13,8%) ва инсулин (9,6%) билан биргаликда қўллашда гипогликемия ривожланиши ҳақида хабар берилган ("Махсус кўрсатмалар" бўлимига қаранг).

Нохуш реакцияларнинг жадвалли рўйхати

Қуйида нохуш реакциялар (1-жадвал) тизим-аъзолар синфлари ва уларнинг ривожланиш тез-тезлиги бўйича санаб ўтилган. Тез-тезлиги қуйидагича аниқланади: жуда тез-тез ($\geq 1/10$), тез-тез ($\geq 1/100$ дан $\leq 1/10$ гача), тез-тез эмас ($\geq 1/1000$ дан $\leq 1/100$ гача), кам ҳолларда ($\geq 1/10\ 000$ дан $\leq 1/1000$ гача), жуда кам ҳолларда ($< 1/10\ 000$) ва номаълум (мавжуд маълумотлар асосида тез-тезлигини аниқлаб бўлмайди).

3-жадвал. Ситаглиптинни монотерапия сифатида қўллаш бўйича плацебо назорат қилинадиган ўтказилган клиник тадқиқотлар чоғида ва рўйхатдан ўтишдан кейинги кузатувда аниқланган нохуш реакцияларнинг ривожланиш тез-тезлиги

Нохуш реакция	Нохуш реакциянинг ривожланиш тез-тезлиги
Қон ва лимфа тизими томонидан бузилишлар	
Тромбоцитопения	Кам ҳолларда
Иммун тизими томонидан бузилишлар	
Юқори сезувчанлик реакциялари, шу жумладан анафилактик реакциялар* [†]	Тез-тезлиги аниқланмаган
Метаболизм ва овқатланишнинг бузилиши	

Гипогликемия [†]	Тез-тез
Нерв тизими томонидан бузилишлар	
Бош оғриғи	Тез-тез
Бош айланиши	Тез-тез эмас
Нафас олиш аъзолари, кўкрак қафаси ва кўкс оралиғи аъзолари томонидан бузилишлар	
Интерстициал ўпка касаллиги [*]	Тез-тезлиги аниқланмаган
Меъда-ичак йўллари томонидан бузилишлар	
Ич қотиш	Тез-тез эмас
Қусиш [*]	Тез-тезлиги аниқланмаган
Ўткир панкреатит ^{*,†,‡}	Тез-тезлиги аниқланмаган
Ўлимга олиб келадиган ва ўлимга олиб келмайдиган геморрагик ва некротик панкреатит ^{*,†}	Тез-тезлиги аниқланмаган
Тери ва тери ости тўқималари томонидан бузилишлар	
Қичишиш [*]	Тез-тез эмас
Ангиоэдема ^{*,†}	Тез-тезлиги аниқланмаган
Тошма ^{*,†}	Тез-тезлиги аниқланмаган
Эшакеми ^{*,†}	Тез-тезлиги аниқланмаган
Тери васкулити ^{*,†}	Тез-тезлиги аниқланмаган
Эксфолиатив тери касалликлари, жумладан Стивенса–Джонсона синдроми ^{*,†}	Тез-тезлиги аниқланмаган
Буллёз пемфигид [*]	Тез-тезлиги аниқланмаган
Таянч-ҳаракат ва бириктирувчи тўқималари томонидан бузилишлар	
Артралгия [*]	Тез-тезлиги аниқланмаган
Миалгия [*]	Тез-тезлиги аниқланмаган
Белда оғрик [*]	Тез-тезлиги аниқланмаган
Артропатия [*]	Тез-тезлиги аниқланмаган
Буйрак ва сийдик чиқариш йўллари томонидан бузилишлар	
Буйрак функциясининг бузилиши [*]	Тез-тезлиги аниқланмаган
Ўткир буйрак етишмовчилиги [*]	Тез-тезлиги аниқланмаган

^{*} Нохуш реакциялар рўйхатдан ўтгандан кейинги кузатув чоғида аниқланган.

[†] «Махсус кўрсатмалар» бўлимига қаранг.

[‡] Қуйида TECOS юрак-қон томир хавфсизлиги тадқиқотининг тавсифига қаранг.

Алоҳида нохуш реакцияларнинг таърифи

Препаратни қўллаш билан боғлиқ юқорида тавсифланган нохуш ҳодисалардан ташқари, препарат билан сабабий боғлиқлигидан қатъий назар, ситаглиптин билан даволанган пациентларнинг 5 фоизиди ва плацебо билан даволанган пациентлардан кўпроқ, юқори нафас йўллари инфекциялари ва назофарингит кўпроқ учраган. Ситаглиптин билан даволанган пациентларда тез-тез учрайдиган (аммо шу тарзда 5% даражага етмаган, аммо назорат гуруҳига караганда 0,5% юқори тез-тезликда пайдо бўлган) препаратни қўллаш билан боғлиқ бўлган сабабий боғлиқликдан қатъий назар, қайд этилган қўшимча нохуш ҳодисалар қаторига остеоартрит ва оёқ-қўл оғриғи кирган.

Ситаглиптинни монотерапия сифатида қўллаш бўйича тадқиқотларга қараганда ситаглиптинни бошқа диабетга қарши дори препаратлари билан биргаликда қўллаш бўйича тадқиқотларда баъзи нохуш реакциялар кўпроқ кузатилган. Уларга гипогликемия (кўпинча сульфонилмочевина ва метформиннинг мажмуасини қўллашда), грипп (кўпинча инсулин [метформин билан ёки усиз] қўлланилганда), кўнгил айланиши ва қайт қилиш (кўпинча метформин билан), метеоризм (кўпинча метформин ёки пиоглитазон билан), ич қотиш (кўпинча сульфонилмочевина ва метформиннинг мажмуасини қўллашда), периферик шиш (кўпинча пиоглитазон ёки пиоглитазон ва метформин мажмуасини қўллашда), уйқучанлик ва диарея (метформинни қўллашда тез-тез эмас) ва оғиз қуриши (инсулинни [метформин билан ёки усиз] қўллашда тез-тез эмас) кирган.

Болалар

10 ёшдан 17 ёшгача бўлган 2-тип қандли диабет билан оғриган болаларда ситаглиптинни қўллаш бўйича клиник тадқиқотларда исталмаган реакцияларнинг профили катта пациентлардаги билан солиштириладиган бўлган.

Юрак-қон томир тизими учун хавфсизлик бўйича TECOS тадқиқоти

Ситаглиптинни қўллашда юрак қон-томир натижаларини баҳолаш бўйича тадқиқот (TECOS) ситаглиптинни кунига 100 мг дозада қабул қилган 7332 нафар пациентни (ёки агар КФТ нинг дастлабки ҳисоб-китоби ≥ 30 ва < 50 мл/мин/1,73 м² ни ташкил қилганда, кунига 50 мг) ва дастлаб буюрилган терапия бўйича таҳлил қилинадиган пациентларнинг популяциясида плацебо олган 7339 нафар пациентни ўз ичига олган. Иккала даволаш усули ҳам HbA_{1c} ва юрак қон-томир касалликлари учун минтақавий хавф омиллари стандартларига қаратилган анъанавий даволанишга қўшилган. Ситаглиптин билан даволанган пациентларда жиддий нохуш ҳодисаларнинг умумий ривожланиш тез-тезлиги плацебо билан даволанган пациентлардагиларга ўхшаш бўлган.

Дастлабки даражада инсулин ва (ёки) сульфонилмочевина қабул қилган пациентлар орасида бошланғич даражадаги популяцияда ситаглиптин билан даволанган пациентларда оғир гипогликемия ривожланиш даражаси 2,7% ни ва плацебо билан даволанган пациентларда 2,5% ни ташкил этган; инсулин ва (ёки) сульфонилмочевинани қабул қилмаган пациентлар ўртасида оғир гипогликемия ривожланиши даражаси ситаглиптин билан даволанган пациентларда 1,0% ни ва плацебо билан даволанган пациентларда 0,7% ни ташкил этган. Мустақил эксперт қўмитаси қарори билан тасдиқланган панкреатит ҳодисаларининг ривожланиш даражаси ситаглиптин билан даволанган пациентларда 0,3% ни ва плацебо билан даволанган пациентларда 0,2% ни ташкил этган.

Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар

Фаол моддага ёки “Таркиби” бўлимида келтирилган ҳар қандай ёрдамчи моддаларга юқори сезувчанликда қўллаш мумкин эмас.

Дориларнинг ўзаро таъсири

Бошқа препаратларни ситаглиптин параметрларига таъсири

Қуйида тавсифланган клиник маълумотлар дори препаратларини биргаликда қўллашда клиник жиҳатдан муҳим ўзаро таъсирлар хавфи паст эканлигини кўрсатади.

In vitro шароитида тадқиқот натижалари шуни кўрсатадики, ситаглиптиннинг чекланган метаболизми учун масъул бўлган асосий фермент CYP3A4 ва CYP2C8 бўлган. Буйрак функцияси нормал бўлган пациентларда метаболизм, шу жумладан CYP3A4 орқали, ситаглиптин клиренсида фақат кичик роль ўйнайди. Оғир буйрак етишмовчилигида ёки терминал сурункали буйрак етишмовчилигида (ESRD) метаболизм ситаглиптинни чиқаришда муҳимроқ роль ўйнаши мумкин. Шу сабабли, кучли CYP3A4 ингибиторлари (масалан, кетоконазол, итраконазол, ритонавир, кларитромицин) оғир буйрак етишмовчилиги ёки терминал сурункали буйрак етишмовчилиги бўлган пациентларда ситаглиптиннинг фармакокинетикасини ўзгартириши мумкин. Буйрак функцияси

бузилганда кучли CYP3A4 ингибиторларининг таъсири клиник тадқиқотларда баҳоланмаган.

In vitro шароитида узатиш тадқиқотларининг натижалари ситаглиптин р-гликопротеин ва органик анион-3 (OAT3) ташувчиси учун субстрат эканлигини кўрсатади. *In vitro* шароитида тадқиқотларда ситаглиптиннинг OAT3 орқали узатилиши пробенецид томонидан ингибиция қилинган, аммо клиник жиҳатдан муҳим ўзаро таъсирлар хавфи паст деб ҳисобланади. OAT3 ингибиторларини бир вақтда қўллаш *in vivo* шароитида баҳоланмаган.

Метформин: метформинни кунига 2 марта 1000 мг дозада ва ситаглиптинни 50 мг дозада бир вақтда қўллаш 2-тип қандли диабет билан оғриган пациентларда ситаглиптиннинг фармакокинетикасига сезиларли таъсир кўрсатмаган.

Циклоспорин: кучли р-гликопротеин ингибитори ҳисобланган циклоспориннинг ситаглиптин фармакокинетикасига таъсирини баҳолаш учун тадқиқот ўтказилган. Ситаглиптиннинг бир марталик 100 мг дозасини перорал равишда ва циклоспориннинг бир марталик 600 мг дозасини перорал равишда қабул қилиш ситаглиптин AUC ва C_{max} қийматларининг тегишли тарзда 29% ва 68% га ошишига олиб келган. Ситаглиптин фармакокинетикасидаги бу ўзгаришлар клиник жиҳатдан аҳамиятли деб ҳисобланмаган. Ситаглиптиннинг буйраклар орқали клиренси сезиларли даражада ўзгармаган. Шунинг учун бошқа р-гликопротеин ингибиторлари билан аҳамиятли ўзаро таъсирларни кутмаслик лозим.

Ситаглиптин қўлланилишининг бошқа препаратлар параметрларига таъсири

Дигоксин: ситаглиптинни қўллаш қон плазмасидаги дигоксин концентрациясига аҳамиятсиз таъсир кўрсатган. 10 кун давомида кунига 100 мг дозада ситаглиптин билан бир вақтнинг ўзида 0,25 мг дигоксин қабул қилингандан сўнг, қон плазмасидаги дигоксиннинг AUC қиймати ўртача 11% га, плазмадаги дигоксиннинг C_{max} қиймати эса ўртача 18% га ошган. Дигоксин дозасини тузатиш киритиш талаб қилинмайди. Шунга қарамай, ситаглиптин ва дигоксинни бир вақтда қўллашда дигоксин токсик таъсирининг хавфига мойил бўлган пациентларда кузатушни амалга ошириш зарур.

In vitro шароитида тадқиқотининг маълумотлари ситаглиптин CYP450 изоферментларини ингибиция ва индукция қилмаслигидан далолат беради. Клиник тадқиқотларда ситаглиптин метформин, глибурид, симвастатин, росиглитазон, варфарин ёки перорал контрацептивларнинг фармакокинетикасига сезиларли таъсир кўрсатмаган, бу эса *in vivo* шароитида CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 ва органик катион транспортери (OCT) субстратлари билан ўзаро таъсир қилиш мойилигини пастлигидан далолат беради. Эҳтимол, ситаглиптин *in vivo* шароитида β-гликопротеиннинг кучсиз ингибитори каби таъсир қилади.

Махсус кўрсатмалар

Умумий

Асиглия® препарати 1-тип қандли диабет билан оғриган пациентларда ёки диабетик кетоацидозни даволаш учун қўлланилмаслиги керак.

Ўткир панкреатит

Дипептидилпептидаза-4 ингибиторларини қўллаш ўткир панкреатит хавфи билан боғлиқ. Пациентларга ўткир панкреатитнинг характерли симптоми ҳақида маълумот бериш керак: узок вақт давомида ўтиб кетмайдиган кучли қорин оғриғи. Ситаглиптинни қабул қилишни тўхтатгандан сўнг (тутиб турувчи терапия билан ёки усиз) панкреатитнинг ечими кузатилган, аммо некротик ёки геморрагик панкреатит ва (ёки) ўлимга олиб келадиган жуда кам ҳолатлар қайд этилган. Агар панкреатитга шубҳа бўлса, Асиглия® ва бошқа шубҳали дори воситаларини қабул қилишни тўхтатиш зарур. Ўткир панкреатит тасдиқланса, Асиглия® препаратини қўллаш қайта тикланмаслиги керак. Анамнезда панкреатити бўлган пациентларни даволашда эҳтиёткорликка риоя қилиш лозим.

Бошқа гипергликемияга қарши дори препаратлари билан биргаликда қўлланилганда гипогликемия

Ситаглиптинни монотерапия сифатида ва гипогликемияга олиб келмайдиган дори препаратлари (яъни метформин ва (ёки) PPAR γ агонисти) билан мажмуавий терапиянинг бир қисми сифатида қўллаш бўйича клиник тадқиқотларда ситаглиптинни қўллашда гипогликемиянинг ривожланиш даражаси плацебо қабул қилган пациентлардагига солиштириладиган бўлган. Ситаглиптинни инсулин ёки сульфонилмочевина билан биргаликда қўллашда гипогликемия кузатилган. Шунинг учун гипогликемия ривожланиш хавфини камайтириш учун сульфонилмочевина ёки инсулиннинг янада паст дозасини қўллаш имконини кўриб чиқиш мумкин ("Қўллаш усули ва дозалари" бўлимига қаранг).

Буйрак функцияси бузилиши бўлган пациентлар

Ситаглиптин буйраклар орқали чиқарилади. Қон плазмасида ситаглиптин концентрациясининг буйрак функцияси нормал бўлган пациентлардаги даражасига эришиш учун КФТ < 45 мл/мин бўлган пациентларда ва гемодиализ ёки перитонеал диализга мухтож бўлган терминал сурункали буйрак етишмовчилиги бўлган пациентларда паст дозаларни қўллаш тавсия этилади ("Қўллаш усули ва дозалари" ва "Фармакокинетикаси" бўлимларига қаранг).

Ситаглиптинни бошқа диабетга қарши препарат билан биргаликда қўллаш кўриб чиқаётганда, буйрак функцияси бузилган пациентларда уни қўллаш шартларини текшириш лозим.

Юқори сезувчанлик реакциялари

Ситаглиптин билан даволанган пациентларда юқори сезувчанликнинг жиддий реакциялари ҳақида рўйхатдан ўтишдан кейинги хабарлар олинган. Ушбу реакцияларга анафилаксия, ангионевротик шиши ва эксфолиатив тери касалликлари, шу жумладан Стивенс-Джонсон синдроми киради. Ушбу реакцияларнинг ривожланиши даволаниш бошланганидан кейинги дастлабки 3 ой ичида содир бўлган, шу ўринда айрим хабарлар биринчи дозани қабул қилгандан кейин пайдо бўлган. Агар юқори сезувчанлик реакциясига шубҳа бўлса, Асиглия® препаратини қўллашни тўхтатиш зарур. Ушбу ҳодисанинг бошқа потенциал сабабларини баҳолаш ва агар керак бўлса, қандли диабетни муқобил даволашни бошлаш лозим.

Буллёз пемфигоид

Дипептидилпептидаза-4 ингибиторларини, шу жумладан ситаглиптинни қабул қилган пациентларда буллёз пемфигоиднинг ривожланиши ҳақида рўйхатдан ўтгандан кейин хабарлар олинган. Буллёз пемфигоидга шубҳа туғилса, Асиглия® препаратини қўллашни тўхтатиш лозим.

Ёрдамчи моддалар

Ушбу препаратнинг ҳар бир таблеткасида 1 ммол (23 мг) дан кам натрий мавжуд, яъни таркибида натрий деярли йўқ.

Ҳомиладорлик ва эмизиш даврида қўлланилиши

Ҳомиладорлик

Ҳомиладор аёлларда ситаглиптинни қўллаш тўғрисидаги маълумотлар етарли эмас. Ҳайвонларда ўтказилган тадқиқотлар чоғида юқори дозаларда репродуктив токсиклик аниқланган. Одам учун потенциал хавфи номаълум. Клиник маълумотлар йўқлиги сабабли, ҳомиладорлик пайтида Асиглия® препаратини қўлламаслик лозим.

Эмизиш даври

Ситаглиптин инсон она сути билан ажралиб чиқадими ёки йўқми номаълум. Ҳайвонларда ўтказилган тадқиқотларнинг натижалари ситаглиптин она сути билан ажралиб чиқишини кўрсатади. Асиглия® препаратини эмизиш пайтида қўлламаслик лозим.

Фертилик

Ҳайвонларда ўтказилган тадқиқотлардан олинган маълумотларга асосан, ситаглиптин билан даволаш эркак ва урғочиларнинг фертиллугига таъсир қилади деб тахмин қилиб бўлмайди. Клиник маълумотлар йўқ.

Автомобилни ва мураккаб механизмларни бошқариш қобилиятига таъсири

Асиглия® препарати транспорт воситаларини бошқариш ва механизмлар билан ишлаш қобилиятига таъсир қилмайди ёки бироз таъсир қилади. Бирок, транспорт воситаларини бошқариш ёки механизмлар билан ишлашда бош айланиши ва уйқучанликнинг ривожланиш эҳтимолини ҳисобга олиш лозим.

Бундан ташқари, пациентларни Асиглия® препаратини сульфонилмочевина препаратлари ёки инсулин билан биргаликда қўллашда гипогликемия ривожланиши хавфи ҳақида огоҳлантириш керак.

Дозани ошириб юборилиши

Симптомлари

Назорат қилинадиган клиник тадқиқотларда соғлом иштирокчиларда ситаглиптиннинг 800 мг гача бўлган бир марталик дозалари қўлланилган. Бир тадқиқотда ситаглиптинни 800 мг дозада қўллашда клиник аҳамиятга эга бўлмаган QTc нинг минимал ўсиши қайд этилган. Клиник тадқиқотларда препаратни 800 мг дан юқори дозаларда қўллаш тажрибаси йўқ. I фазанинг кўп маротаба дозаларини ўрганиш бўйича тадқиқотларда ситаглиптин 10 кунгача бўлган даврда кунига 600 мг гача ва 28 кунгача бўлган даврда кунига 400 мг дозада қўлланилганда дозага боғлиқ клиник нохуш реакциялар кузатилмаган.

Даволаш

Доза ошириб юборилган тақдирда, меъда ичак йўлиидан сўрилмаган препаратни олиб ташлаш, клиник мониторингни ўтказиш (шу жумладан, электрокардиограмма) ва керак бўлганда тутиб туручи терапияни буюриш каби анъанавий тутиб турувчи чораларини қўллаш мақсадга мувофиқ.

Ситаглиптинни диализ билан чиқариб ташлашга ўртача қобилият. Клиник тадқиқотларнинг натижаларига кўра, 3-4 соатлик гемодиализ сеансида дозанинг тахминан 13,5% чиқарилган. Агар клиник нуқтаи назардан мақсадга мувофиқ бўлса, узоқ муддатли гемодиализни кўриб чиқиш мумкин. Ситаглиптин диализга (шу жумладан перитонеал) таъсир қиладими ёки йўқми номаълум.

Чиқарилиш шакли

Плёнка қобик билан қопланган таблеткалар, 100 мг.

14 тадан таблетка ОПА/Ал/ПВХ мажмуавий материал ва алюмин фольгадан тайёрланган блистерда.

2 тадан блистердан тиббиётда қўлланилишига доир йўриқномаси билан бирга картон қутига жойлаштирилади.

Сақлаш шароитлари

25°C дан юқори бўлмаган ҳароратда, намликдан ҳимояланган жойда сақлансин.

Болалар ололмайдиган жойда сақлансин.

Яроқлилик муддати

2 йил.

Яроқлилик муддати ўтгач қўлланилмасин.

Дорихоналардан бериш тартиби

Рецепт бўйича.

Ишлаб чиқарувчи

КРКА, д.д., Ново место, Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место

Ўзбекистон Республикаси ҳудудида дори воситаларининг сифати бўйича эътирозлар
(таклифларни) қабул қилувчи ташкилот номи ва манзили

Ўзбекистон Республикаси “КРКА, д.д., Ново место” ваколатхонаси

Ўзбекистон Республикаси, 100031, Тошкент ш., Афросиёб кўч., 14

Тел.: +99878 150 2828; +99878 150 2929

Факс: +99878 150 10 44