

ПТИАГЛИН
PTIAGLIN

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ

Птиаглин, Ptiaglin

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ

Ситаглиптин, Sitagliptin

ХИМИЧЕСКОЕ НАЗВАНИЕ

(3R)-3-амино-1-[3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил]-4-(2,4,5-трифторфенил)бутан-1-он (в виде фосфата безводного)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Описание:

Птиаглин 25 мг: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-коричневого до коричневого цвета, с надписью «S1» на одной стороне.

Птиаглин 50 мг: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-коричневого до коричневого цвета, с надписью «S2» на одной стороне.

Птиаглин 100 мг: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-коричневого до коричневого цвета, с надписью «S3» на одной стороне.

СОСТАВ

Таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит

Активное вещество: ситаглиптин (в форме ситаглиптина фосфата безводного) 25 мг, 50 мг или 100 мг.

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, кальция гидрофосфат безводный, кроскармеллоза натрия, натрия стеарилфумарат, магния стеарат.

Состав оболочки: Опадри® II коричневый 85F265003 (поливиниловый спирт частично гидролизованный, титана диоксид, макрогол, тальк, железа оксид желтый, железа оксид красный).

КОД ПРЕПАРАТА ПО АТХ A10BH01

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Ингибитор дипептидилпептидазы 4.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

ФАРМАКОДИНАМИКА

Ситаглиптин является активным при пероральном приеме, высокоселективным ингибитором фермента дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4), предназначенным для лечения сахарного диабета 2 типа. Ситаглиптин отличается по химической структуре и фармакологическому действию от аналогов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), инсулина, производных сульфонилмочевины, бигуанидов, агонистов γ -рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (PPAR- γ), ингибиторов α -гликозидазы, аналогов амилина. Ингибируя ДПП-4, ситаглиптин повышает концентрацию двух известных гормонов семейства инкретинов: ГПП-1 и глюкозозависимого инсулилотропного пептида (ГИП). Гормоны семейства инкретинов секретируются в кишечнике в течение суток, их уровень повышается в ответ на прием пищи. Инкретины являются частью внутренней физиологической системы регуляции гомеостаза

глюкозы. При нормальном или повышенном уровне глюкозы в крови гормоны семейства инкретинов способствуют увеличению синтеза инсулина, а также его секреции β -клетками поджелудочной железы за счет сигнальных внутриклеточных механизмов, ассоциированных с циклическим аденозинмонофосфатом.

ГПП-1 также способствует подавлению повышенной секреции глюкагона α -клетками поджелудочной железы. Снижение концентрации глюкагона на фоне повышения уровня инсулина способствует уменьшению продукции глюкозы печенью, что в итоге приводит к уменьшению гликемии.

При низкой концентрации глюкозы крови перечисленные эффекты инкретинов 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 уровень инкретинов, ситаглиптин увеличивает глюкозозависимый выброс инсулина и способствует уменьшению секреции глюкагона. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа с гипергликемией эти изменения секреции инсулина и глюкагона приводят к снижению уровня гликозилированного гемоглобина HbA1C и уменьшению плазменной концентрации глюкозы, определяемой натощак и после нагрузочной пробы.

У пациентов с сахарным диабетом 2 типа прием одной дозы препарата **Птиаглин** приводит к ингибированию активности фермента ДПП-4 в течение 24 часов, что приводит к увеличению уровня 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.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Фармакокинетика ситаглиптина всесторонне охарактеризована у здоровых лиц и пациентов с сахарным диабетом 2 типа. У здоровых лиц после перорального приема 100 мг ситаглиптина отмечается быстрая абсорбция препарата с достижением максимальной концентрации (C_{max}) в интервале от 1 до 4 часов с момента приема. Площадь под кривой «концентрация - время» (AUC) увеличивается пропорционально дозе, и составляет у здоровых субъектов $8,52 \text{ мкМ} \times \text{час}$ при приеме 100 мг внутрь, C_{max} составляла 950 нМ, средний период полувыведения составил 12,4 часа. Плазменная AUC ситаглиптина увеличивалась приблизительно на 14% после следующего приема дозы 100 мг препарата по достижению равновесного состояния после приема первой дозы. Внутри- и межсубъектные коэффициенты вариации AUC ситаглиптина были незначительными.

Абсорбция

Абсолютная биодоступность ситаглиптина составляет приблизительно 87%. Поскольку совместный прием препарата **Птиаглин** и жирной пищи не оказывает эффекта на фармакокинетику, то препарат **Птиаглин** может назначаться вне зависимости от приема пищи.

Распределение

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

Метаболизм

Приблизительно 79% ситаглиптина экскретируется в неизменном виде с мочой.

Метаболизируется лишь незначительная часть поступившего в организм препарата. После введения ^{14}C -меченого ситаглиптина внутрь приблизительно 16% радиоактивного препарата экскретировалось в виде его метаболитов. Были обнаружены следы 6 метаболитов ситаглиптина, вероятно не обладающие ДПП-4-ингибирующей активностью. В исследованиях *in vitro* было выявлено, что первичным ферментом, участвующем в ограниченном метаболизме ситаглиптина, является СУР3А4 с участием СУР2С8.

Выведение

После введения ^{14}C -меченого ситаглиптина внутрь здоровым добровольцам, в течение одной недели после приема препарата приблизительно 100% введенного препарата выводилось: 13% - через кишечник, 87% - почками. Средний период полувыведения ситаглиптина 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. Ситаглиптин является субстратом для транспортера органических анионов человека третьего типа (hOAT-3), который и может быть вовлечен в процесс выведения ситаглиптина почками. Клинически вовлеченность hOAT-3 в транспорт ситаглиптина не изучалась. Ситаглиптин также является субстратом р-гликопротеина, который также может участвовать в процессе почечной элиминации ситаглиптина. Однако, циклоспорин, являющийся ингибитором р-гликопротеина, не уменьшал почечный клиренс ситаглиптина.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

Открытое исследование препарата **Птиаглин** в дозировке 50 мг в сутки было проведено с целью изучения его фармакокинетики у пациентов с различной степенью тяжести хронической почечной недостаточности. Включенные в исследование пациенты были разделены на группы мягкой почечной недостаточности (клиренс креатинина составлял от 50 до 80 мл/мин), умеренной (клиренс креатинина составлял от 30 до 50 мл/мин) и тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина составлял менее 30 мл/мин), а также пациенты с терминальной стадией патологии почек, нуждающиеся в диализе.

У пациентов с мягкой почечной недостаточностью не отмечалось клинически значимого изменения концентрации ситаглиптина в плазме по сравнению с контрольной группой здоровых добровольцев. Увеличение AUC ситаглиптина приблизительно в два раза по сравнению с контрольной группой отмечалось у пациентов с умеренной почечной недостаточностью, приблизительно четырехкратное увеличение AUC отмечалось у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, а также у пациентов с терминальной стадией патологии почек по сравнению с контрольной группой. Ситаглиптин в слабой степени удалялся из циркуляции с помощью гемодиализа: только 13,5% дозы удалялось из организма в течение 3-4 часов сеанса диализа. Таким образом, для достижения терапевтической концентрации препарата в плазме крови (сходной с таковой у пациентов с нормальной функцией почек) у пациентов с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью требуется коррекция дозировки.

Пациенты с печеночной недостаточностью

У пациентов с умеренной печеночной недостаточностью (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) средняя AUC и C_{max} ситаглиптина при однократном приеме 100 мг увеличиваются приблизительно на 21% и 13% соответственно. Таким образом, коррекции дозировки препарата при мягкой и умеренной печеночной недостаточности не требуется.

Нет клинических данных о применении ситаглиптина у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью). Однако вследствие того, что препарат первично выводится почками, не следует ожидать значимого изменения фармакокинетики ситаглиптина у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью.

Пожилые пациенты

Возраст пациентов не оказывал клинически значимого воздействия на фармакокинетические параметры ситаглиптина. По сравнению с молодыми пациентами у пожилых пациентов (65-80 лет) концентрация ситаглиптина приблизительно на 19% выше. Коррекции дозы препарата в зависимости от возраста не требуется.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Препарат применяется в качестве монотерапии и комбинированной терапии: как дополнение к диете и физическим нагрузкам у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа для улучшения гликемического контроля.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Препарат **Птиаглин** принимают внутрь, запивая достаточным количеством жидкости, независимо от приема пищи.

Рекомендуемая дозировка препарата **Птиаглин** составляет 100 мг 1 раз в сутки.

В случае пропуска приема препарата **Птиаглин**, пациент должен принять его как можно быстрее после того, как он вспомнит о пропущенном приеме препарата.

Недопустим прием двойной дозы препарата **Птиаглин**.

Пациенты с почечной недостаточностью

Для пациентов с легкой почечной недостаточностью (клиренс креатинина ≥ 50 мл/мин) коррекции дозы не требуется.

Для пациентов с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина ≥ 30 мл/мин, но < 50 мл/мин) доза препарата **Птиаглин** составляет 50 мг 1 раз в сутки.

Для пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 30 мл/мин), а также с терминальной стадией патологии почек, нуждающихся в гемодиализе, доза препарата **Птиаглин** составляет 25 мг 1 раз в сутки. Препарат **Птиаглин** может применяться вне зависимости от расписания процедуры гемодиализа.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Не требуется коррекции дозировки препарата **Птиаглин** у пациентов с легкой и умеренной печеночной недостаточностью. Препарат не исследовался у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью.

Пожилые пациенты

Коррекции дозы препарата в зависимости от возраста не требуется. Следует соблюдать осторожность у пациентов старше 75 лет, поскольку имеются ограниченные данные по безопасности применения у данной возрастной группы.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к какому-либо из компонентов препарата;
- сахарный диабет 1 типа;
- диабетический кетоацидоз;
- возраст до 18 лет.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Использованные ниже параметры частоты побочных эффектов определены следующим образом: часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$; неустановленной частоты (частота не может быть установлена в связи с недостаточностью данных).

Со стороны иммунной системы: неустановленной частоты - реакции гиперчувствительности, включая анафилактикоидные реакции.

Метаболизм и нарушения питания: часто - гипогликемия.

Со стороны нервной системы: часто - головная боль; нечасто - головокружение.

Со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения: неустановленной частоты - инфекции верхних дыхательных путей.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: нечасто - запор; неустановленной частоты - рвота, острый панкреатит, фатальный и нефатальный геморрагический и некротизирующий панкреатит.

Со стороны кожи и подкожных тканей: неустановленной частоты - ангиоэдема, сыпь, крапивница, кожный васкулит, эксфолиативные кожные заболевания, включая синдром Стивенса-Джонсона.

Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани: неустановленной частоты - артралгия, миалгия, боль в спине.

Со стороны мочевыделительной системы: неустановленной частоты - нарушение функции почек, острая почечная недостаточность.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Панкреатит. Были получены сообщения о случаях острого панкреатита, включая фатальный и нефатальный геморрагический или некротизирующий панкреатит у пациентов, принимающих ситаглиптин. Поскольку эти сообщения присланы добровольно относительно популяции неопределенного размера, в общем невозможно достоверно оценить частоту или причинно-следственную взаимосвязь с применением препарата. Пациентов нужно проинформировать о характерных симптомах острого панкреатита: постоянная, интенсивная боль в животе. После отмены ситаглиптина наблюдалось разрешение панкреатита. Если есть подозрения на панкреатит, препарат **Птиаглин** и другие потенциально подозреваемые препараты необходимо отменить.

Применение у пациентов с почечной недостаточностью. Препарат **Птиаглин** выводится почками. Для достижения концентраций препарата **Птиаглин** в плазме крови, аналогичных концентрациям у пациентов с нормальной функцией почек, рекомендуются более низкие дозы для пациентов с умеренной или тяжелой формой почечной недостаточности, а также с терминальной стадией почечной недостаточности, требующей проведения гемодиализа или перитонеального диализа. Ситаглиптин не признан нефротоксичным на основании проведенных доклинических и клинических исследований при использовании в терапевтических дозах.

Гипогликемия при комбинации с производными сульфонилмочевины или инсулином. При применении препарата **Птиаглин** в комбинации с инсулином или сульфонилмочевинной, известных, как препараты, вызывающие гипогликемию, случаи гипогликемии наблюдались чаще, чем при приеме плацебо в комбинации с инсулином или сульфонилмочевинной. Поэтому, для снижения риска развития гипогликемии, индуцированной сульфонилмочевинной или инсулином, можно рассмотреть вопрос о снижении дозы этих препаратов.

Реакции гиперчувствительности. В постклинических исследованиях были зафиксированы случаи тяжелых реакций гиперчувствительности у пациентов, применявших ситаглиптин. Реакции гиперчувствительности проявлялись ангиоэдемой, анафилаксией, эксфолиативными кожными заболеваниями, включая синдром Стивенса-Джонсона. Большинство случаев зафиксировано при приеме препарата

сроком более 3-х месяцев, несколько случаев зафиксировано после однократного приема. Если зафиксированы реакции гиперчувствительности, то следует прекратить прием препарата и использовать другие средства терапии сахарного диабета.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ К ВОЖДЕНИЮ АВТОТРАНСПОРТА И УПРАВЛЕНИЮ МЕХАНИЗМАМИ

Не проводилось исследований по изучению влияния препарата **Птиаглин** на способность управлять автотранспортом. Тем не менее, не ожидается отрицательного влияния препарата на способность управления автомобилем или сложными механизмами.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ

Не проводилось контролируемых исследований препарата **Птиаглин** у беременных женщин. При исследовании у животных не было отмечено тератогенного действия препарата. Отсутствуют данные об экскреции ситаглиптина с молоком. Препарат должен назначаться в период лактации с осторожностью.

ПРИМЕНЕНИЕ В ПЕДИАТРИИ

Безопасность и эффективность применения препарата у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлены.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

В исследованиях взаимодействий с другими препаратами ситаглиптин не демонстрировал клинически значимого влияния на фармакокинетику следующих препаратов: метформин, розиглитазон, глибурид, симвастатин, варфарин и пероральные контрацептивы. Основываясь на этих данных, ситаглиптин не ингибирует СУР-изоферменты: СУР3А4, 2С8 или 2С9. Исходя из данных, полученных *in vitro*, также не ожидается, что ситаглиптин будет ингибировать СУР2D6, 1A2, 2С19 или 2В6, или индуцировать СУР3А4.

Одновременное многократное применение (2 раза в сутки) метформина с ситаглиптином не изменяло существенным образом фармакокинетику ситаглиптина у пациентов с диабетом 2 типа. Популяционные фармакокинетические анализы были проведены с участием пациентов с диабетом 2 типа. Сопутствующие препараты не оказывали клинически значимого влияния на фармакокинетику ситаглиптина. Оценивались препараты, которые часто применяются у пациентов с диабетом 2 типа, включая: препараты, понижающие уровень холестерина (статины, фибраты, зетимиб), антиагрегантные средства (клопидогрел), антигипертензивные (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина, р-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, гидрохлоротиазид), анальгетики и нестероидные противовоспалительные средства (напроксен, диклофенак, целекоксиб), антидепрессанты (бупропион, флуоксетин, сертралин), антигистаминные (цетиризин), ингибиторы протонной помпы (омепразол, лансопразол) и препараты для лечения эректильной дисфункции (силденафил).

Наблюдалось небольшое увеличение значения АUC (11%) и среднего значения C_{max} (18%) дигоксина при одновременном применении с ситаглиптином. Такие повышения не рассматривались как клинически значимые. Пациенты, получающие дигоксин, должны находиться под соответствующим наблюдением. Нет необходимости в коррекции дозы препарата **Птиаглин** или дигоксина.

Было отмечено увеличение значений АUC и C_{max} ситаглиптина приблизительно на 29% и 68% соответственно у пациентов при одновременном применении однократной

пероральной дозы 100 мг препарата **Птиаглин** и однократной пероральной дозы 600 мг циклоспорина, мощного ингибитора р-гликопротеина. Наблюдавшиеся изменения в фармакокинетике ситаглиптина не рассматриваются как клинически значимые. Не рекомендовано проводить коррекцию дозы препарата **Птиаглин** при одновременном назначении с циклоспорином или другими ингибиторами р-гликопротеина (например, кетоконазолом).

ПЕРЕДОЗИРОВКА

В случае передозировки необходимо начать стандартные поддерживающие мероприятия: удаление неабсорбированного препарата из желудочно-кишечного тракта, осуществление мониторинга показателей жизнедеятельности, включая электрокардиографию, а также назначение поддерживающей терапии, если требуется. Ситаглиптин слабо диализируется. Пролонгированный диализ может назначаться в случае клинической необходимости. Данных об эффективности перитонеального диализа ситаглиптина нет.

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

14 таблеток в блистере.

2 блистера вместе с листком-вкладышем в картонной коробке.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

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

Хранить в недоступном для детей месте!

СРОК ГОДНОСТИ

2 года от даты производства.

Не применять по истечении срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Отпускается по рецепту.