

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

РАВИДАГЛИН, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

РАВИДАГЛИН, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

РАВИДАГЛИН, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: ситаглиптин.

РАВИДАГЛИН, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 25 мг ситаглиптина (в виде ситаглиптина гидрохлорида моногидрата – 28,35 мг).

РАВИДАГЛИН, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 50 мг ситаглиптина (в виде ситаглиптина гидрохлорида моногидрата – 56,70 мг).

РАВИДАГЛИН, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 100 мг ситаглиптина (в виде ситаглиптина гидрохлорида моногидрата – 113,40 мг).

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Таблетки круглые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой светло-желтого с коричневатым оттенком цвета. На поперечном разрезе ядро таблетки от белого до почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат РАВИДАГЛИН показан к применению у взрослых пациентов в возрасте от 18 лет с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) для улучшения гликемического контроля.

Монотерапия

Препарат РАВИДАГЛИН показан в дополнение к диете и физическим нагрузкам для улучшения гликемического контроля у пациентов с СД2.

Комбинированная терапия

Комбинирование с метформином

Препарат РАВИДАГЛИН в комбинации с метформином показан пациентам с СД2 улучшения гликемического контроля в качестве стартовой терапии или если диета и физические нагрузки в сочетании с монотерапией одним из перечисленных препаратов не приводят к адекватному гликемическому контролю.

Комбинирование с производными сульфонилмочевины

Препарат РАВИДАГЛИН в комбинации с производными сульфонилмочевины показан пациентам с СД2 для улучшения гликемического контроля, если диета и физические нагрузки в сочетании с монотерапией одним из перечисленных препаратов не приводят к адекватному гликемическому контролю.

Комбинирование с агонистами PPAR-γ

Препарат РАВИДАГЛИН в комбинации с агонистами PPAR-γ (тиазолидиндионами) показан пациентам с СД2 для улучшения гликемического контроля, если диета и физические нагрузки в сочетании с монотерапией одним из перечисленных препаратов не приводят к адекватному гликемическому контролю.

Комбинирование с метформином и производными сульфонилмочевины

Препарат РАВИДАГЛИН в комбинации с метформином и производными сульфонилмочевины показан пациентам с СД2 для улучшения гликемического контроля, если диета и физические нагрузки в сочетании с терапией двумя из перечисленных препаратов не приводят к адекватному гликемическому контролю.

Комбинирование с метформином и агонистами PPAR-γ

Препарат РАВИДАГЛИН в комбинации с метформином и агонистами PPAR-γ показан пациентам с СД2 для улучшения гликемического контроля, если диета и физические нагрузки в сочетании с терапией двумя из перечисленных препаратов не приводят к адекватному гликемическому контролю.

Комбинирование с инсулином

Препарат РАВИДАГЛИН показан пациентам с СД2 в качестве дополнения к инсулину (с или без метформина), если диета, физические нагрузки и стабильная доза инсулина не приводят к адекватному гликемическому контролю.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Рекомендуемая доза препарата РАВИДАГЛИН составляет 100 мг 1 раз в сутки внутрь в качестве монотерапии либо в комбинации с метформином, или производными сульфонилмочевины, или агонистами PPAR-γ, или инсулином (с или без метформина), либо в комбинации с метформином и производными сульфонилмочевины или с метформином и агонистами PPAR-γ.

Режим дозирования метформина, производных сульфонилмочевины и агонистов PPAR-γ следует подбирать исходя из рекомендованных доз для этих лекарственных средств. При комбинировании препарата РАВИДАГЛИН с производными сульфонилмочевины или с инсулином традиционно рекомендуемую дозу производного сульфонилмочевины или инсулина

целесообразно уменьшить для снижения риска развития сульфон-индуцированной или инсулин-индуцированной гипогликемии (см. раздел 4.4, подраздел «Гипогликемия»).

Если пациент пропустил прием препарата РАВИДАГЛИН, препарат должен быть принят как можно быстрее после того, как пациент вспомнит о пропущенном приеме препарата.

Недопустим прием двойной дозы препарата РАВИДАГЛИН в один день.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

У пожилых пациентов коррекции дозы препарата РАВИДАГЛИН не требуется.

Пациенты с почечной недостаточностью

Ввиду необходимости коррекции дозы пациентам с нарушением функции почек рекомендуется проводить оценку функции почек до начала лечения препаратом РАВИДАГЛИН и периодически в процессе лечения.

Пациентам с нарушением функции почек легкой степени тяжести (расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) от ≥ 60 до < 90 мл/мин/1,73 м²) коррекции дозы препарата РАВИДАГЛИН не требуется.

Пациентам с нарушением функции почек средней степени тяжести (рСКФ от ≥ 45 до < 60 мл/мин/1,73 м²) коррекции дозы препарата РАВИДАГЛИН не требуется.

У пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести (рСКФ от ≥ 30 до < 45 мл/мин/1,73 м²) доза препарата РАВИДАГЛИН составляет 50 мг 1 раз в сутки.

У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (рСКФ от ≥ 15 до < 30 мл/мин/1,73 м²) или терминальной стадией хронической почечной недостаточности (хронической болезнью почек – ХБП) (рСКФ < 15 мл/мин/1,73 м²), включая пациентов, нуждающихся в гемодиализе или перитонеальном диализе, доза препарата РАВИДАГЛИН составляет 25 мг 1 раз в сутки. Препарат РАВИДАГЛИН может применяться независимо от расписания процедуры диализа.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Не требуется коррекции дозы препарата РАВИДАГЛИН у пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести. Препарат не исследовался у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени тяжести.

Дети

Применение ситаглиптина у детей до 18 лет противопоказано. Безопасность и эффективность ситаглиптина у детей на данный момент не установлены.

Способ применения

Препарат РАВИДАГЛИН принимают внутрь, независимо от приема пищи.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к ситаглиптину и/или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Сахарный диабет 1-го типа.
- Диабетический кетоацидоз.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Нарушение функции почек

Основной путь выведения ситаглиптина из организма – почечная экскреция. Для достижения таких же плазменных концентраций, как и у пациентов с нормальной функцией почек, пациентам с рСКФ <45 мл/мин/1,73 м², а также пациентам с терминальной стадией ХБП, требующей гемодиализа или перитонеального диализа, требуется проводить коррекцию (снижение) дозы препарата РАВИДАГЛИН (см. раздел 4.2, подраздел «Пациенты с почечной недостаточностью»).

Панкреатит

Были получены сообщения о развитии острого панкреатита, включая геморрагический или некротический с летальным исходом и без летального исхода, у пациентов, принимающих ситаглиптин (см. раздел 4.8). Пациенты должны быть проинформированы о характерных симптомах острого панкреатита (стойкие, сильные боли в животе). Клинические проявления панкреатита исчезали после прекращения приема ситаглиптина. В случае подозрения на панкреатит необходимо прекратить прием препарата РАВИДАГЛИН и других потенциально опасных лекарственных препаратов.

Гипогликемия

По данным клинических исследований ситаглиптина, частота возникновения гипогликемии при монотерапии и комбинированной терапии с препаратами, не вызывающими гипогликемию (метформин, пиоглитазон), была сопоставима с частотой развития гипогликемии в группе плацебо. Как и в случае приема других гипогликемических препаратов совместно с производными сульфонилмочевины или инсулином, частота возникновения гипогликемии при применении ситаглиптина в комбинации с инсулином или производными сульфонилмочевины была выше, чем при приеме плацебо (см. раздел 4.8). С целью снижения риска развития инсулин- или сульфон-индуцированной гипогликемии дозу инсулина или производного сульфонилмочевины следует уменьшить (см. раздел 4.2).

Реакции гиперчувствительности

В ходе пострегистрационного мониторинга применения ситаглиптина были выявлены серьезные реакции гиперчувствительности. Данные реакции включали анафилаксию, ангионевротический отек, эксфолиативные кожные заболевания, включая синдром Стивенса–Джонсона. Поскольку эти данные были получены добровольно от популяции неопределенного размера, частоту и причинно-следственную связь данных реакций с терапией определить невозможно. Данные реакции возникали в течение первых 3 месяцев после начала лечения ситаглиптином, некоторые наблюдались после приема первой дозы препарата. Если подозревается развитие реакции гиперчувствительности, необходимо отменить прием препарата, оценить другие возможные причины развития нежелательного явления и назначить альтернативную терапию сахарного диабета (см. разделы 4.3 и 4.8).

Применение у лиц пожилого возраста

В клинических исследованиях эффективность и безопасность препарата РАВИДАГЛИН у пациентов пожилого возраста (≥65 лет, 409 пациентов) были сравнимы с этими показателями у пациентов моложе 65 лет. Коррекции дозы в зависимости от возраста не требуется. Пациенты пожилого возраста чаще склонны к развитию нарушения функции почек. Соответственно, как и в других возрастных группах, необходима коррекция дозы у пациентов с выраженным нарушением функции почек (см. раздел 4.2).

Буллезный пемфигоид

У пациентов, принимавших ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), сообщалось о пострегистрационных случаях возникновения буллезного пемфигоида, требующего госпитализации. В сообщенных случаях пациенты выздоравливали либо от местной, либо от системной иммуносупрессивной терапии и отмены ингибитора ДПП-4. Пациенты должны быть проинформированы о необходимости сообщать о развитии волдырей или изъязвлений в ходе лечения препаратом РАВИДАГЛИН. В случае подозрения на буллезный пемфигоид необходимо прекратить прием препарата РАВИДАГЛИН и обратиться к дерматологу для диагностики и назначения соответствующего лечения.

Вспомогательные вещества

Натрий

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на одну таблетку, покрытую пленочной оболочкой, т.е., по сути, не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

В исследованиях по взаимодействию с другими лекарственными средствами ситаглиптин не оказывал клинически значимого эффекта на фармакокинетику следующих препаратов: метформина, росиглитазона, глибенкламида, симвастатина, варфарина, пероральных контрацептивов. Исходя из этого ситаглиптин не ингибирует изоферменты цитохрома P450 CYP3A4, 2C8 или 2C9. Исследования *in vitro* показали, что ситаглиптин также не ингибирует изоферменты CYP2D6, 1A2, 2C19 и 2B6 и не индуцирует изофермент CYP3A4.

Множественный прием метформина в комбинации с ситаглиптином не оказывал существенного влияния на фармакокинетические параметры ситаглиптина у пациентов с СД2.

По данным популяционного фармакокинетического анализа у пациентов с СД2, сопутствующая терапия не оказывала клинически значимого влияния на фармакокинетику ситаглиптина. В исследовании оценивали ряд препаратов, наиболее часто используемых пациентами с СД2, в том числе гиполипидемические препараты (статины, фибраты, эзетимиб), антиагреганты (клопидогрел), антигипертензивные препараты (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)), антагонисты рецепторов ангиотензина II, бета-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, гидрохлоротиазид, нестероидные противовоспалительные препараты (напроксен, диклофенак, целекоксиб), антидепрессанты (бупропион, флуоксетин, сертралин), антигистаминные препараты (цетиризин), ингибиторы протонной помпы (омепразол, лансопразол) и препараты для лечения эректильной дисфункции (силденафил).

Было отмечено небольшое увеличение площади под кривой «концентрация–время» (AUC) (11 %), а также средней максимальной плазменной концентрации (C_{max}) (18 %) дигоксина при совместном применении с ситаглиптином. Это увеличение не считается клинически значимым. Не рекомендуется изменение дозы ни дигоксина, ни ситаглиптина при совместном их применении.

Было отмечено увеличение AUC и C_{max} ситаглиптина на 29 и 68 % соответственно у пациентов при совместном применении разовой пероральной дозы 100 мг ситаглиптина и разовой пероральной дозы 600 мг циклоспорина, мощного ингибитора Р-гликопротеина (P-gp). Наблюдаемые изменения фармакокинетических характеристик ситаглиптина не считаются

клинически значимыми. Не рекомендуется изменение дозы ситаглиптина при совместном применении с циклоспорином и другими ингибиторами P-gp (например, кетоконазолом).

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

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

Лактация

Отсутствуют данные о проникновении ситаглиптина в грудное молоко. Следовательно, препарат РАВИДАГЛИН не должен назначаться в период грудного вскармливания.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат РАВИДАГЛИН не оказывает влияния или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Сообщалось о серьезных нежелательных реакциях, включавших панкреатит и реакции гиперчувствительности. Гипогликемию регистрировали при приеме ситаглиптина в сочетании с производными сульфонилмочевины (4,7–13,8 %) и инсулином (9,6 %) (см. раздел 4.4).

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции перечислены ниже (табл. 1) по системно-органным классам и частоте. Частоты определены как:

очень часто ($\geq 1/10$);

часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$);

нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$);

редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1000$);

очень редко ($< 1/10\,000$);

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 1. Частота нежелательных реакций, выявленных в плацебо-контролируемых клинических исследованиях ситаглиптина в монотерапии и при пострегистрационном наблюдении

Нежелательная реакция	Частота нежелательной реакции
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	

Нежелательная реакция	Частота нежелательной реакции (по исследованию 0004)
Тромбоцитопения	Редко
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	
Реакции гиперчувствительности, в том числе анафилаксия*†	Частота неизвестна
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	
Гипогликемия†	Часто
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
Головная боль	Часто
Головокружение	Нечасто
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	
Интерстициальная болезнь легких*	Частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	
Запор	Нечасто
Рвота*	Частота неизвестна
Острый панкреатит*†‡	Частота неизвестна
Фатальный и нефатальный геморрагический и некротический панкреатит*†	Частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	
Зуд*	Нечасто
Ангioneвротический отек*†	Частота неизвестна
Сыпь*†	Частота неизвестна
Крапивница*†	Частота неизвестна
Кожный васкулит*†	Частота неизвестна
Экфолиативные заболевания кожи, включая синдром Стивенса–Джонсона*†	Частота неизвестна
Буллезный пемфигоид*	Частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани</i>	
Артралгия*	Частота неизвестна
Миалгия*	Частота неизвестна
Боль в спине*	Частота неизвестна
Артропатия*	Частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	
Нарушение функции почек*	Частота неизвестна
Острая почечная недостаточность*	Частота неизвестна

* Нежелательные явления были выявлены в ходе пострегистрационного наблюдения.

† См. раздел 4.4.

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

Описание отдельных нежелательных реакций

Помимо связанных с препаратом нежелательных реакций, описанных выше, нежелательные реакции регистрировали независимо от наличия связи с препаратом, если они развивались как минимум у ≥ 5 % пациентов, получавших ситаглиптин, в том числе инфекции верхних дыхательных путей и назофарингит.

Нежелательными явлениями, подлежавшими регистрации дополнительно независимо от наличия связи с приемом препарата, были реакции, которые чаще развивались у пациентов, получавших

ситаглиптин (частота не достигала уровня 5 %, но была на $\geq 0,5$ % выше в группе ситаглиптина по сравнению с контрольной группой); они включали остеоартроз и боль в конечностях.

Некоторые нежелательные реакции регистрировались чаще в исследованиях с комбинированным применением ситаглиптина и других сахароснижающих препаратов, чем в исследованиях монотерапии ситаглиптином. Они включали гипогликемию (очень часто в комбинации с производными сульфонилмочевины и метформином), грипп (часто на фоне приема инсулина (с метформином и без него)), тошноту и рвоту (часто в комбинации с метформином), метеоризм (часто при применении вместе с метформином или пиоглитазоном), запор (часто при применении в сочетании с производными сульфонилмочевины и метформином), периферические отеки (часто при применении в сочетании с пиоглитазоном или комбинацией пиоглитазона и метформина), сонливость и диарею (нечасто в комбинации с метформином) и сухость во рту (нечасто в комбинации с инсулином (с метформином и без него)).

Исследование по оценке сердечно-сосудистой безопасности ситаглиптина (TECOS)

В исследование по оценке сердечно-сосудистой безопасности ситаглиптина (TECOS) было включено 7332 пациента, которые принимали ситаглиптин в дозе 100 мг в день (или 50 мг в день, если исходный показатель рСКФ был ≥ 30 и < 50 мл/мин/1,73 м²), и 7339 пациентов, принимавших плацебо, в общей популяции пациентов, которым было назначено лечение (Intention-to-Treat, ИТТ). Исследуемый препарат (ситаглиптин или плацебо) добавлялся к стандартной терапии согласно существующим национальным стандартам по выбору целевого уровня гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) и контролю сердечно-сосудистых факторов риска. Общая частота возникновения серьезных нежелательных явлений у пациентов, принимавших ситаглиптин, была такой же, как у пациентов, принимавших плацебо.

В популяции ИТТ среди пациентов, которые исходно получали инсулинотерапию и/или препараты сульфонилмочевины, частота возникновения эпизодов тяжелой гипогликемии составила 2,7 % у пациентов, принимавших ситаглиптин, и 2,5 % у пациентов, принимавших плацебо. Среди пациентов, исходно не получавших инсулин и/или препараты сульфонилмочевины, частота возникновения эпизодов тяжелой гипогликемии составила 1,0 % в группе ситаглиптина и 0,7 % в группе плацебо. Частота возникновения подтвержденных экспертизой случаев панкреатита составила 0,3 % у пациентов, принимавших ситаглиптин, и 0,2 % у пациентов, принимавших плацебо.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза–риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

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

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

Во время клинических исследований с участием здоровых добровольцев разовая доза 800 мг ситаглиптина в целом хорошо переносилась. Минимальные изменения интервала QT, не считающиеся клинически значимыми, отмечались в одном из исследований ситаглиптина в дозе 800 мг в сутки. Доза свыше 800 мг в сутки у человека не изучалась.

В I фазе клинических исследований многократного приема каких-либо связанных с лечением ситаглиптином нежелательных реакций при приеме препарата в суточной дозе до 400 мг на протяжении 28 дней не отмечали.

Лечение

В случае передозировки необходимо начать стандартные поддерживающие мероприятия: удаление неабсорбированного препарата из желудочно-кишечного тракта, мониторинг показателей жизнедеятельности, включая электрокардиографию (ЭКГ), а также назначение поддерживающей терапии, если требуется.

Ситаглиптин плохо выводится при диализе. В клинических исследованиях только 13,5 % дозы удалялось из организма в течение 3–4-часового сеанса диализа. Пролонгированный диализ может назначаться в случае клинической необходимости. Данных об эффективности перитонеального диализа ситаглиптина нет.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства для лечения сахарного диабета; гипогликемические средства, кроме инсулинов; ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4).

Код АТХ: A10BH01.

Механизм действия

Ситаглиптин является активным при пероральном приеме, высокоселективным ингибитором фермента ДПП-4, предназначенным для лечения СД2. Ситаглиптин отличается по химической структуре и фармакологическому действию от аналогов глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1), инсулина, производных сульфонилмочевины, бигуанидов, агонистов гамма-рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (PPAR-γ), ингибиторов альфа-глюкозидазы, аналогов амилина. Ингибируя ДПП-4, ситаглиптин повышает концентрацию двух гормонов семейства инкретинов – ГПП-1 и глюкозозависимого инсулиноотропного полипептида (ГИП). Гормоны семейства инкретинов секретируются в кишечнике в течение суток, их концентрация повышается в ответ на прием пищи. Инкретины являются частью внутренней физиологической системы регуляции гомеостаза глюкозы. При нормальной или повышенной концентрации глюкозы в крови гормоны семейства инкретинов способствуют увеличению синтеза инсулина, а также его секреции бета-клетками поджелудочной железы за счет сигнальных внутриклеточных механизмов, ассоциированных с циклическим аденозинмонофосфатом (цАМФ).

ГПП-1 также способствует подавлению повышенной секреции глюкагона альфа-клетками поджелудочной железы. Снижение концентрации глюкагона на фоне повышения концентрации инсулина способствует уменьшению продукции глюкозы печенью, что в итоге приводит к уменьшению гликемии. Этот механизм действия отличается от механизма действия производных сульфонилмочевины, которые стимулируют высвобождение инсулина и при низкой

концентрации глюкозы в крови, что чревато развитием сульфон-индуцированной гипогликемии не только у пациентов с СД2, но и у здоровых лиц.

При низкой концентрации глюкозы в крови перечисленные эффекты инкретинов в ответ на выброс инсулина и уменьшение секреции глюкагона не наблюдаются. ГПП-1 и ГИП не влияют на выброс глюкагона в ответ на гипогликемию. В физиологических условиях активность инкретинов ограничивается ферментом ДПП-4, который быстро гидролизует инкретины с образованием неактивных продуктов.

Ситаглиптин предотвращает гидролиз инкретинов ферментом ДПП-4, тем самым увеличивая плазменные концентрации активных форм ГПП-1 и ГИП. Повышая концентрацию инкретинов, ситаглиптин увеличивает глюкозозависимый выброс инсулина и способствует уменьшению секреции глюкагона. У пациентов с СД2 и гипергликемией эти изменения секреции инсулина и глюкагона приводят к снижению концентрации HbA_{1c} и уменьшению плазменной концентрации глюкозы, определяемой натощак и после нагрузочной пробы.

У пациентов с СД2 прием одной дозы ситаглиптина приводит к ингибированию активности фермента ДПП-4 на 24 часа, что способствует увеличению концентрации циркулирующих инкретинов ГПП-1 и ГИП в 2–3 раза, нарастанию плазменной концентрации инсулина и С-пептида, снижению концентрации глюкагона в плазме крови, уменьшению гликемии натощак, а также уменьшению гликемии после нагрузки глюкозой или пищевой нагрузки.

Клиническая эффективность и безопасность

Влияние на артериальное давление

В рандомизированном плацебо-контролируемом перекрестном исследовании с участием пациентов с артериальной гипертензией сочетанный прием гипотензивных препаратов (одного или более из списка: ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, блокаторы кальциевых каналов, бета-адреноблокаторы, диуретики) с ситаглиптином в целом хорошо переносился пациентами. У этой категории пациентов ситаглиптин продемонстрировал незначительное гипотензивное действие: в суточной дозе 100 мг ситаглиптин снижал среднесуточное амбулаторное значение систолического артериального давления на 2 мм рт.ст. по сравнению с группой плацебо. У пациентов с нормальным артериальным давлением не наблюдали гипотензивного эффекта.

Влияние на электрофизиологию сердца

В рандомизированном плацебо-контролируемом перекрестном исследовании здоровые добровольцы принимали либо ситаглиптин однократно в дозе 100 мг или 800 мг (8-кратное превышение рекомендуемой дозы), либо плацебо. После приема рекомендуемой терапевтической дозы 100 мг какого-либо влияния препарата на продолжительность интервала QT как в момент достижения C_{max} ситаглиптина, так и в других точках проверки на протяжении всего исследования не наблюдали. После приема 800 мг ситаглиптина максимальное увеличение скорректированного по плацебо среднего изменения длительности интервала QT по сравнению с исходным значением через 3 часа после приема препарата составило 8,0 мс. Подобное незначительное увеличение было расценено как клинически незначимое. После приема дозы 800 мг значение C_{max} ситаглиптина примерно в 11 раз превышало соответствующее значение после приема терапевтической дозы 100 мг.

Исследование по оценке сердечно-сосудистой безопасности ситаглиптина (TECOS)

В исследовании по оценке сердечно-сосудистой безопасности ситаглиптина (TECOS) пациенты принимали ситаглиптин в дозе 100 мг в день (или 50 мг в день, если исходный показатель рСКФ

был ≥ 30 и < 50 мл/мин/1,73 м²) или плацебо, которые добавлялись к стандартной терапии согласно существующим национальным стандартам по определению целевых уровней HbA_{1c} и контролю сердечно-сосудистых факторов риска. По завершении среднего периода наблюдения, составившего 3 года, у пациентов с СД2 прием ситаглиптина в дополнение к стандартному лечению не увеличивал риск серьезных нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы (соотношение рисков 0,98; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,89–1,08; $p < 0,001$ для доказательства отсутствия превосходства) или риск госпитализации по причине сердечной недостаточности (соотношение рисков 1,00; 95 % ДИ 0,83–1,20; $p = 0,98$ для различия частоты рисков) по сравнению со стандартным лечением без дополнительного приема ситаглиптина.

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетика ситаглиптина всесторонне описана у здоровых лиц и пациентов с СД2. У здоровых лиц после перорального приема 100 мг ситаглиптина отмечается быстрая абсорбция препарата с достижением C_{max} в интервале от 1 до 4 часов с момента приема. AUC увеличивается пропорционально дозе и составляет у здоровых субъектов 8,52 мкмоль/л $\times$ ч при приеме 100 мг внутрь, C_{max} – 950 нмоль/л. AUC ситаглиптина в плазме крови увеличивалась приблизительно на 14 % после следующего приема дозы 100 мг препарата по достижении равновесного состояния после приема первой дозы. Внутри- и межсубъектные коэффициенты вариации AUC ситаглиптина были незначительными.

Абсорбция

Абсолютная биодоступность ситаглиптина составляла приблизительно 87 %. Поскольку совместный прием ситаглиптина и пищи с высоким содержанием жиров не оказывает эффекта на фармакокинетику, препарат РАВИДАГЛИН можно назначать независимо от приема пищи.

Распределение

Средний объем распределения в равновесном состоянии после приема однократной дозы 100 мг ситаглиптина у здоровых добровольцев составляет приблизительно 198 л. Фракция ситаглиптина, связывающаяся с белками плазмы, относительно низка и составляет 38 %.

Биотрансформация

Приблизительно 79 % ситаглиптина выводится в неизменном виде почками. Метаболизируется лишь незначительная часть поступившего в организм препарата.

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

Элиминация

После перорального приема ¹⁴C-меченного ситаглиптина здоровыми добровольцами приблизительно 100 % введенного ситаглиптина выводилось через кишечник (13 %) или почками (87 %) в течение одной недели после приема препарата. Средний период полувыведения ситаглиптина ($T_{1/2}$) при пероральном приеме 100 мг составляет приблизительно 12,4 часа; почечный клиренс составляет приблизительно 350 мл/мин.

Выведение ситаглиптина осуществляется первично путем экскреции почками по механизму активной канальцевой секреции. У человека ситаглиптин является субстратом для транспортера

органических анионов третьего типа (hOAT3), который может быть вовлечен в процесс выведения ситаглиптина почками. Клинически вовлеченность hOAT3 в транспорт ситаглиптина не изучалась. Ситаглиптин также является субстратом P-гр, который может участвовать в процессе выведения ситаглиптина почками. Однако циклоспорин, являющийся ингибитором P-гр, не уменьшал почечный клиренс ситаглиптина.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

Открытое исследование ситаглиптина в дозе 50 мг в сутки было проведено с целью изучения его фармакокинетики у пациентов с различной степенью тяжести хронического нарушения функции почек в сравнении с контрольной группой здоровых добровольцев. В исследование были включены пациенты с нарушением функции почек легкой, средней и тяжелой степени, а также пациенты с терминальной стадией ХБП, находящиеся на гемодиализе. Кроме того, влияние нарушения функции почек на фармакокинетику ситаглиптина у пациентов с СД2 и нарушением функции почек легкой, средней или тяжелой степени (включая пациентов с терминальной стадией ХБП) оценивали с использованием популяционных фармакокинетических анализов.

Увеличение AUC ситаглиптина в плазме приблизительно в 1,2 и 1,6 раза по сравнению с контрольной группой отмечалось у пациентов с нарушением функции почек легкой степени тяжести (pСКФ от ≥ 60 до < 90 мл/мин/1,73 м²) и у пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести (pСКФ от ≥ 45 до < 60 мл/мин/1,73 м²) соответственно. Поскольку увеличение этого показателя не является клинически значимым, коррекции дозы у этих пациентов не требуется. Приблизительно двукратное увеличение AUC ситаглиптина в плазме отмечалось у пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести (pСКФ от ≥ 45 до < 60 мл/мин/1,73 м²) и приблизительно четырехкратное – у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (pСКФ < 30 мл/мин/1,73 м²), включая пациентов с терминальной стадией ХБП, нуждающихся в диализе. Ситаглиптин в незначительном количестве удалялся во время процедуры гемодиализа: только 13,5 % от введенной дозы было выведено из организма в течение 3–4-часового сеанса диализа, начатого через 4 часа после введения препарата. Таким образом, для достижения терапевтической концентрации ситаглиптина в плазме крови (сходной с таковой у пациентов с нормальной функцией почек) у пациентов с pСКФ < 45 мл/мин/1,73 м² рекомендованы более низкие дозы (см. раздел 4.2).

Печеночная недостаточность

У пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести (7–9 баллов по шкале Чайлд–Пью) средняя AUC и C_{max} ситаглиптина при однократном приеме в дозе 100 мг увеличиваются приблизительно на 21 и 13 % соответственно по сравнению с контрольной группой здоровых добровольцев. Таким образом, коррекции дозы препарата при нарушениях функции печени легкой и средней степени тяжести не требуется.

Нет клинических данных о применении ситаглиптина у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени тяжести (более 9 баллов по шкале Чайлд–Пью). Однако вследствие того, что ситаглиптин первично выводится почками, не следует ожидать значимого изменения его фармакокинетики у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени тяжести.

Лица пожилого возраста

Возраст пациентов не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетику ситаглиптина. По сравнению с молодыми пациентами у пациентов пожилого возраста (65–80 лет)

концентрация ситаглиптина была приблизительно на 19 % выше. Коррекции дозы препарата в зависимости от возраста пациента не требуется.

Дети

Фармакокинетика ситаглиптина (однократная доза 50, 100 или 200 мг) была исследована у детей в возрасте от 10 до 17 лет с СД2. В этой популяции скорректированная по дозе AUC ситаглиптина в плазме была примерно на 18 % ниже по сравнению с таковой у взрослых пациентов с СД2 при приеме дозы 100 мг. Это не считается клинически значимым различием, основанным на плоском соотношении фармакокинетики и фармакодинамики между дозами 50 мг и 100 мг у взрослых.

Исследований с применением ситаглиптина у детей младше 10 лет не проводилось.

5.3. Данные доклинической безопасности

Почечная и печеночная токсичность наблюдалась у грызунов при значениях системной экспозиции, в 58 раз превышающих уровень экспозиции у человека, при этом максимальная экспозиция, не приводящая к развитию нежелательных эффектов, была в 19 раз выше уровня экспозиции у человека. При экспозиции, в 67 раз превышающей уровень клинической экспозиции, у крыс наблюдались аномалии резцовых зубов; по данным 14-недельного исследования на крысах, максимальная экспозиция, не приводящая к развитию нежелательных эффектов, была в 58 раз выше уровня экспозиции у человека. Значимость этих наблюдений для человека неизвестна. При экспозиции, превышающей уровень клинической экспозиции приблизительно в 23 раза, у собак наблюдались связанные с лечением преходящие физические признаки, некоторые из которых указывают на токсическое действие на нервную систему, например, дыхание через открытый рот, слюнотечение, рвота пенистыми массами белого цвета, атаксия, дрожь, снижение активности и (или) сгорбленная поза. Кроме того, при дозах, приводящих к системной экспозиции, которая превышает уровень экспозиции у человека приблизительно в 23 раза, гистологически также наблюдалась очень слабая или слабая мышечная дегенерация. Максимальной экспозицией, не приводящей к развитию этого нежелательного эффекта, была экспозиция, в 6 раз превышающая уровень клинической экспозиции.

В доклинических исследованиях ситаглиптин не продемонстрировал генотоксичности. Ситаглиптин не продемонстрировал канцерогенного потенциала у мышей. У крыс повышалась частота случаев аденом и карцином печени при уровнях системной экспозиции, в 58 раз превышающих экспозицию у человека. Поскольку гепатотоксичность коррелировала с возникновением неоплазии печени у крыс, это увеличение частоты опухолей печени у крыс, вероятно, было вторичным по отношению к хронической гепатотоксичности при этой высокой дозе. В связи с высоким резервом безопасности (19-кратно при этом уровне, не приводящем к развитию нежелательных эффектов) эти неопластические изменения не расцениваются как имеющие отношение к человеку.

Нежелательное воздействие на репродуктивную функцию не наблюдалось у самцов и самок крыс, которым давали ситаглиптин до и в течение периода спаривания.

В исследовании по изучению пре- и постнатального развития у крыс ситаглиптин не оказывал нежелательного воздействия.

В исследованиях по изучению воздействия на репродуктивную функцию было выявлено незначительное связанное с лечением увеличение частоты пороков внутриутробного развития ребер (отсутствие, гипоплазия и волнистость ребер) у потомства крыс при значениях системной экспозиции, превышающих таковые у человека более чем в 29 раз.

Токсическое воздействие на материнский организм было выявлено у кроликов при значениях системной экспозиции, превышающих таковые у человека более чем в 29 раз. В связи с высоким резервом безопасности эти результаты не расцениваются как представляющие риск для человека. Ситаглиптин в значительном количестве проникает в молоко кормящих крыс (соотношение молоко/плазма 4:1).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки

Целлюлоза микрокристаллическая тип 102

Кальция гидрофосфата дигидрат

Кроскармеллоза натрия

Повидон К90

Натрия стеарилфумарат

Магния стеарат

Пленочная оболочка

Поливиниловый спирт

Титана диоксид

Макрогол 4000

Тальк

Краситель железа оксид желтый (E172)

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 7 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки комбинированной (поливинилхлорид/поливинилиденхлорид) и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 14, 28, 56, 84 или 98 таблеток в банку полимерную (из полиэтилена) для лекарственных средств, укупоренную крышкой полимерной (из полипропилена) с контролем первого вскрытия.

На банку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей или самоклеящуюся этикетку.

Каждую банку, 2, 4, 8, 12 или 14 контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона коробочного.

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

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить (утилизировать) в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация
АО «Р-Фарм»
123154, г. Москва, ул. Берзарины, д. 19, к. 1
Телефон: +7 (495) 956-79-37
Факс: +7 (495) 956-79-38
Электронная почта: info@rpharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Российская Федерация
АО «Р-Фарм»
123154, г. Москва, ул. Берзарины, д. 19, к. 1
Телефон: +7 (495) 956-79-37
Факс: +7 (495) 956-79-38
Электронная почта: info@rpharm.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(003666)-(РГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата РАВИДАГЛИН доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации)
https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC.