

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ АСИГЛИЯ®

Торговое название препарата: Асиглия®

Действующее вещество (МНН): ситаглиптин (sitagliptin)

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав:

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

активное вещество: 100 мг ситаглиптина;

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

пленочная оболочка: пленкообразующая смесь: (поливиниловый спирт, макрогол 3350, титана диоксид (E171), тальк), краситель железа оксид красный (E172), краситель железа оксид желтый (E172).

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

Таблетку можно разделить на две равные части.

Фармакотерапевтическая группа: Пищеварительный тракт и обмен веществ. Препараты для лечения сахарного диабета. Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (дпп-4).

Код АТХ: A10BH01

Фармакологические свойства

Механизм действия

Ситаглиптин относится к классу антигипергликемических препаратов для приема внутрь, именуемых ингибиторами дипептидилпептидазы-4 (DPP-4). Улучшение гликемического контроля, наблюдаемое при применении данного лекарственного препарата, может быть опосредовано повышением уровня активных инкретиновых гормонов. Инкретиновые гормоны, включая глюкагоноподобный пептид-1 (GLP-1) и глюкозозависимый инсулиотропный полипептид (GIP), высвобождаются в кишечнике в течение дня, и их уровень повышается в ответ на прием пищи. Инкретины являются частью эндогенной системы, которая участвует в физиологической регуляции гомеостаза глюкозы. При нормальной или повышенной концентрации глюкозы в крови GLP-1 и GIP увеличивают синтез и высвобождение инсулина из бета-клеток поджелудочной железы посредством внутриклеточных сигнальных путей с участием циклического АМР.

Было доказано, что лечение ингибиторами GLP-1 или ингибиторами DPP-4 в моделях сахарного диабета 2-го типа у животных улучшает чувствительность бета-клеток к глюкозе и стимулирует биосинтез и высвобождение инсулина. При повышенных уровнях инсулина наблюдается усиленное поглощение глюкозы тканями. Кроме того, GLP-1 снижает выделение глюкагона альфа-клетками поджелудочной железы. Снижение концентрации глюкагона наряду с повышенным уровнем инсулина приводит к снижению выработки глюкозы в печени, что приводит к снижению уровня глюкозы в крови. Эффекты GLP-1 и GIP зависят от уровня глюкозы в крови, поэтому при низких концентрациях глюкозы в крови стимуляция высвобождения инсулина и подавление секреции глюкагона с помощью GLP-1 не наблюдаются. Как и в случае с GLP-1, при повышении концентрации глюкозы выше нормы стимуляция высвобождения инсулина при воздействии GIP усиливается. Кроме того, GLP-1 не нарушает нормальный ответ со стороны глюкагона на гипогликемию. Активность GLP-1 и GIP ограничена ферментом DPP-4, который быстро гидролизует

инкретиновые гормоны с образованием неактивных продуктов. Ситаглиптин предотвращает гидролиз инкретиновых гормонов DPP-4, тем самым повышая концентрацию активных форм GLP-1 и GIP в плазме крови. Ситаглиптин повышает уровни активных инкретинов, что приводит к увеличению высвобождения инсулина и снижению уровня глюкагона в зависимости от уровня глюкозы. У пациентов с сахарным диабетом 2-го типа с гипергликемией эти изменения уровня инсулина и глюкагона приводят к снижению уровня гемоглобина A_{1c} (HbA_{1c}) и снижению концентрации глюкозы при приеме натощак и после приема пищи. Глюкозозависимый механизм действия ситаглиптина отличается от механизма действия сульфонилмочевины, которые увеличивают секрецию инсулина даже при низком уровне глюкозы и могут привести к развитию гипогликемии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и у здоровых участников. Ситаглиптин представляет собой мощный и высокоселективный ингибитор фермента DPP-4, который не ингибирует близкородственные ферменты DPP-8 или DPP-9 в терапевтических концентрациях.

В двухдневном исследовании у здоровых участников монотерапия ситаглиптином повышала концентрацию активного GLP-1, в то время как монотерапия метформином повышала концентрацию активного и общего GLP-1 в сходной степени. Совместное применение ситаглиптина и метформина оказывало аддитивный эффект на концентрации активного GLP-1. Прием ситаглиптина, но не метформина, приводил к повышению концентрации активного GIP.

Клиническая эффективность и безопасность

В целом, применение ситаглиптина в качестве монотерапии или в составе комбинированной терапии у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2-го типа способствовало улучшению гликемического контроля (см. таблицу 1).

Были проведены два исследования для оценки эффективности и безопасности монотерапии ситаглиптином. В двух исследованиях продолжительностью 18 и 24 недели лечение ситаглиптином в дозе 100 мг 1 раз в сутки в качестве монотерапии обеспечивало статистически значимое улучшение уровней HbA_{1c}, глюкозы в плазме крови при приеме натощак и глюкозы в плазме крови через 2 часа после приема пищи по сравнению с плацебо. Наблюдалось улучшение суррогатных маркеров функции бета-клеток, включая НОМА-β (модельная оценка гомеостаза-β), соотношение проинсулина и инсулина и показатели реактивности бета-клеток по результатам теста на переносимость пищи с частыми отборами образцов. Наблюдаемая частота развития гипогликемии у пациентов, получавших ситаглиптин, была сходной с таковой у пациентов, получавших плацебо. В обоих исследованиях при применении ситаглиптина не отмечалось увеличения массы тела по сравнению с исходным уровнем (в то время как у пациентов, получавших плацебо, наблюдалось небольшое снижение массы тела).

В двух 24-недельных исследованиях применения ситаглиптина в дозе 100 мг 1 раз в сутки в качестве дополнительной терапии (одно исследование в сочетании с метформином и одно исследование в сочетании с пиоглитазоном) наблюдалось статистически значимое улучшение гликемических параметров по сравнению с плацебо. Изменение массы тела относительно исходного уровня было сходным у пациентов, получавших ситаглиптин или плацебо. В этих исследованиях наблюдалась сходная частота развития гипогликемии у пациентов, получавших ситаглиптин или плацебо.

Было разработано 24-недельное плацебо-контролируемое исследование для оценки эффективности и безопасности применения ситаглиптина (в дозе 100 мг 1 раз в сутки) в сочетании с глимепиридом или глимепиридом в сочетании с метформином. Добавление ситаглиптина к терапии глимепиридом или глимепириду с метформином обеспечивало статистически значимое улучшение гликемических параметров. У пациентов, получавших ситаглиптин, наблюдалось умеренное повышение массы тела по сравнению с пациентами, получавшими плацебо.

Было разработано 26-недельное плацебо-контролируемое исследование для оценки эффективности и безопасности применения ситаглиптина (100 мг 1 раз в сутки) в сочетании с пиоглитазоном и метформином. Добавление ситаглиптина к терапии пиоглитазоном и метформином приводило к статистически значимому улучшению гликемических параметров. Изменение массы тела относительно исходного уровня было сходным у пациентов, получавших ситаглиптин или плацебо. Частота развития гипогликемии также была сходной у пациентов, получавших ситаглиптин или плацебо.

Было разработано 24-недельное плацебо-контролируемое исследование для оценки эффективности и безопасности применения ситаглиптина (100 мг 1 раз в сутки) в сочетании с инсулином (в стабильной дозе в течение не менее 10 недель) и метформином (не менее 1500 мг) или без него. У пациентов, получавших предварительно смешанный инсулин, средняя суточная доза составляла 70,9 Ед/сут. У пациентов, получавших несмешанный инсулин (с промежуточным/длительным действием), средняя суточная доза составляла 44,3 Ед/сут. Добавление ситаглиптина к терапии инсулином обеспечило статистически значимое улучшение гликемических параметров. Значимых изменений массы тела по сравнению с исходным уровнем ни в одной из групп не наблюдалось.

В 24-недельном плацебо-контролируемом факторном исследовании начальной терапии применение ситаглиптина в сочетании с метформином (в дозе 500 мг или 1000 мг два раза в сутки) обеспечивало статистически значимое улучшение гликемических параметров по сравнению с монотерапией. Снижение массы тела при применении комбинации ситаглиптин/метформин было аналогично тому, которое наблюдалось при применении метформина в монотерапии или плацебо; у пациентов, получавших только ситаглиптин, изменений по сравнению с исходным уровнем не наблюдалось. Частота развития гипогликемии была схожей во всех группах лечения.

Таблица 1. Результаты определения HbA_{1c} в плацебо-контролируемых исследованиях монотерапии и комбинированной терапии*

Исследование	Среднее значение HbA _{1c} на исходном уровне (%)	Среднее изменение уровня HbA _{1c} относительно исходного уровня (%) [†]	Среднее изменение уровня HbA _{1c} с поправкой на плацебо (%) [†] (95 % ДИ)
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, в дополнение к терапии метформином (N = 453)	8,0	-0,7	-0,7 [‡] (-0,8, -0,5)
Ситаглиптин, 100 мг, 1 раз в сутки, в дополнение к терапии пиоглитазоном (N = 163)	8,1	-0,9	-0,7 [‡] (-0,9, -0,5)

Ситаглиптин, 100 мг, 1 раз в сутки, в дополнение к терапии глимепиридом (N = 102)	8,4	-0,3	-0,6 [‡] (-0,8, -0,3)
Ситаглиптин, 100 мг, 1 раз в сутки, в дополнение к терапии глимепиридом и метформином (N = 115)	8,3	-0,6	-0,9 [‡] (-1,1, -0,7)
Ситаглиптин, 100 мг, 1 раз в сутки, в дополнение к терапии пиоглитазоном и метформином [#] (N = 152)	8,8	-1,2	-0,7 [‡] (-1,0, -0,5)
Начальная терапия (два раза в сутки) : Ситаглиптин 50 мг + Метформин 500 мг (N = 183)	8,8	-1,4	-1,6 [‡] (-1,8, -1,3)
Начальная терапия (два 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, в дополнение к терапии инсулином ($\pm$ метформин) (N = 305)	8,7	-0,6 [¶]	-0,6 [¶] (-0,7, -0,4)

* Популяция всех пациентов, получавших лечение (анализ данных в зависимости от назначенного вмешательства).

[†] Среднеквадратичное среднее значение с поправкой на статус предшествующей гипогликемической терапии и исходное значение.

[‡] $p < 0,001$ по сравнению с применением плацебо или комбинации с плацебо.

[§] HbA_{1c} (%) на 18-й неделе.

^{||} HbA_{1c} (%) на 24-й неделе.

[#] HbA_{1c} (%) на 26-й неделе.

[¶] Среднее значение, рассчитанное методом наименьших квадратов, с поправкой на использование метформина на 1-м визите (да/нет), использование инсулина на 1-м визите (предварительно смешанный инсулин или несмешанный инсулин [со средней или длительной продолжительностью действия]) и исходное значение. Статистически значимого взаимодействия между группами лечения (применение метформина и инсулина) не наблюдалось ($p > 0,10$).

24-недельное активное контролируемое (по метформину) исследование было разработано для оценки эффективности и безопасности ситаглиптина в дозе 100 мг один раз в день (N = 528) в сравнении с метформином (N = 522) у пациентов с неадекватным гликемическим контролем при диете и физических упражнениях, а также не получавших терапию от гипергликемии (терапия в течение минимум 4 месяцев). Средняя доза метформина составила приблизительно 1900 мг в сутки. Снижение уровня HbA_{1c} по сравнению со средними исходными значениями 7,2% составило -0,43% при применении ситаглиптина и -0,57% при применении метформина (анализ по протоколу). Общая частота развития нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта, считавшихся связанными с применением препарата, у пациентов, получавших ситаглиптин, составила 2,7% по сравнению с 12,6% у пациентов, получавших метформин. Частота развития

гипогликемии статистически значимо не отличалась между группами лечения (ситаглиптин — 1,3%; метформин — 1,9%). Масса тела снизилась по сравнению с исходным уровнем в обеих группах (ситаглиптин: -0,6 кг; метформин: -1,9 кг).

В исследовании, направленном на сравнение эффективности и безопасности добавления ситаглиптина в дозе 100 мг 1 раз в сутки или глипизид (сульфонилмочевина) у пациентов с недостаточным контролем гликемии при монотерапии метформином, ситаглиптин был аналогичен глипизиду в отношении снижения уровня HbA_{1c}. Средняя доза глипзида, используемая в группе сравнения, составляла 10 мг в сутки, при этом примерно 40% пациентов получали глипизид в дозе ≤ 5 мг/сут в течение всего исследования. Однако в группе применения ситаглиптина больше пациентов прекратили лечение из-за недостаточной эффективности по сравнению с группой применения глипзида. У пациентов, получавших ситаглиптин, наблюдалось статистически значимое снижение массы тела относительно исходного уровня по сравнению со статистически значимым ее увеличением у пациентов, получавших глипизид (-1,5 кг по сравнению с +1,1 кг). В этом исследовании соотношение проинсулина и инсулина, которое является маркером эффективности синтеза и высвобождения инсулина, улучшилось при применении ситаглиптина и ухудшилось при лечении глипизидом. Частота развития гипогликемии в группе применения ситаглиптина (4,9%) была значимо ниже, чем в группе применения глипзида (32,0%).

Было разработано 24-недельное плацебо-контролируемое исследование с участием 660 пациентов для оценки эффективности замещения инсулина и безопасности применения ситаглиптина (100 мг 1 раз в сутки) в сочетании с инсулином гларгином и метформином или без него (не менее 1500 мг) во время интенсификации терапии инсулином. Значение HbA_{1c} на исходном уровне составляло 8,74%, а исходная доза инсулина — 37 МЕ/сут. Пациенты были проинструктированы о необходимости титрования дозы инсулина гларгина на основании уровня глюкозы в капиллярной крови натошак. На 24-й неделе увеличение суточной дозы инсулина составило 19 МЕ/сут у пациентов, получавших ситаглиптин, и 24 МЕ/сут у пациентов, получавших плацебо. У пациентов, получавших ситаглиптин в сочетании с инсулином (с метформином или без него), наблюдалось снижение уровня HbA_{1c} на 1,31% по сравнению с пациентами, получавшими плацебо в сочетании с инсулином (с метформином или без него), у которых наблюдалось снижение уровня HbA_{1c} на 0,87%, что соответствовало разнице в -0,45% (95% ДИ: -0,60, -0,29). Частота развития гипогликемии составила 25,2% у пациентов, получавших ситаглиптин в сочетании с инсулином (с применением метформина или без него), и 36,8% у пациентов, получавших плацебо в сочетании с инсулином (с применением метформина или без него). Различие было связано в основном с более высокой долей пациентов в группе применения плацебо, у которых наблюдалось 3 или более эпизодов гипогликемии (9,4% по сравнению с 19,1%). Различий в частоте развития тяжелой гипогликемии не наблюдалось.

Было проведено исследование по сравнению применения ситаглиптина в дозе 25 или 50 мг 1 раз в сутки и глипзида в дозе 2,5–20 мг/сут у пациентов с нарушением функции почек умеренной и тяжелой степени. В этом исследовании приняли участие 423 пациента с хронической почечной недостаточностью (расчетная скорость клубочковой фильтрации: < 50 мл/мин). Через 54 недели среднее снижение уровня HbA_{1c} относительно исходного уровня составило -0,76% при применении ситаглиптина и -0,64% при применении глипзида (анализ по протоколу). В этом исследовании профиль эффективности и безопасности применения ситаглиптина в дозе 25 или 50 мг 1 раз в сутки был в целом аналогичен таковому, наблюдаемому в других исследованиях монотерапии у пациентов с нормальной функцией почек. Частота развития гипогликемии в группе применения ситаглиптина (6,2%) была значимо ниже, чем в группе применения глипзида (17,0%). Также наблюдалась статистически значимая разница между группами в отношении изменения массы тела относительно исходного уровня (ситаглиптин: -0,6 кг; глипизид: +1,2 кг).

Другое исследование, в котором сравнивали ситаглиптин в дозе 25 мг 1 раз в сутки и глипизид в дозе 2,5–20 мг/сут, было проведено у 129 пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью, которые находились на диализе. Через 54 недели среднее снижение уровня HbA_{1c} относительно исходного уровня составило –0,72% при применении ситаглиптина и –0,87% при применении глипизида. В этом исследовании профиль эффективности и безопасности ситаглиптина в дозе 25 мг 1 раз в сутки был в целом аналогичен таковому, наблюдаемому в других исследованиях монотерапии у пациентов с нормальной функцией почек. Частота развития гипогликемии статистически значимо не отличалась между группами лечения (ситаглиптин: 6,3%; глипизид: 10,8%).

В другом исследовании с участием 91 пациента с сахарным диабетом 2-го типа и хронической почечной недостаточностью (клиренс креатинина: < 50 мл/мин) безопасность и переносимость терапии ситаглиптином в дозе 25 или 50 мг 1 раз в сутки были в целом аналогичными таковым при применении плацебо. Кроме того, через 12 недель среднее снижение уровня HbA_{1c} (ситаглиптин: –0,59%; плацебо: –0,18%) и глюкозы в плазме крови при приеме натощак (ситаглиптин: –25,5 мг/дл; плацебо: –3,0 мг/дл) в целом было сходным с таковым в других исследованиях монотерапии у пациентов с нормальной функцией почек (см. раздел «Фармакокинетика»).

Исследование TECOS представляло собой рандомизированное исследование с участием 14 671 пациента в популяции с уровнем HbA_{1c} от ≥ 6,5 до 8,0% с установленным сердечно-сосудистым заболеванием, которые получали ситаглиптин (7332) в дозе 100 мг/сут (или 50 мг/сут, если исходная расчетная СКФ была ≥ 30 и < 50 мл/мин/1,73 м²) или плацебо (7339), в дополнение к стандартной терапии, ориентированной на региональные стандарты контроля уровней HbA_{1c} и факторов риска со стороны сердечно-сосудистой системы. Пациенты с расчетной СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² не включались в исследование. Популяция исследования включала 2004 пациента в возрасте 75 лет и старше и 3324 пациента с нарушением функции почек (расчетная СКФ: < 60 мл/мин/1,73 м²).

В ходе исследования общая расчетная средняя разница (SD) в уровне HbA_{1c} между группами применения ситаглиптина и плацебо составила 0,29% (0,01), 95% ДИ: (–0,32, –0,27); p < 0,001.

Первичным конечным критерием оценки в отношении сердечно-сосудистой системы являлся комбинированный конечный критерий оценки, включавший первый случай смерти от сердечно-сосудистых осложнений, нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта или госпитализации по поводу нестабильной стенокардии. В качестве вторичных конечных критериев оценки в отношении сердечно-сосудистой системы рассматривались первый случай смерти от сердечно-сосудистого заболевания, нефатального инфаркта миокарда или нефатального инсульта, первый случай отдельных компонентов первичного комбинированного конечного критерия оценки, смертность от всех причин и госпитализации по поводу застойной сердечной недостаточности.

После медианы последующего наблюдения продолжительностью 3 года применение ситаглиптина в сочетании с обычным лечением не увеличивало риск развития серьезных нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы или риск госпитализации по поводу сердечной недостаточности по сравнению с обычным лечением без применения ситаглиптина у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (таблица 2).

Таблица 2. Частота комбинированных сердечно-сосудистых исходов и ключевых вторичных исходов

	Ситаглиптин, 100 мг		Плацебо		Отношени е рисков (95% ДИ)	Значени е p [†]
	N (%)	Частота развития (на 100 пациен то–лет)*	N (%)	Частота развития (на 100 пациен то–лет)*		

Анализ в популяции всех пациентов, включенных в исследование						
Число пациентов	7332		7339			
Первичный конечный критерий оценки (смерть от сердечно-сосудистого заболевания, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный 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
Вторичный конечный критерий оценки (смерть от сердечно-сосудистого заболевания, нефатальный инфаркт миокарда или нефатальный инсульт)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89–1,10)	< 0,001
Дополнительные исходы						
Смерть от сердечно-сосудистых заболеваний	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89–1,19)	0,711
Все случаи инфаркта миокарда (летальные и нелетальные исходы)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81–1,11)	0,487
Все случаи инсульта (летальные и нелетальные исходы)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79–1,19)	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
---	-----------	-----	-----------	-----	------------------	-------

* Частота развития в пересчете на 100 пациенто–лет рассчитана как $100 \times$ (общее число пациентов с ≥ 1 явлением в течение периода применения, соответствующего критериям, на общее число пациенто–лет последующего наблюдения).

[†] На основе модели регрессии Кокса, со стратификацией по региону. При оценке комбинированных конечных критериев оценки значения p соответствуют критерию не меньшей эффективности, направленному на подтверждение отношения рисков менее 1,3. Для всех остальных конечных критериев оценки значения p соответствуют критерию различий в интенсивности риска.

[‡] Анализ частоты случаев госпитализации по поводу сердечной недостаточности был скорректирован с учетом наличия сердечной недостаточности в анамнезе на исходном уровне.

Дети

Было проведено 54-недельное двойное слепое исследование для оценки эффективности и безопасности ситаглиптина в дозе 100 мг 1 раз в сутки у детей (в возрасте от 10 до 17 лет) с сахарным диабетом 2-го типа, которые не получали терапию от гипергликемии в течение минимум 12 недель (с уровнем HbA1c от 6,5% до 10%) или получали стабильную дозу инсулина в течение минимум 12 недель (с уровнем HbA1c от 7% до 10%). Пациенты были рандомизированы для получения ситаглиптина в дозе 100 мг 1 раз в сутки или плацебо в течение 20 недель.

Среднее значение HbA1c на исходном уровне составило 7,5%. Лечение ситаглиптином в дозе 100 мг не приводило к статистически значимому снижению уровня HbA1c через 20 недель. У пациентов, получавших ситаглиптин ($N = 95$), снижение уровня HbA1c составило 0,0% по сравнению с 0,2% у пациентов, получавших плацебо ($N = 95$), разность составила –0,2% (95% ДИ: –0,7, 0,3). См. раздел «Способ применения и дозы»

Фармакокинетика

Всасывание

После приема внутрь здоровыми участниками однократной дозы 100 мг ситаглиптин быстро всасывался, при этом пиковые концентрации ситаглиптина в крови (медиана T_{max}) наблюдались через 1–4 часа после приема препарата, среднее значение AUC ситаглиптина в крови составило 8,52 мкмоль/л·ч, а C_{max} — 950 нмоль/л. Абсолютная биодоступность ситаглиптина составляет около 87 %. Поскольку совместное применение ситаглиптина с богатой жирами пищей не оказывало влияния на фармакокинетику, препарат Асиглия® можно принимать независимо от приема пищи.

Значения AUC ситаглиптина в плазме крови увеличивались пропорционально дозе. Пропорциональность дозе не была установлена в отношении значений C_{max} и $C_{24 ч}$ (C_{max} увеличивалась более чем пропорционально дозе, а $C_{24 ч}$ — менее чем пропорционально дозе).

Распределение

Средний объем распределения в равновесном состоянии после однократного внутривенного введения ситаглиптина в дозе 100 мг здоровым участникам составляет приблизительно 198 л. Доля ситаглиптина, обратимо связанного с белками плазмы, является низкой (38%).

Биотрансформация

Ситаглиптин в основном выводится с мочой в неизмененном виде, а метаболизм является второстепенным путем выведения. Примерно 79% ситаглиптина выводится с мочой в неизмененном виде.

После приема внутрь дозы [^{14}C] ситаглиптина примерно 16% радиоактивного вещества выводилось в виде метаболитов ситаглиптина. Шесть метаболитов были обнаружены в следовых количествах и, как ожидается, не будут влиять на ингибирующую активность

ситаглиптина в отношении DPP-4 в плазме крови. Результаты исследований *in vitro* указывают на то, что основным ферментом, ответственным за ограниченный метаболизм ситаглиптина, являлся CYP3A4, а также CYP2C8.

Данные исследований *in vitro* свидетельствуют о том, что ситаглиптин не является ингибитором изоферментов CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 и 2B6 и индуктором изоферментов CYP3A4 и CYP1A2.

Выведение

После приема внутрь [^{14}C]ситаглиптина здоровыми участниками примерно 100% введенной радиоактивности выводилась с калом (13%) или мочой (87%) в течение одной недели после приема препарата. Кажущийся период $t_{1/2}$ после приема внутрь ситаглиптина в дозе 100 мг составил приблизительно 12,4 часа. При многократном применении ситаглиптин накапливается в минимальных количествах. Почечный клиренс составлял приблизительно 350 мл/мин.

Выведение ситаглиптина происходит в основном через почки и включает активную канальцевую секрецию. Ситаглиптин является субстратом транспортера органических анионов-3 человека (hOAT-3), который может участвовать в выведении ситаглиптина почками. Клиническая значимость hOAT-3 для переноса ситаглиптина не установлена. Ситаглиптин также является субстратом р-гликопротеина, который также может участвовать в выведении ситаглиптина почками. Однако циклоспорин, ингибитор р-гликопротеина, не оказывал влияния на почечный клиренс ситаглиптина. Ситаглиптин не является субстратом для транспортеров OAT2, OAT1 или PEPT1/2. *In vitro* ситаглиптин не ингибировал перенос посредством OAT3 ($\text{IC}_{50} = 160 \text{ мкМ}$) или р-гликопротеина (до 250 мкМ) в терапевтически значимых концентрациях в плазме крови. По данным клинического исследования, ситаглиптин оказывал незначительное влияние на концентрацию дигоксина в плазме крови, что указывает на то, что ситаглиптин может быть слабым ингибитором Р-гликопротеина.

Характеристики у пациентов

Фармакокинетика ситаглиптина в целом была сходной у здоровых участников и пациентов с сахарным диабетом 2-го типа.

Пациенты с нарушением функции почек

Было проведено открытое однократное исследование для оценки фармакокинетики ситаглиптина в сниженной дозе (50 мг) у пациентов с различной степенью хронической почечной недостаточности по сравнению со здоровыми добровольцами из контрольной группы. В исследование были включены пациенты с нарушением функции почек легкой, средней и тяжелой степени, а также пациенты с терминальной хронической почечной недостаточностью, находящиеся на гемодиализе. Кроме того, влияние нарушения функции почек на фармакокинетику ситаглиптина у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и легкой, умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (включая терминальную хроническую почечную недостаточность) оценивали с помощью анализа фармакокинетики в популяции.

По сравнению со здоровыми участниками, у пациентов с нарушением функции почек легкой степени (СКФ от ≥ 60 до < 90 мл/мин) и пациентов с нарушением функции почек средней степени (СКФ от ≥ 45 до < 60 мл/мин) AUC ситаглиптина в плазме крови была увеличена примерно в 1,2 и 1,6 раза, соответственно. Поскольку увеличение этой величины не является клинически значимым, у таких пациентов коррекция дозы не требуется.

Значения AUC ситаглиптина в плазме крови были увеличены примерно в 2 раза у пациентов с нарушением функции почек умеренной степени тяжести (СКФ от ≥ 30 до < 45 мл/мин) и примерно в 4 раза у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ < 30 мл/мин), включая пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью на гемодиализе. При гемодиализе ситаглиптин удалялся в умеренной степени (13,5% в течение 3–4-часового сеанса гемодиализа, начиная с 4-го часа после приема препарата). Для достижения концентрации ситаглиптина в плазме крови, аналогичной таковой у пациентов

с нормальной функцией почек, у пациентов с СКФ < 45 мл/мин рекомендуются более низкие дозы (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушением функции печени легкой или умеренной степени тяжести (≤ 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) коррективка дозы препарата Асиглия® не требуется. Клинические результаты применения препарата у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (> 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) отсутствуют. Однако, поскольку ситаглиптин выводится преимущественно почками, тяжелое нарушение функции печени не должно влиять на фармакокинетику ситаглиптина.

Пациенты пожилого возраста

Корректировка дозы в зависимости от возраста не требуется. Возраст не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетику ситаглиптина на основании фармакокинетического анализа в популяции по данным исследований фаз I и II. У участников пожилого возраста (от 65 до 80 лет) концентрация ситаглиптина в плазме крови была примерно на 19% выше, чем у участников молодого возраста.

Дети

Фармакокинетику ситаглиптина (однократная доза 50 мг, 100 мг или 200 мг) исследовали у детей (в возрасте от 10 до 17 лет) с сахарным диабетом 2-го типа. В этой популяции скорректированная по дозе AUC ситаглиптина в плазме крови была примерно на 18% ниже таковой у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, которым применяли дозу 100 мг. С учетом фиксированной взаимосвязи параметров ФК/ФД между дозами 50 мг и 100 мг это различие не считается клинически значимым по сравнению со взрослыми пациентами. Не проводились какие-либо исследования применения ситаглиптина у детей в возрасте до 10 лет.

Другие характеристики пациентов

Корректировка дозы в зависимости от пола, расы или индекса массы тела (ИМТ) не требуется. На основании комбинированного анализа фармакокинетических данных из исследования фазы I и анализа фармакокинетики в популяции по данным исследований фаз I и II эти характеристики не оказывали клинически значимого влияния на фармакокинетику ситаглиптина.

Показания к применению

У взрослых пациентов с сахарным диабетом 2-го типа препарат Асиглия® показан для улучшения гликемического контроля.

В качестве монотерапии:

- у пациентов, у которых не удалось достичь надлежащего контроля путем применения диеты и физических упражнений, и применение метформина противопоказано или непереносимо.

В качестве двухкомпонентной терапии для приема внутрь в сочетании с:

- метформином, когда диета и физические упражнения в сочетании с применением метформина в отдельности не обеспечивают надлежащий гликемический контроль;
- сульфонилмочевинной, когда диета и физические упражнения в сочетании с максимальной переносимой дозой сульфонилмочевины не обеспечивают надлежащий гликемический контроль, и когда применение метформина нежелательно из-за противопоказаний или непереносимости;
- агонистом PPAR γ , активируемых пероксисом пролифераторов (т. е. тиазолидиндионом), когда уместно применение агониста PPAR γ , а диета и физические упражнения в сочетании с агонистом PPAR γ не обеспечивают надлежащий гликемический контроль.

В качестве трехкомпонентной терапии для приема внутрь в сочетании с:

- двухкомпонентной терапией сульфонилмочевиной и метформином, когда диета и физические упражнения в сочетании с двойной терапией этими лекарственными препаратами не обеспечивают надлежащий гликемический контроль;
- агонистом PPAR γ и метформином, когда целесообразно применение агониста PPAR γ , а диета и физические упражнения в сочетании с двойной терапией этими лекарственными препаратами не обеспечивают надлежащий гликемический контроль.

Препарат Асиглия® также показан в качестве дополнения к терапии инсулином (с метформином или без него), когда диета и физические упражнения в сочетании со стабильной дозой инсулина не обеспечивают достаточного гликемического контроля.

Способ применения и дозы

Дозы

Доза ситаглиптина составляет 100 мг 1 раз в сутки. При применении в комбинации с метформином и (или) агонистом PPAR γ следует сохранять дозу метформина и (или) агониста PPAR γ , а препарат Асиглия® применять одновременно.

При применении препарата Асиглия® в комбинации с препаратами сульфонилмочевины или инсулином можно рассмотреть возможность применения более низкой дозы сульфонилмочевины или инсулина для снижения риска развития гипогликемии (см. раздел «Особые указания»).

Если прием дозы препарата Асиглия® был пропущен, его следует осуществить, как только пациент вспомнит об этом. Не следует принимать удвоенную дозу в один и тот же день.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

При рассмотрении вопроса о применении ситаглиптина в сочетании с другим противодиабетическим препаратом следует проверить условия его применения у пациентов с нарушением функции почек.

У пациентов с нарушением функции почек легкой степени тяжести (скорость клубочковой фильтрации [СКФ] от ≥ 60 до < 90 мл/мин) коррективка дозы не требуется.

У пациентов с нарушением функции почек умеренной степени тяжести (СКФ от ≥ 45 до < 60 мл/мин) коррективка дозы не требуется.

У пациентов с нарушением функции почек умеренной степени тяжести (СКФ от ≥ 30 до < 45 мл/мин) доза ситаглиптина составляет 50 мг 1 раз в сутки. Дозу 50 мг получают путем деления таблетки на две равные части по делительной риске.

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ от ≥ 15 до < 30 мл/мин) или терминальной хронической почечной недостаточностью (ESRD) (СКФ < 15 мл/мин), включая пациентов, нуждающихся в гемодиализе или перитонеальном диализе, доза ситаглиптина составляет 25 мг 1 раз в сутки. Асиглия® таблетки, покрытые пленочной оболочкой 100 мг, не предназначены для получения этой дозы. Терапия может быть применяться независимо от времени проведения диализа.

Поскольку применяется коррективка дозы в зависимости от функции почек, оценку последней рекомендуется проводить до начала лечения препаратом Асиглия® и периодически после него.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушением функции печени легкой или средней степени коррективка дозы не требуется. Применение ситаглиптина не изучалось у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени, поэтому его следует применять с осторожностью (см. раздел «Фармакокинетика»).

Однако, поскольку ситаглиптин выводится преимущественно почками, тяжелое нарушение функции печени не должно влиять на фармакокинетику ситаглиптина.

Пациенты пожилого возраста

Корректировка дозы в зависимости от возраста не требуется.

Дети

Ситаглиптин не следует применять у детей и подростков в возрасте от 10 до 17 лет ввиду недостаточной эффективности. Имеющиеся в настоящее время данные описаны в разделах «Побочные действия», «Фармакологические свойства» и «Фармакокинетика». Применение ситаглиптина у детей младше 10 лет не изучалось.

Способ применения

Препарат Асиглия® можно принимать независимо от приема пищи.

Побочные действия

Резюме профиля безопасности

Сообщалось о серьезных нежелательных реакциях, включая панкреатит и реакции гиперчувствительности. Сообщалось о случаях развития гипогликемии в сочетании с применением сульфонилмочевины (4,7–13,8 %) и инсулина (9,6 %) (см. раздел «Особые указания»).

Табличный перечень нежелательных реакций

Нежелательные реакции перечислены ниже (таблица 1) по системно-органным классам и частоте их развития. Частота определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $\leq 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $\leq 1/100$), редко (от $\geq 1/10\,000$ до $\leq 1/1000$), очень редко ($< 1/10\,000$) и неизвестно (частота не может быть определена на основании имеющихся данных).

Таблица 3. Частота развития нежелательных реакций, выявленных в ходе плацебо-контролируемых клинических исследований применения ситаглиптина в качестве монотерапии и при пострегистрационном наблюдении

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

Летальный и нелетальный геморрагический и некротический панкреатит ^{*,†}	Частота не установлена
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Зуд [*]	Нечасто
Ангиоэдема ^{*,†}	Частота не установлена
Сыпь ^{*,†}	Частота не установлена
Крапивница ^{*,†}	Частота не установлена
Кожный васкулит ^{*,†}	Частота не установлена
Экфолиативные кожные заболевания, включая синдром Стивенса–Джонсона ^{*,†}	Частота не установлена
Буллезный пемфигид [*]	Частота не установлена
Нарушения со стороны опорно-двигательной системы и соединительной ткани	
Артралгия [*]	Частота не установлена
Миалгия [*]	Частота не установлена
Боль в спине [*]	Частота не установлена
Артропатия [*]	Частота не установлена
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	
Нарушение функции почек [*]	Частота не установлена
Острая почечная недостаточность [*]	Частота не установлена

* Нежелательные реакции были идентифицированы в ходе пострегистрационного наблюдения.

† См. раздел «Особые указания».

‡ См. описание исследования безопасности для сердечно-сосудистой системы TECOS ниже.
Описание отдельных нежелательных реакций

В дополнение к описанным выше нежелательным явлениям, связанным с применением препарата, независимо от причинно-следственной связи с препаратом, у 5% пациентов, получавших ситаглиптин, и чаще в отличие от пациентов, получавших плацебо, наблюдались инфекции верхних дыхательных путей и назофарингит. К числу дополнительных нежелательных явлений, зарегистрированных независимо от причинно-следственной связи с применением лекарственного препарата, которые наблюдались чаще у пациентов, получавших ситаглиптин (но не достигали таким образом уровня 5%, но возникали с частотой на 0,5% выше, чем в контрольной группе), относились остеоартрит и боль в конечности.

Некоторые нежелательные реакции наблюдались чаще в исследованиях комбинированного применения ситаглиптина с другими противодиабетическими лекарственными препаратами, чем в исследованиях применения ситаглиптина в качестве монотерапии. К ним относились гипогликемия (очень часто при применении комбинации сульфонилмочевины и метформина), грипп (часто при применении инсулина [с метформином или без него]), тошнота и рвота (часто при применении метформина), метеоризм (часто при применении метформина или пиоглитазона), запор (часто при применении комбинации сульфонилмочевины и метформина), периферический отек (часто при применении пиоглитазона или комбинации пиоглитазона и метформина), сонливость и диарея (нечасто при применении метформина) и сухость во рту (нечасто при применении инсулина [с метформином или без него]).

Дети

В клинических исследованиях применения ситаглиптина у детей с сахарным диабетом 2-го типа в возрасте от 10 до 17 лет профиль нежелательных реакций был сопоставим с таковым у взрослых пациентов.

Исследование безопасности для сердечно-сосудистой системы TECOS

Исследование по оценке исходов со стороны сердечно-сосудистой системы при применении ситаглиптина (TECOS) включало 7332 пациента, получавших ситаглиптин в дозе 100 мг/сут (или 50 мг/сут, если исходная расчетная СКФ составляла ≥ 30 и < 50 мл/мин/1,73 м²), и 7339 пациентов, получавших плацебо, в популяции пациентов, подлежащих анализу по первоначально назначенной терапии. Оба метода лечения добавляли к обычному лечению, нацеленному на региональные стандарты по факторам риска в отношении HbA_{1c} и сердечно-сосудистых заболеваний. Общая частота развития серьезных нежелательных явлений у пациентов, получавших ситаглиптин, была сходной с таковой у пациентов, получавших плацебо.

В популяции по исходному назначению среди пациентов, получавших инсулин и (или) сульфонилмочевину на исходном уровне, частота развития тяжелой гипогликемии составила 2,7% у пациентов, получавших ситаглиптин, и 2,5% у пациентов, получавших плацебо; среди пациентов, не получавших инсулин и (или) сульфонилмочевину на исходном уровне, частота развития тяжелой гипогликемии составила 1,0% у пациентов, получавших ситаглиптин, и 0,7% у пациентов, получавших плацебо. Частота развития явлений панкреатита, подтвержденных решением независимого экспертного комитета, составила 0,3% у пациентов, получавших ситаглиптин, и 0,2% у пациентов, получавших плацебо.

Противопоказания

Гиперчувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе «Состав».

Лекарственные взаимодействия

Влияние применения других препаратов на параметры ситаглиптина

Клинические данные, описанные ниже, указывают на то, что риск клинически значимых взаимодействий при совместном применении лекарственных препаратов является низким. Результаты исследований *in vitro* указывают на то, что основным ферментом, ответственным за ограниченный метаболизм ситаглиптина, является CYP3A4, а также CYP2C8. У пациентов с нормальной функцией почек метаболизм, в том числе посредством CYP3A4, играет лишь незначительную роль в клиренсе ситаглиптина. При тяжелой почечной недостаточности или терминальной хронической почечной недостаточности (ESRD) метаболизм может играть более важную роль в выведении ситаглиптина. По этой причине возможно, что мощные ингибиторы CYP3A4 (например, кетоконазол, итраконазол, ритонавир, кларитромицин) могут изменять фармакокинетику ситаглиптина у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью или терминальной хронической почечной недостаточностью. Эффект мощных ингибиторов CYP3A4 при нарушении функции почек не оценивался в клинических исследованиях.

Результаты исследований переноса *in vitro* свидетельствуют о том, что ситаглиптин является субстратом для р-гликопротеина и транспортера органических анионов-3 (OAT3). В исследованиях *in vitro* перенос ситаглиптина посредством OAT3 ингибировался пробенецидом, хотя риск клинически значимых взаимодействий считается низким. Одновременное применение ингибиторов OAT3 не оценивалось *in vivo*.

Метформин: одновременное применение метформина в дозе 1000 мг 2 раза в сутки и ситаглиптина в дозе 50 мг не оказывало значимого влияния на фармакокинетику ситаглиптина у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа.

Циклоспорин: было проведено исследование для оценки влияния циклоспорина, мощного ингибитора р-гликопротеина, на фармакокинетику ситаглиптина. Одновременное применение однократной дозы ситаглиптина 100 мг перорально и однократной дозы циклоспорина 600 мг перорально приводило к повышению AUC и C_{max} ситаглиптина примерно на 29% и 68%, соответственно. Эти изменения фармакокинетики ситаглиптина не считались клинически значимыми. Почечный клиренс ситаглиптина существенно не менялся. Следовательно, значимых взаимодействий с другими ингибиторами р-гликопротеина ожидать не стоит.

Влияние применения ситаглиптина на параметры других препаратов

Дигоксин: применение ситаглиптина оказывало незначительное влияние на концентрацию дигоксина в плазме крови. После приема 0,25 мг дигоксина одновременно с 100 мг ситаглиптина в сутки в течение 10 дней AUC дигоксина в плазме крови увеличилась в среднем на 11%, а C_{max} дигоксина в плазме крови увеличилась в среднем на 18%. Корректировка дозы дигоксина не требуется. Тем не менее при одновременном применении ситаглиптина и дигоксина у пациентов, подверженных риску токсического действия дигоксина, необходимо осуществлять наблюдение.

Данные исследования *in vitro* свидетельствуют о том, что ситаглиптин не ингибирует и не индуцирует изоферменты CYP450. В клинических исследованиях ситаглиптин не оказывал значимого влияния на фармакокинетику метформина, глибурида, симвастатина, росиглитазона, варфарина или пероральных контрацептивов, что является свидетельством низкой склонности к взаимодействию с субстратами CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 и органического катионного транспортера (OCT) *in vivo*. Возможно, ситаглиптин действует как слабый ингибитор β-гликопротеина *in vivo*.

Особые указания

Общие

Препарат Асиглия® не следует применять пациентам с сахарным диабетом 1-го типа или для лечения диабетического кетоацидоза.

Острый панкреатит

Применение ингибиторов дипептидилпептидазы-4 связано с риском развития острого панкреатита. Пациенты должны быть проинформированы о характерном симптоме острого панкреатита: сильная боль в животе, которая не проходит в течение длительного времени. После прекращения приема ситаглиптина (с поддерживающей терапией или без нее) наблюдалось разрешение панкреатита, однако были зарегистрированы очень редкие случаи некротического или геморрагического панкреатита и (или) смертельного исхода. При подозрении на панкреатит необходимо прекратить прием препарата Асиглия® и других потенциально подозрительных лекарственных препаратов. При подтверждении острого панкреатита применение препарата Асиглия® не следует возобновлять. Следует соблюдать осторожность при лечении пациентов с панкреатитом в анамнезе.

Гипогликемия при применении в сочетании с другими противогипергликемическими лекарственными препаратами

В клинических исследованиях применения ситаглиптина в качестве монотерапии и в составе комбинированной терапии с лекарственными препаратами, не вызывающими гипогликемию (т. е. метформином и (или) агонистом PPARγ), частота развития гипогликемии при применении ситаглиптина была сопоставима с таковой у пациентов, принимавших плацебо. При применении ситаглиптина в сочетании с инсулином или сульфонилмочевинной наблюдалась гипогликемия. Поэтому для снижения риска развития гипогликемии можно рассмотреть возможность применения более низкой дозы сульфонилмочевины или инсулина (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Пациенты с нарушением функции почек

Ситаглиптин выводится почками. Для достижения концентрации ситаглиптина в плазме крови, аналогичной таковой у пациентов с нормальной функцией почек, у пациентов с СКФ

< 45 мл/мин, а также у пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью, нуждающихся в гемодиализе или перитонеальном диализе, рекомендуются более низкие дозы (см. разделы «Способ применения» и дозы и «Фармакокинетика»).

При рассмотрении вопроса о применении ситаглиптина в сочетании с другим противодиабетическим препаратом следует проверить условия его применения у пациентов с нарушением функции почек.

Реакции гиперчувствительности

Были получены пострегистрационные сообщения о серьезных реакциях гиперчувствительности у пациентов, получавших ситаглиптин. Эти реакции включают анафилаксию, ангионевротический отек и эксфолиативные кожные заболевания, включая синдром Стивенса—Джонсона. Развитие этих реакций произошло в течение первых 3 месяцев после начала лечения, при этом некоторые сообщения возникали после приема первой дозы. При подозрении на реакцию гиперчувствительности применение препарата Асиглия® следует прекратить. Следует оценить другие потенциальные причины этого явления и, при необходимости, начать альтернативное лечение сахарного диабета.

Буллезный пемфигоид

Были получены пострегистрационные сообщения о развитии буллезного пемфигоида у пациентов, принимавших ингибиторы дипептидилпептидазы-4, включая ситаглиптин. При подозрении на буллезный пемфигоид применение препарата Асиглия® следует прекратить.

Вспомогательные вещества

Каждая таблетка данного препарата содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия, то есть натрия в составе практически отсутствует.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Данных о применении ситаглиптина у беременных женщин недостаточно. В ходе исследований на животных была выявлена репродуктивная токсичность при высоких дозах. Потенциальный риск для человека неизвестен. В связи с отсутствием клинических данных препарат Асиглия® не следует применять во время беременности.

Грудное вскармливание

Неизвестно, выделяется ли ситаглиптин с грудным молоком человека. Результаты исследований на животных свидетельствуют о том, что ситаглиптин выделяется с грудным молоком. Препарат Асиглия® не следует применять во время грудного вскармливания.

Фертильность

На основании данных, полученных в исследованиях на животных, нельзя предполагать, что лечение ситаглиптином оказывает влияние на фертильность самцов и самок. Клинические данные отсутствуют.

Влияние на способность управлять автомобилем и сложными механизмами

Препарат Асиглия® не оказывает влияния или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Однако при управлении транспортными средствами или работе с механизмами следует учитывать возможность развития головокружения и сонливости.

Кроме того, пациенты должны быть предупреждены о риске развития гипогликемии при применении препарата Асиглия® в комбинации с препаратами сульфонилмочевины или инсулином.

Передозировка

Симптомы

В ходе контролируемых клинических исследований у здоровых участников применяли однократные дозы ситаглиптина до 800 мг. В одном исследовании было отмечено минимальное увеличение QTc, которое не считалось клинически значимым, при применении ситаглиптина в дозе 800 мг. Опыт применения препарата в дозах выше 800 мг

в клинических исследованиях отсутствует. В исследованиях многократных доз I фазы не наблюдалось дозозависимых клинических нежелательных реакций при применении ситаглиптина в дозах до 600 мг в сутки в течение периодов до 10 дней и 400 мг в сутки в течение периодов до 28 дней.

Лечение

В случае передозировки целесообразно использовать обычные поддерживающие меры, например, удалить неабсорбированный препарат из желудочно-кишечного тракта, провести клинический мониторинг (включая получение электрокардиограммы) и при необходимости назначить поддерживающую терапию.

Умеренная способность к выводу ситаглиптина диализом. По данным клинических исследований, за 3–4-часовой сеанс гемодиализа выводилось примерно 13,5% дозы. Длительный гемодиализ может быть рассмотрен, если это целесообразно с клинической точки зрения. Неизвестно, поддается ли ситаглиптин диализу (в том числе перитонеальному).

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг.

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

По 2 блистера вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку картонную.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°C, в защищенном от влаги месте.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не следует применять после истечения срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

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

Наименование и адрес организации, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств на территории Республики Узбекистан

Представительство «КРКА, д.д., Ново место» в Республике Узбекистан

Республика Узбекистан, 100031, г. Ташкент, ул. Афросиаб, 14

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

Факс: +99878 150 10 44