

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского и
фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от «__» _____ 202_ г.
№ _____

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (Листок-вкладыш)

Торговое наименование

Ситаглисан

Международное непатентованное название

Ситаглиптин

Лекарственная форма, дозировка

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг, 50 мг, 100 мг

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Пищеварительный тракт и обмен веществ. Лекарственные препараты, применяемые при диабете. Препараты, снижающие уровень глюкозы в крови, исключая инсулины. Ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (DPP-4).

Ситаглиптин.

Код АТХ A10BH01

Показания к применению

Препарат Ситаглисан показан для улучшения контроля гликемии у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Монотерапия

- Показана пациентам, у которых не достигается адекватный контроль гликемии только диетой или физическими нагрузками, а также которым не показано применение метформина по причине противопоказаний или непереносимости.

Двухкомпонентная пероральная терапия, в комбинации:

- с метформином, когда диета, физические нагрузки плюс применение только метформина не обеспечивают адекватного контроля гликемии;
- с сульфонилмочевинной, когда диета, физические нагрузки плюс применение только сульфонилмочевины в максимально переносимой дозе не обеспечивают адекватного контроля гликемии, и когда не показано

применение метформина по причине противопоказаний или непереносимости;

- с агонистом PPAR γ (т. е. тиазолидиндионом), когда уместно применение агониста PPAR γ , и когда применение только агониста PPAR γ с диетой и физическими нагрузками не обеспечивают адекватного контроля гликемии.

Трехкомпонентная пероральная терапия, в комбинации с:

- с сульфонилмочевинной и метформином, когда диета и физические нагрузки, плюс двухкомпонентная терапия этими препаратами не обеспечивают адекватного контроля гликемии;

- с агонистом PPAR γ и метформином, когда уместно применение агониста PPAR γ , и когда диета и физические нагрузки плюс двухкомпонентная терапия этими препаратами не обеспечивают адекватного контроля гликемии.

Препарат Ситаглисан также показан как дополнение к инсулину (с/без метформина), когда диета и физические нагрузки плюс стабильная доза инсулина не обеспечивают адекватного контроля гликемии.

Перечень сведений, необходимых до начала применения

Противопоказания

– гиперчувствительность к активному веществу или к любому из вспомогательных веществ препарата.

Необходимые меры предосторожности при применении

Ситаглисан не следует назначать пациентам с сахарным диабетом 1 типа или для лечения диабетического кетоацидоза.

Острый панкреатит

Применение ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) связано с риском развития острого панкреатита. Пациенты должны быть проинформированы о характерных симптомах острого панкреатита: непроходящая, сильная боль в животе. Клинические проявления панкреатита исчезали после прекращения приема ситаглиптина (с поддерживающей терапией или без нее), очень редко сообщалось о случаях некротизирующего или геморрагического панкреатита и/или летальный исход. В случае подозрения на панкреатит необходимо прекратить прием препарата Ситаглисан и других потенциально опасных лекарственных препаратов; если подтвержден острый панкреатит, прием препарата Ситаглисан возобновлять не следует. Следует проявлять осторожность при применении препарата у пациентов с панкреатитом в анамнезе.

Гипогликемия при применении в комбинации с другими антигипергликемическими препаратами

По данным клинических исследований ситаглиптина, частота возникновения гипогликемии при монотерапии и комбинированной терапии с препаратами, не вызывающими гипогликемию (т. е. метформин и агонист PPAR γ (тиазолидиндион), была сопоставима с частотой развития гипогликемии в группе плацебо.

Гипогликемия наблюдалась при применении ситаглиптина в комбинации с инсулином или сульфонилмочевинной. Поэтому для снижения риска развития гипогликемии, индуцированной сульфонилмочевинной или инсулином, можно рассмотреть вопрос о снижении дозы этих препаратов.

Почечная недостаточность

Ситаглиптин выводится почками. Для достижения плазменных концентраций ситаглиптина, сравнимых с таковыми у пациентов с нормальной функцией почек, у пациентов с СКФ < 45 мл/мин рекомендовано применять препарат в сниженной дозе, а также у пациентов с терминальной стадией заболевания, требующей проведение гемодиализа или перитонеального диализа.

При назначении ситаглиптина в комбинации с другими антидиабетическими препаратами пациентам с нарушениями функции почек, следует проанализировать условия для такого применения.

Реакции гиперчувствительности

У пациентов, получавших ситаглиптин были выявлены серьезные реакции гиперчувствительности. Данные реакции включали анафилаксию, ангионевротический отек и эксфолиативные заболевания кожи, включая синдром Стивенса-Джонсона. Указанные реакции возникали в течение первых 3 месяцев после начала терапии, а в некоторых случаях после приема первой дозы. При подозрении на реакцию гиперчувствительности, следует немедленно прекратить прием препарата Ситаглисан. Следует оценить другие возможные причины этого явления и начать альтернативную терапию сахарного диабета.

Буллезный пемфигоид

В постмаркетинговом периоде сообщалось о случаях буллезного пемфигоида у пациентов, получающих лечение ингибиторами ДПП-4, включая ситаглиптин. При подозрении на буллезный пемфигоид следует прекратить прием препарата Ситаглисан.

Натрий

Этот препарат содержит менее 1 ммол натрия (23 мг) в 1 таблетке, т.е. практически не содержит натрия.

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Влияние других лекарственных препаратов на ситаглиптин

Риск клинически значимых взаимодействий при совместном применении лекарственных препаратов является низким.

Исследования *in vitro* показали, что основным ферментом, ответственным за частичный метаболизм ситаглиптина, является CYP3A4 с участием CYP2C8. У пациентов с нормальной функцией почек роль CYP3A4 в метаболизме ситаглиптина незначительна. Изофермент CYP3A4 может играть более значительную роль в выведении ситаглиптина у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью или терминальной стадией хронической болезни почек (ХБП). В связи с этим сильные ингибиторы CYP3A4 (кетоконазол, итраконазол, ритонавир, кларитромицин), вероятно, могут влиять на фармакокинетику ситаглиптина у пациентов с тяжелой почечной

недостаточностью или терминальной стадией ХБП. Эффекты мощных ингибиторов CYP3A4 при нарушении функции почек в клиническом исследовании не изучались.

Исследования транспорта *in vitro* показали, что ситаглиптин является субстратом р-гликопротеина и органического анионного переносчика-3 (ОАП-3). ОАП-3 опосредованный транспорт ситаглиптина подавлялся *in vitro* пробенецидом, хотя риск клинически значимых взаимодействий считается низким. Одновременное применение ингибиторов ОАП-3 не оценивалось *in vivo*.

Метформин: многократный прием метформина в дозе 1000 мг 2 раза/сут. в комбинации с ситаглиптином в дозе 50 мг 2 раза/сут. не оказывал значительного влияния на фармакокинетику ситаглиптина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Циклоспорин: проводилось исследование для оценки влияния циклоспорина, мощного ингибитора р-гликопротеина, на фармакокинетику ситаглиптина. При одновременном применении ситаглиптина в разовой дозе 100 мг перорально и циклоспорина в разовой дозе 600 мг перорально, показатели AUC и C_{max} ситаглиптина повышались приблизительно на 29% и 68%, соответственно. Эти изменения в фармакокинетике ситаглиптина не рассматривались как клинически значимые. Почечный клиренс ситаглиптина существенно не менялся. Поэтому, не ожидается значимых взаимодействий с другими ингибиторами р-гликопротеина.

Влияние ситаглиптина на другие лекарственные препараты

Дигоксин: ситаглиптин незначительно влияет на концентрации дигоксина в плазме крови. После применения 0,25 мг дигоксина одновременно со 100 мг ситаглиптина ежедневно на протяжении 10 дней, показатель AUC дигоксина в плазме крови повышался, в среднем, на 11%, а C_{max} в плазме крови - в среднем на 18%. Нет необходимости в коррекции дозы дигоксина. Однако следует наблюдать пациентов с риском относительно токсичности дигоксина при одновременном применении ситаглиптина и дигоксина.

Данные *in vitro* показывают, что ситаглиптин не ингибирует и не индуцирует изоферменты CYP450. В исследованиях ситаглиптин не влиял значительно на фармакокинетику метформина, глибурида, симвастатина, росиглитазона, варфарина и пероральных контрацептивов, что *in vivo* свидетельствует о низкой склонности к взаимодействиям с субстратами CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 и переносчиком органических катионов. Ситаглиптин может быть слабым ингибитором р-гликопротеина *in vivo*.

Специальные предупреждения

Применение в педиатрии

Ситаглиптин не следует применять детям и подросткам в возрасте от 10 до 17 лет по причине недостаточной эффективности. Ситаглиптин не изучался у детей в возрасте младше 10 лет.

Беременность

В связи с отсутствием данных не рекомендовано применение препарата во время беременности.

Лактация

Неизвестно выводится ли ситаглиптин с грудным молоком. Исследования на животных показали, что ситаглиптин проникает в молоко. Не следует применять препарат Ситаглисан в период кормления грудью.

Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Ситаглисан не оказывает влияния на способность управлять автотранспортом и сложными механизмами, однако, следует учитывать возможное развитие головокружения и сонливости, которые нечасто отмечались при применении ситаглиптина.

Применение препарата Ситаглисан в комбинации с производными сульфонилмочевины или с инсулином может вызывать гипогликемию, которая может влиять на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

Рекомендации по применению

Режим дозирования

Рекомендуемая доза составляет 100 мг 1 раз в сутки.

При применении препарата Ситаглисан в комбинации с метформином и/или агонистом PPAR γ режим дозирования метформина и/или агониста PPAR γ должен подбираться исходя из рекомендованных доз для этих лекарственных препаратов.

При применении препарата Ситаглисан в комбинации с производными сульфонилмочевины или инсулином традиционно рекомендуемую дозу производного сульфонилмочевины или инсулина целесообразно уменьшить для снижения риска гипогликемии.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

При назначении препарата Ситаглисан в комбинации с другими антидиабетическими препаратами пациентам с нарушениями функции почек следует проанализировать условия для такого применения.

Нет необходимости в коррекции дозы препарата для пациентов с нарушениями функции почек легкой степени тяжести (СКФ от ≥ 60 мл/мин до < 90 мл/мин).

Нет необходимости в коррекции дозы препарата для пациентов с нарушениями функции почек средней степени тяжести (СКФ от ≥ 45 мл/мин до < 60 мл/мин).

Для пациентов с нарушениями функции почек средней степени тяжести (СКФ от ≥ 30 мл/мин до < 45 мл/мин) доза препарата Ситаглисан составляет 50 мг 1 раз в сутки.

Для пациентов с нарушениями функции почек тяжелой степени тяжести (СКФ от ≥ 15 мл/мин до < 30 мл/мин) или с терминальной стадией

заболевания почек (СКФ < 15 мл/мин), включая пациентов, которым проводится гемодиализ или перитониальный диализ, доза препарата Ситаглисан составляет 25 мг 1 раз в сутки. Препарат можно принимать независимо от времени проведения диализа.

Поскольку коррекция дозы зависит от функции почек, следует оценивать функцию почек перед началом применения препарата Ситаглисан и периодически в дальнейшем.

Пациенты с нарушением функции печени

Не требуется коррекции дозы препарата Ситаглисан у пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести. Применение препарата не изучалось у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени тяжести (следует придерживаться мер предосторожности).

Пациенты пожилого возраста

Коррекции дозы препарата для пожилых пациентов не требуется.

Детский возраст

Ситаглиптин не следует применять детям и подросткам в возрасте от 10 до 17 лет по причине недостаточной эффективности. Ситаглиптин не изучался у детей в возрасте младше 10 лет.

Метод и путь введения

Внутрь.

Препарат можно принимать с пищей или без нее.

Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

Разовая доза 800 мг ситаглиптина в целом хорошо переносилась. Дозы выше 800 мг в сутки у людей не изучались. При многократном приеме ситаглиптина в суточной дозе до 400 мг на протяжении 28 дней, каких-либо нежелательных реакций, связанных с лечением, не отмечали.

Лечение: в случае передозировки следует применять стандартные меры, включающие в себя удаление неабсорбированного препарата из желудочно-кишечного тракта, клинический мониторинг (включая ЭКГ), симптоматическую терапию (при необходимости).

Ситаглиптин слабо диализируется. Только 13,5% дозы удалялось из организма в течение 3–4 часового сеанса диализа. Пролонгированный диализ может назначаться в случае клинической необходимости. Нет данных об эффективности перитонеального диализа ситаглиптина.

Меры, необходимые при пропуске одной или нескольких доз лекарственного препарата

При пропуске дозы препарата Ситаглисан, препарат должен быть принят как можно быстрее после того, как пациент вспомнит о пропущенном приеме препарата.

В один и тот же день не следует принимать удвоенную дозу препарата.

Прекращение применения лекарственного препарата

Продолжайте принимать этот препарат так долго, сколько назначит ваш врач, таким образом, вы можете продолжать регулировать уровень сахара у вас

в крови. Вы не должны прекращать прием этого препарата, не проконсультировавшись предварительно со своим врачом.

Рекомендации по обращению за консультацией к медицинскому работнику для разъяснения способа применения лекарственного препарата

Обратитесь к врачу или фармацевту за советом прежде, чем применять лекарственный препарат.

Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае

Количественные критерии частоты нежелательных реакций и классификация нежелательных реакций в соответствии с системно-органный классификацией и с частотой их возникновения (*Определение частоты побочных явлений проводится в соответствии со следующими критериями: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq$ от $1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq$ от $1/1000$ до $< 1/100$), редко ($\geq$ от $1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных).*

Часто

- гипогликемия
- головная боль

Нечасто

- головокружение
- запор
- зуд

Редко

- тромбоцитопения

Неизвестно

- реакции гиперчувствительности, в том числе анафилаксия
- интерстициальное заболевание легких
- рвота, острый панкреатит, летальный и нелетальный геморрагический и некротизирующий панкреатит
- ангионевротический отек, сыпь, крапивница, кожный васкулит, эксфолиативные заболевания кожи (включая синдром Стивенса-Джонсона), буллезный пемфигоид
- артралгия, миалгия, боль в спине, артропатия
- нарушение функции почек, острая почечная недостаточность.

При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов.

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан
<http://www.ndda.kz>

Дополнительные сведения

Состав лекарственного препарата

1 таблетка препарата

Ситаглисан, 25 мг содержит:

активное вещество: ситаглиптина гидрохлорида (эквивалентно ситаглиптину) 27.24 мг

вспомогательные вещества:

кальция гидрофосфат, целлюлоза микрокристаллическая, натрия крахмала гликолят (тип А), кремния диоксид коллоидный безводный, натрия стеарил фумарат

Оболочка - Опадрай оранжевый 85F230012

1 таблетка препарата Ситаглисан, 50 мг содержит:

активное вещество: ситаглиптина гидрохлорида (эквивалентно ситаглиптину) 54.48 мг

вспомогательные вещества:

кальция гидрофосфат, целлюлоза микрокристаллическая, натрия крахмала гликолят (тип А), кремния диоксид коллоидный безводный, натрия стеарил фумарат

оболочка - Опадрай оранжевый 85F38005

1 таблетка препарата Ситаглисан, 100 мг содержит:

активное вещество: ситаглиптина гидрохлорида (эквивалентно ситаглиптину) 108.96мг

вспомогательные вещества:

кальция гидрофосфат, целлюлоза микрокристаллическая, натрия крахмала гликолят (тип А), кремния диоксид коллоидный безводный, натрия стеарил фумарат

оболочка - Опадрай оранжевый 85F530030

Описание внешнего вида, запаха, вкуса

Таблетки светло-розового цвета, круглые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой (для дозировки 25 мг).

Таблетки светло-оранжевого цвета, круглые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой, с риской на одной стороне и отметкой «50» на другой стороне (для дозировки 50 мг).

Таблетки светло-коричневого цвета, круглые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой, с риской на одной стороне и отметкой «100» на другой стороне (для дозировки 100 мг).

Форма выпуска и упаковка

По 14 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой.

По 2 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в пачку картонную.

Срок хранения

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Сведения о производителе

АО «Химфарм», Республика Казахстан, г. Шымкент, ул. Рашидова, 81

Номер телефона +7 7252 (610151)

Номер автоответчика +7 7252 (561342)

Адрес электронной почты complaints@santo.kz

Держатель регистрационного удостоверения

АО «Химфарм», Республика Казахстан, г. Шымкент, ул. Рашидова, 81

Номер телефона +7 7252 (610151)

Номер автоответчика +7 7252 (561342)

Адрес электронной почты: complaints@santo.kz

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

АО «Химфарм», Республика Казахстан, г. Шымкент, ул. Рашидова, 81

Номер телефона +7 7252 (610150)

Адрес электронной почты phv@santo.kz; infomed@santo.kz