Янувия



Код АТХ:

- A10BH01

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Ситаглиптин

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 15 г - тубы алюминиевые (1) - коробки картонные.

Состав:

Одна таблетка содержит

Активное вещество: ситаглиптин (в форме фосфата моногидрата) 100 мг

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

Состав оболочки: Opadry II бежевый 85 F17438, поливиниловый спирт, титана диоксид, макрогол (полиэтиленгликоль) 3350, тальк, железа оксид желтый, железа оксид красный.

Описание:

Гель для наружного применения 1% блестящий, от белого до почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа:

- Метаболики

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

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 альфа-гликозидазы, аналогов амилина. Ингибируя ДПП-4, ситаглиптин повышает концентрацию 2 известных гормонов семейства инкретинов: ГПП-1 и глюкозозависимого инсулинотропного 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 крови гормоны семейства инкретинов способствуют увеличению синтеза инсулина, а также его секреции β-клетками поджелудочной железы за счет сигнальных внутриклеточных механизмов, ассоциированных с циклическим АМФ.

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 типа 2 с гипергликемией эти изменения секреции инсулина и глюкагона приводят к снижению уровня гликированного гемоглобина HbA_{1C}и уменьшению плазменной концентрации глюкозы, определяемой натощак и после нагрузочной пробы.

У пациентов с сахарным диабетом типа 2 прием одной дозы препарата Янувия приводит к ингибированию активности фермента ДПП-4 в течение 24 ч, 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 изучена у здоровых лиц и пациентов с сахарным диабетом типа 2.

Всасывание. После приема внутрь препарата в дозе 100 мг у здоровых лиц отмечается быстрая абсорбция ситаглиптина с достижением C_{max}через 1–4 ч. AUC увеличивается пропорционально дозе и составляет у здоровых субъектов 8,52 мкмоль × ч при приеме внутрь в дозе 100 мг, C_{max} — 950 нмоль.

Абсолютная биодоступность ситаглиптина — приблизительно 87%. Внутри- и межиндивидуальные коэффициенты вариабельности AUC ситаглиптина незначительны.

Одновременный прием жирной пищи не влияет на фармакокинетику ситаглиптина, поэтому препарат Янувия можно назначать независимо от приема пищи.

Распределение. Плазменная AUC ситаглиптина увеличивалась приблизительно на 14% после следующего приема препарата в дозе 100 мг по достижению равновесного состояния после приема первой дозы.

После однократного приема препарата в дозе 100 мг средний кажущийся объем распределения ситаглиптина у здоровых добровольцев составлял приблизительно 198 л. Связывание ситаглиптина с белками плазмы — 38%.

Метаболизм. Метаболизируется лишь незначительная часть поступившего в организм препарата. После введения ^{14}C-меченного 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 CYP3A4 с участием CYP2C8.

Выведение. Приблизительно 79% ситаглиптина выводится в неизмененном виде с мочой.

В течение 1 нед после приема препарата здоровыми добровольцами ^{14}C-меченный ситаглиптин выводился: с мочой — 87% и с калом — 13%.

$T_{1/2}$ситаглиптина при приеме внутрь в дозе 100 мг — приблизительно 12,4 ч. Почечный Cl — 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 P-гликопротеина, который также может участвовать в процессе почечной элиминации ситаглиптина. Однако циклоспорин, являющийся ингибитором P-гликопротеина, не уменьшал почечный клиренс ситаглиптина.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Пациенты с почечной недостаточностью

Открытое исследование препарата Янувия в дозе 50 мг/сут было проведено с целью изучения его фармакокинетики у пациентов с различной степенью тяжести хронической почечной недостаточности. Включенные в исследование пациенты были разделены на 4 группы: пациенты с мягкой почечной недостаточностью (Cl креатинина 50–80 мл/мин), умеренной (Cl креатинина 30–50 мл/мин) и тяжелой (Cl креатинина <30 мл/мин), а также 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 2 раза по сравнению с контрольной группой отмечалось у пациентов с почечной недостаточностью умеренной степени, приблизительно в 4 раза — с почечной недостаточностью тяжелой степени, а также у пациентов с терминальной стадией патологии почек по сравнению с контрольной группой. Ситаглиптин в слабой степени удалялся из системного кровотока с помощью гемодиализа: только 13,5% дозы удалялось из организма в течение 3–4-часового сеанса диализа.

Таким образом, для достижения терапевтической концентрации препарата в плазме крови (сходной с таковой у пациентов с нормальной функцией почек) у пациентов с почечной недостаточностью умеренной и тяжелой степени требуется коррекция дозы.

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 дозы 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.

Пациенты пожилого возраста

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 рекомендован к применению при следующих состояниях:

— монотерапия: в качестве дополнения к диете и физическим нагрузкам для улучшения контроля над гликемией при сахарном диабете типа 2;

— комбинированная терапия: сахарный диабет типа 2 для улучшения контроля над гликемией в комбинации с метформином или агонистами PPAR-γ(например, тиазолидиндионом), когда диета и физическая нагрузка в сочетании с монотерапией перечисленными средствами не приводят к адекватному контролю над гликемией.

Относится к болезням:

- Сахарный диабет

Противопоказания:

Препарат не должен применяться при наличии какого-либо из состояний, перечисленных ниже:

— сахарный диабет типа 1;

— диабетический кетоацидоз;

— беременность;

— период лактации (грудного вскармливания);

— повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Не рекомендуется назначать препарат Янувия детям и подросткам в возрасте до 18 лет (данных о применении препарата в педиатрической практике не имеется).

С *осторожностью:* назначать пациентам с почечной недостаточностью. При почечной недостаточности средней и тяжелой степени, а также пациентам с терминальной стадией почечной недостаточности, нуждающимся в гемодиализе, требуется коррекция режима дозирования.

Способ применения и дозы:

При применении в качестве монотерапии или в комбинации с метформином или агонистом PPAR-γ (например, тиазолидиндионом) рекомендуемая доза препарата Янувия составляет 100 мг 1 раз/сут.

Янувию можно принимать независимо от приема пищи. В случае если пациент пропустил прием Янувии, то препарат следует принять как можно быстрее. Недопустим прием двойной дозы препарата Янувия.

При почечной недостаточности легкой степени тяжести (КК ≥50 мл/мин, приблизительно соответствующий содержанию сывороточного креатинина ≤1.7 мг/дл у мужчин, ≤1.5 мг/дл у женщин) коррекции дозы препарата не требуется.

При почечной недостаточности средней степени тяжести (КК ≥30 мл/мин, но <50 мл/мин, приблизительно соответствующий содержанию сывороточного креатинина >1.7 мг/дл, но ≤3 мг/дл у мужчин, >1.5 мг/дл, но ≤2.5 мг/дл у женщин) доза Янувии составляет 50 мг 1 раз/сут.

При почечной недостаточности тяжелой степени (КК <30 мл/мин, приблизительно соответствующий содержанию сывороточного креатинина >3 мг/дл у мужчин, >2.5 мг/дл у женщин), для пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности и необходимости проведения гемодиализа доза препарата Янувия составляет 25 мг 1 раз/сут. Янувию можно применять вне зависимости от расписания процедуры гемодиализа.

Побочное действие:

Представлены побочные реакции, встречавшиеся без причинной связи с приемом препарата Янувия в дозах 100 мг и 200 мг в сут, но чаще чем при приеме плацебо.

Со стороны дыхательной системы: инфекции верхних дыхательных путей (100 мг – 6.8%, 200 мг – 6.1%, плацебо – 6.7%), назофарингит (100 мг – 4.5%, 200 мг – 4.4%, плацебо – 3.3%).

Со стороны ЦНС: головная боль (100 мг – 3.6%, 200 мг – 3.9%, плацебо – 3.6%).

Со стороны пищеварительной системы: диарея (100 мг – 3%, 200 мг – 2.6%, плацебо – 2.3%), боли в животе (100 мг – 2.3%, 200 мг – 1.3%, плацебо – 2.1%), тошнота (100 мг – 1.4%, 200 мг – 2.9%, плацебо – 0.6%), рвота (100 мг – 0.8%, 200 мг – 0.7%, плацебо – 0.9%), диарея (100 мг – 3%, 200 мг – 2.6%, плацебо – 2.3%).

Со стороны костно-мышечной системы: артралгия (100 мг – 2.1%, 200 мг – 3.3%, плацебо – 1.8%).

Со стороны эндокринной системы: гипогликемия (100 мг – 1.2%, 200 мг – 0.9%, плацебо – 0.9%).

Со стороны лабораторных показателей: при дозах 100 мг/сут и 200 мг/сут - увеличение мочевой кислоты приблизительно на 0.2 мг/дл по сравнению с плацебо (средний уровень 5-5.5 мг/дл) у пациентов, получавших препарат в дозе 100 мг/сут и 200 мг/сут. Случаев развития подагры не зарегистрировано.

Небольшое уменьшение концентрации общей ЩФ (приблизительно на 5 МЕ/л по сравнению с плацебо, средний уровень 56-62 МЕ/л), частично связанное с небольшим уменьшением костной фракции ЩФ.

Небольшое увеличение содержания лейкоцитов (приблизительно на 200/мкл по сравнению с плацебо, средний уровень 6600/мкл), обусловленное увеличением количества нейтрофилов. Это наблюдение отмечалось в большинстве, но не во всех исследованиях.

Перечисленные изменения лабораторных показателей не считаются клинически значимыми.

На фоне применения препарата Янувия не отмечалось клинически значимых изменений жизненных показателей и ЭКГ (включая интервал QTc).

Янувия в целом хорошо переносится как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими гипогликемическими препаратами. В клинических исследованиях общая частота встречаемости побочных эффектов, а также частота отмены Янувии из-за побочных эффектов, были схожи с таковыми при приеме плацебо.

Передозировка:

Симптомы: во время клинических исследований на здоровых добровольцах наблюдалась хорошая переносимость при приеме Янувии в разовой дозе 800 мг. Минимальные изменения интервала QTc, не считающиеся клинически значимыми, отмечались в одном из исследований препарата в указанной дозе. Клинических исследований препарата в дозе более 800 мг/сут не проводилось.

Лечение: удаление неабсорбированного препарата из ЖКТ, мониторирование показателей жизнедеятельности, включая ЭКГ, при необходимости - проведение симптоматической и поддерживающей терапии.

Ситаглиптин слабо диализируется. В клинических исследованиях только 13.5% дозы удалялось из организма в течение 3-4 часового сеанса диализа. Пролонгированный диализ можно назначитьс в случае клинической необходимости. Данных об эффективности перитонеального диализа ситаглиптина нет.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Адекватных и строго контролируемых клинических исследований безопасности препарата Янувия у беременных женщин не проводилось. Применение препарата при беременности противопоказано.

Неизвестно, выделяется ли ситаглиптин с грудным молоком у человека. При необходимости применения препарата в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

В исследованиях взаимодействия с другими лекарственными средствами, ситаглиптин не оказывал клинически значимого действия на фармакокинетику следующих препаратов: метформина, розиглитазона, глибенкламида, симвастатина, варфарина, пероральных контрацептивов. Основываясь на этих данных, ситаглиптин не ингибирует изоферменты CYP3A4, 2C8 или 2C9. Основываясь на данных, полученных in vitro, ситаглиптин также вероятно не ингибирует CYP2D6, 1A2, 2C19 или 2B6, а также не индуцирует CYP3A4.

Было отмечено небольшое увеличение AUC (11%), а также средней C_{max} (18%) дигоксина при совместном применении с ситаглиптином. Это увеличение не считается клинически значимым. Не рекомендуется изменение дозы ни дигоксина, ни препарата Янувия при их одновременно применении.

Было отмечено увеличение AUC и C_{max} ситаглиптина на 29% и 68% соответственно у пациентов при совместном применении Янувии в разовой дозе 100 мг и циклоспорина (мощного ингибитора р-гликопротеина) в разовой дозе 600 мг. Данные изменения фармакокинетических параметров ситаглиптина не считаются клинически значимыми. Не рекомендуется изменение дозы препарата Янувия при совместном применении с циклоспорином и другими ингибиторами р-гликопротеина (например, кетоконазолом).

Популяционный фармакокинетический анализ у пациентов и здоровых добровольцев (n=858), получавших широкий спектр сопутствующих препаратов (n=83, приблизительно половина из которых выводится почками), не выявил какого-либо клинически значимого воздействия лекарственных средств на фармакокинетику ситаглиптина.

Особые указания и меры предосторожности:

В клинических исследованиях препарата Янувия в качестве монотерапии или как части комбинированной терапии с метформином или пиоглитазоном, частота развития гипогликемии при применении препарата Янувия была сходной с частотой развития гипогликемии при использовании плацебо. Совместное применение препарата Янувия в комбинации с препаратами, способными вызывать гипогликемию, такими как инсулин, производные сульфонилмочевины, не исследовалось.

Пациентам с легкой и умеренной печеночной недостаточностью коррекции дозы препарата Янувия не требуется. Препарат не исследован у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью.

В клинических исследованиях эффективность и безопасность препарата Янувия у пациентов пожилого возраста (≥65 лет, 409 пациентов) были сравнимы с этими показателями у пациентов моложе 65 лет. Коррекции дозы по возрасту не требуется. Пациенты пожилого возраста чаще склонны к развитию почечной недостаточности. Соответственно, как и в других возрастных группах необходима коррекция дозы у пациентов с выраженной почечной недостаточностью.

Не проводилось исследований по изучению влияния препарата Янувия на способность к вождению автотранспорта. Тем не менее, не ожидается отрицательного влияния препарата на способность управлять автомобилем или сложными механизмами.

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°C.

Срок годности:

2 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Yanuviya