

Состав

действующие вещества: ситаглиптин, метформина гидрохлорид

1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит ситаглиптину фосфата моногидрата эквивалентно 50 мг ситаглиптину и 850 мг метформина гидрохлорида;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, повидон, натрия лаурилсульфат, натрия стеарилфумарат;

оболочка таблетки краситель Опадрай II 85F94182 розовый (таблетки 50 мг / 850 мг);

состав красителя: спирт поливиниловый, титана диоксид (Е 171), полиэтиленгликоль 3350, тальк, железа оксид черный (Е172), железа оксид красный (Е 172).

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства:

таблетки 50/850 мг таблетки, покрытые пленочной оболочкой, розового цвета с гравировкой «515» с одной стороны и гладкие с другой стороны.

Фармакотерапевтическая группа

Комбинация пероральных сахароснижающих лекарственных средств. Код АТХ А10В D07.

Фармакодинамика

Янумет представляет собой комбинацию двух гипогликемических лекарственных средств с взаимодополняющим (комплементарным) механизмом действия, предназначена для улучшения контроля гликемии у больных сахарным диабетом II типа: ситаглиптину, ингибитора дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) и метформина гидрохлорида, представителя класса бигуанидов.

Ситаглиптин является активным при пероральном приеме, мощным, высокоселективным ингибитором фермента дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4), который предназначен для лечения сахарного диабета II типа.

Фармакологические эффекты класса препаратов-ингибиторов ДПП-4

опосредованные активацией инкретинов. Ингибируя ДПП-4, ситаглиптин повышает концентрацию двух известных активных гормонов семейства инкретинов: глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулиотропный полипептида (ГИП). Инкретинов является частью внутренней физиологической системы регуляции гомеостаза глюкозы. При нормальном или повышенном уровне глюкозы крови ГПП-1 и ГИП способствуют увеличению синтеза и секреции инсулина бета-клетками поджелудочной железы. ГПП-1 также подавляет секрецию глюкагона альфа-клетками поджелудочной железы, снижая таким образом синтез глюкозы в печени. Если уровень глюкозы крови низкий, высвобождение инсулина не усиливается, а секреция глюкагона НЕ подавляется. Будучи высокоселективным и эффективным ингибитором фермента ДПП-4, ситаглиптин в терапевтических концентрациях не угнетает активности родственных ферментов ГЧП-8 или ГЧП-9. Ситаглиптин отличается по химической структуре и фармакологическим действием от аналогов ГПП-1, инсулина, производных сульфонилмочевины или меглитинидов, бигуанидов, агонистов гамма-рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (PPAR-), ингибиторов альфа-гликозидазы и аналогов амилина.

В ходе двухдневного исследования с участием здоровых добровольцев ситаглиптин в монорежиме повышал концентрацию активного ГПП-1, тогда как метформин в монорежиме на подобном уровне повышал концентрации активного и общего ГПП-1.

Одновременное введение ситаглиптина и метформина мало дополнительный усиливающий эффект на концентрацию активного ГПП-1. Ситаглиптин, в отличие от метформина, повышал концентрацию активного ГИП.

Метформин. Это лекарственное средство группы бигуанидов, оказывает гипогликемическое действие, снижая базальный и постпрандиальный плазменный уровень глюкозы, не стимулирует секрецию инсулина и поэтому не приводит к гипогликемии.

Метформин снижает синтез глюкозы в печени путем угнетения глюконеогенеза и гликогенолиза, снижает всасывание глюкозы в кишечнике и умеренно повышает чувствительность к инсулину в мышцах путем усиления периферического захвата и утилизации глюкозы.

Метформин стимулирует внутриклеточный синтез гликогена путем воздействия на гликогенсинтазу. Метформин усиливает транспортную способность определенных типов мембранных транспортеров глюкозы (GLUT-1 и GLUT-4).

В рандомизированном исследовании TECOS, проведенном с участием 14671 пациента с HbA1c от $\geq 6,5$ до 8,0% с установленным сердечно-сосудистым

заболеваниям, применяли ситаглиптин (7332) 100 мг в сутки (или 50 мг в сутки, если базовая расчетная скорость клубочковой фильтрации (рШКФ) была ≥ 30 и <50 мл / мин / $1,73 \text{ м}^2$) или плацебо (7339), которые были добавлены к стандартной терапии с учетом уровня HbA1c и факторов риска сердечно-сосудистой системы. Пациентов с рШКФ <30 мл / мин / $1,73 \text{ м}^2$ в исследование не включали. В исследование было включено 2004 пациента в возрасте ≥ 75 лет и 3324 пациентов с почечной недостаточностью (рШКФ <60 мл / мин / $1,73 \text{ м}^2$).

В течение исследования средняя разница HbA1c при применении ситаглиптина и плацебо составила 0,29% (0,01), 95% ДИ (- 0,32 - 0,27) $p < 0,001$.

Первичной конечной точкой для сердечно-сосудистой системы было: сердечно-сосудистая смерть, нелетального инфаркта миокарда, нелетальный инсульт или госпитализации по поводу нестабильной стенокардии. Вторичные конечные точки для сердечно-сосудистой системы: сердечно-сосудистая смерть, нелетального инфаркта миокарда или нелетальный инсульт первое появление отдельных компонентов первичной конечной точки; смертность от всех причин; госпитализация по поводу сердечной недостаточности.

После наблюдения в среднем в течение 3 лет ситаглиптин при добавлении к стандартной терапии не увеличивал риск серьезных побочных сердечно-сосудистых явлений или риск госпитализации по поводу сердечной недостаточности по сравнению с обычным лечением без ситаглиптина у больных сахарным диабетом II типа (таблица 1).

Таблица 1. Частота композитных и основных вторичных сердечно-сосудистых конечных точек

	Ситаглиптин 100 мг		Плацебо		Относительный риск (95% ДИ)	р-значение ‡ †
	N (%)	Частота возникновения на 100 пациенто-лет *	N (%)	Частота возникновения на 100 пациенто-лет *		
Анализ популяции пациентов, которым было назначено лечение						
количество пациентов	7332		7339			

Первичная композитная конечная точка (Сердечно- сосудистая смерть, нелетального инфаркта миокарда, нелетальный инсульт или госпитализация по поводу нестабильной стенокардии)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89 – 1,08)	<0,001
Вторичная композитная конечная точка (Сердечно- сосудистая смерть, нелетального инфаркта миокарда или нелетальный инсульт)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89 – 1,10)	<0,001
Вторичная конечная точка						
Сердечно- сосудистая смерть	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89 – 1,19)	0,711

Все случаи инфаркта миокарда (со смертельным исходом и без них)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81 – 1,11)	0,487
Все случаи инсульта (со смертельным исходом и без них)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79 – 1,19)	0,760
Госпитализация по поводу нестабильной стенокардии	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70 – 1,16)	0,419
Смерть по любой причине	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90 – 1,14)	0,875
Госпитализация по поводу сердечной недостаточности *	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83 – 1,20)	0,983

* - Заболеваемость на 100 пациенто-лет рассчитывается как $100 \times (\text{общее количество больных с } \geq 1 \text{ явлением в течение соответствующего периода применения лекарственного средства на общее число пациенто-лет последующего наблюдения})$.

† - На основании модели Кокса, стратифицированной по региону. Для составных конечных точек р-значения соответствуют критерию поиска не меньшей эффективности, чтобы продемонстрировать, что отношение рисков составляет менее 1,3. Для всех остальных конечных точек р-значения соответствуют критерию различий в показателях рисков.

‡ - Анализ госпитализации по поводу сердечной недостаточности был скорректирован с учетом исходных данных о сердечной недостаточности в анамнезе на начальном уровне.

Фармакокинетика

Механизм действия. Янумет. Комбинированные таблетки Янумет (ситаглиптин / метформина гидрохлорид) 50 мг / 500 мг и 50 мг / 1000 мг является биоэквивалентными отдельному приему соответствующих доз ситаглиптину фосфата (Янувия) и метформина гидрохлорида.

С учетом доказанной биоэквивалентности таблеток с наименьшей и наибольшей дозой метформина, таблеткам с промежуточной дозой метформина 850 мг была также свойственна биоэквивалентность при комбинирования в таблетке фиксированных доз лекарственных средств.

Всасывания

Ситаглиптин. После приема дозы 100 мг у здоровых добровольцев ситаглиптин быстро всасывался и достигал пиковых плазменных концентраций (медиана t_{max}) через 1 - 4 часа после введения, тогда как средний показатель AUC ситаглиптина в плазме составлял 8,52 мкмоль·ч, а максимальная концентрация - 950 нмоль . Биодоступность ситаглиптина составляет примерно 87%. Прием ситаглиптина одновременно с жирной пищей не влияет на фармакокинетику препарата.

Показатель AUC ситаглиптина в плазме крови повышается пропорционально дозе. Пропорциональность дозе не установлена для показателей максимальной концентрации и $C_{24\text{год}}$ (C_{max} рос более чем пропорционально дозе, тогда как $C_{24\text{год}}$ рос менее пропорционально дозе).

Метформина гидрохлорид. После приема метформина T_{max} достигается через 2,5 часа. Биодоступность метформина гидрохлорида при применении натощак в дозе 500 мг составляет 50 - 60%. После перорального применения неабсорбированная фракция, выделяется с фекалиями, составляет 20 - 30%.

Всасывание метформина после перорального приема имеет насыщаемая и неполный характер. Предполагается, что фармакокинетика его всасывания нелинейная. При стандартных дозах и схемах применения метформина стабильная концентрация в плазме крови достигается в течение 24 - 48 часов и, как правило, не превышает 1 мкг / мл. Максимальная концентрация в плазме крови (t_{max}) не превышала 4 мкг / мл даже при применении максимальных доз.

Одновременный прием лекарственного средства с пищей снижает скорость и количество всасываемого метформина, что подтверждается снижением значения пиковой плазменной концентрации (C_{max}) примерно на 40%, снижением значения площади под кривой «концентрация-время» (AUC) примерно на 25%, а также 35- минутной задержкой в достижении пиковой плазменной концентрации

(T_{max}) после однократного приема метформина в дозе 850 мг с пищей. Клиническая значимость снижения значений фармакокинетических показателей не установлена.

Распределение

Ситаглиптин. Средний объем распределения в равновесном состоянии после однократного введения 100 мг ситаглиптина у здоровых добровольцев составляет примерно 198 л. Фракция ситаглиптина, обратимо связывается с белками плазмы, относительно невелика (38%).

Метформин. Связывания метформина с белками плазмы незначительное. Метформин проникает в эритроциты. Максимальная концентрация в крови ниже, чем максимальная концентрация в плазме, и достигается за одинаковый промежуток времени. Эритроциты, скорее всего, представляют вторую камеру распределения. Средний объем распределения (V_d) колеблется в диапазоне 63 - 276 л.

Метаболизм

Ситаглиптин. Примерно 79% ситаглиптина выводится в неизмененном виде с мочой, метаболическая трансформация лекарственного средства минимальна.

После введения [14C] -меченого ситаглиптина внутренне примерно 16% введенной радиоактивности экскретировались в виде метаболитов ситаглиптина. Были обнаружены в концентрации 6 метаболитов ситаглиптина, не делают любого вклада в плазменную ДПП-4-ингибирующую активность ситаглиптина. В исследованиях *in vitro* и главным ферментом, который отвечает за ограниченное метаболическую трансформацию ситаглиптина, был признан изофермент системы цитохрома CYP3A4, кроме того, определенную участие принимает также изофермент CYP2C8. Данные *in vitro* свидетельствуют, что ситаглиптин не угнетает изоферменты CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 и 2B6 но не индуцирует изоферменты CYP3A4 и CYP1A2.

Метформин. Метформин выводится в неизмененном виде с мочой. Метаболитов в человеческом организме не обнаружено.

Вывод

Ситаглиптин. После приема [14C] -меченого ситаглиптина внутрь практически вся введенная радиоактивность выводится из организма в течение недели, в том числе 13% - через кишечник и 87% - с мочой. Период полувыведения ситаглиптина при пероральном приеме 100 мг составляет примерно 12,4 часа, почечный клиренс - около 350 мл / мин. Ситаглиптин может накапливаться в

минимальных количествах и только после многократного приема.

Вывод ситаглиптина осуществляется преимущественно путем почечной экскреции по механизму активной канальцевой секреции. Ситаглиптин является субстратом транспортера органических анионов человека третьего типа (hOAT-3), участвующих в процессе элиминации ситаглиптина почками. Клиническая значимость участия hOAT-3 в транспорте ситаглиптина не установлена.

Возможно участие р-гликопротеина в почечной элиминации ситаглиптина (как субстрат), однако ингибитор р-гликопротеина циклоспорин не снижает почечный клиренс ситаглиптина. Ситаглиптин не является субстратом OCT-2 или OAT-1 или транспортеров PEPТ1 / 2, не ингибируется транспорт, опосредованный OAT3 или р-гликопротеином. Ситаглиптин слабо влияет на плазменную концентрацию дигоксина, поэтому, возможно, является слабым ингибитором р-гликопротеина.

Метформин. Почечный клиренс метформина составляет > 400 мл / мин; это означает, что лекарственное средство выводится путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. После приема период полувыведения составляет около 6,5 часа. При нарушении функции почек почечный клиренс снижается пропорционально клиренсу креатинина, вследствие чего период полувыведения увеличивается, что приводит к повышению уровня метформина в плазме крови.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Пациенты с сахарным диабетом II типа

Ситаглиптин. Фармакокинетика ситаглиптина у пациентов с сахарным диабетом II типа подобна таковой у здоровых добровольцев.

Метформин. При сохраненной функции почек фармакокинетические параметры после однократного и повторного приемов метформина у больных сахарным диабетом II типа и здоровых добровольцев одинаковы, кумуляции лекарственного средства при применении в терапевтических дозах не происходит.

Пациенты с нарушением функции почек

Ситаглиптин. У пациентов с умеренной почечной недостаточностью (СКФ ≥ 30 до ≤ 45 мл / мин) отмечали увеличение плазменной AUC ситаглиптина примерно в 2 раза, а у пациентов с тяжелой (СКФ < 30 мл / мин) и терминальной стадией (на гемодиализе) почечной недостаточности значение AUC росло в 4 раза.

Ситаглиптин очень умеренно выводится во время гемодиализа (за сеанс гемодиализа продолжительностью 3 - 4 часа, который начинали через 4 часа после применения лекарственного средства из организма выводилось примерно 13,5% принятой дозы ситаглиптина).

Метформин. У пациентов с нарушением функции почек период плазменного полувыведения лекарственного средства увеличивается, а почечный клиренс снижается (см. «Противопоказания», «Особенности применения»).

Пациенты с нарушением функции печени

Ситаглиптин. Пациентам с печеночной недостаточностью легкой и умеренной степени (≤ 9 по шкале Чайлд - Пью) коррекция дозы ситаглиптину не нужна. Нет клинических данных о применении ситаглиптина пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью (более 9 баллов по шкале Чайлд - Пью).

Поскольку ситаглиптин выводится преимущественно почками, не ожидается влияния на фармакокинетику ситаглиптина у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью.

Метформин. Исследование фармакокинетических параметров метформина у пациентов с печеночной недостаточностью не проводились.

Пациенты пожилого возраста. Не нужно корректировать дозу лекарственного средства в зависимости от возраста пациента. Возраст не имеет клинически значимого влияния на фармакокинетику ситаглиптина. У пациентов пожилого возраста (65 - 80 лет) концентрация ситаглиптина в плазме крови на 19% выше этот показатель у более молодых пациентов.

Показания

Для лечения взрослых пациентов с сахарным диабетом II типа:

- Янумет показан как дополнение к диете и режима физических нагрузок для улучшения контроля над гликемией у пациентов, у которых не достигнут адекватного контроля на фоне монотерапии метформином в максимальной переносимой дозе, а также пациентам, которые уже получают лечение комбинацией ситаглиптина и метформина.
- Янумет показан в комбинации с производными сульфонилмочевины (комбинация трех лекарственных средств) как дополнение к диете и режима физических нагрузок пациентам, у которых не достигнут адекватного контроля на фоне терапии метформином в максимальной переносимой дозе и сульфонилмочевины.
- Янумет показан в комбинации с агонистами рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (PPAR- γ) (например Тиазолидиндионы) (комбинация трех лекарственных средств) как дополнение к диете и режима физических нагрузок пациентам, у которых не достигнут адекватного контроля на фоне терапии метформином в максимальной переносимой дозе и агонистом PPAR- γ .

- Янумет также показан пациентам, которые принимают инсулин (комбинация трех лекарственных средств), как дополнение к диете и режима физических нагрузок для улучшения контроля гликемии у пациентов, не достигших адекватного контроля на фоне лечения стабильной дозой инсулина и метформином.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к ситаглиптину фосфата, метформина гидрохлорида или к любому другому компоненту препарата.
- Любой тип острого метаболического ацидоза (например лактоацидоз, диабетический кетоацидоз).
- Диабетическая кома.
- Тяжелая почечная недостаточность (рШКФ <30 мл / мин (см. Раздел «Особенности применения», «Почечная недостаточность»)).
- Острые состояния, которые могут влиять на функцию почек дегидратация, тяжелые инфекции, шок, внутрисосудистое введение йодсодержащих контрастных веществ (см. Раздел «Особенности применения»).
- Острые или хронические заболевания, которые могут приводить к гипоксии тканей, такие как сердечная или легочная недостаточность, недавно перенесенный инфаркт миокарда, шок.
- Нарушение функции печени.
- Острая алкогольная интоксикация, алкоголизм.
- Период кормления грудью.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Одновременный прием многократных доз ситаглиптина (по 50 мг 2 раза в сутки) и метформина (по 1000 мг 2 раза в сутки) не сопровождался значимыми изменениями фармакокинетических показателей ситаглиптина или метформина у пациентов с сахарным диабетом II типа.

Фармакокинетические исследования взаимодействия лекарственного средства Янумет с другими лекарственными средствами не проводили; однако такие исследования были проведены отдельно с активными веществами - ситаглиптином и метформином.

Не рекомендуется совместное применение.

Алкоголь. Алкогольная интоксикация связана с повышенным риском развития лактоацидоза, особенно в случае голодания, недостаточного питания или

нарушения функции печени.

Контрастные вещества, содержащие йод

Применение Янумету следует прекратить до или во время радиологического исследования и начинать прием не ранее чем через 48 часов после этой процедуры при условии, что функция почек повторно оценили и признали приемлемой (см. Разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»).

Комбинации, требующие мер при применении

Некоторые лекарственные средства могут негативно влиять на функцию почек, может увеличить риск лактоацидоза, например НПВС, в том числе ингибиторы селективной циклооксигеназы (ЦОГ) II, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II и диуретики, особенно петлевые диуретики. В начале применения таких лекарственных средств в комбинации с метформином необходим тщательный контроль функции почек.

Одновременное применение лекарственных средств, влияющих на общие транспортные системы почечных канальцев, участвующих в выведении метформина почками (например ингибиторов органического катионного переносчика-2 [ОСТ2] / мультипереносчика препаратов и переносчика токсинов экстррузии [МАТЕ], таких как ранолазин, вандетаниб, долутегравир и циметидин), может привести к увеличению системного воздействия метформина и увеличить риск лактоацидоза. Следует рассмотреть преимущества и риски совместного применения. Необходим тщательный гликемический контроль, регулирование дозы в пределах рекомендуемых доз и изменения в лечении сахарного диабета, когда эти лекарственные средства применяют одновременно.

Глюкокортикостероиды (системного и местного действия), бета-2 агонисты и диуретики имеют собственный потенциал гипергликемической активности. Пациента необходимо проинформировать об этом и чаще контролировать уровень глюкозы в крови, особенно в начале лечения такими лекарственными средствами. Если необходимо, следует корректировать дозу гипогликемизирующих лекарственных средства в течение одновременного применения с другими лекарственными средствами и после их отмены.

Ингибиторы АПФ могут снижать уровень глюкозы в крови. Если необходимо, следует корректировать дозу гипогликемизирующих лекарственных средства в течение одновременного применения с другими лекарственными средствами и после их отмены.

Влияние других лекарственных средств на ситаглиптин

Данные, указанные ниже, свидетельствуют о низком риске возникновения клинически значимых взаимодействий.

Исследования *in vitro* показали, что главными ферментами, которые участвуют в частичном метаболизме ситаглиптина, есть ферменты системы цитохрома CYP3A4 при участии CYP2C8. У пациентов с нормальной функцией почек метаболизм (включая CYP3A4) играет лишь небольшую роль в клиренсе ситаглиптина. Метаболизм может играть более существенную роль в элиминации ситаглиптина при тяжелой и терминальной стадии почечной недостаточности. Поэтому возможно, что мощные ингибиторы CYP3A4 (например кетоконазол, итраконазол, ритонавир, кларитромицин) могут изменять фармакокинетику ситаглиптина у таких пациентов. Влияние мощных ингибиторов CYP3A4 у пациентов с почечной недостаточностью при клинических исследованиях не изучался.

Исследование транспорта *in vitro* показали, что ситаглиптин является субстратом р-гликопротеина и транспортера органических анионов третьего типа (OAT3). *In vitro* OAT3-опосредованный транспорт ситаглиптина подавлялся под действием пробенецида, хотя риск клинически значимых реакций взаимодействия считается низким. Одновременное применение ингибиторов OAT3 и ситаглиптину *in vivo* не изучалось.

Циклоспорин. В ходе исследования одновременного приема разовой дозы ситаглиптину 100 мг разовой пероральной дозы циклоспорина 600 мг наблюдалось увеличение AUC и C_{max} ситаглиптина примерно на 29% и 68% соответственно. Указанные изменения фармакокинетики ситаглиптина не считаются клинически значимыми. Клиренс ситаглиптина существенно не менялся. Также при применении других ингибиторов р-гликопротеина значимые реакции взаимодействия не ожидается.

Влияние ситаглиптина на другие лекарственные средства

Данные *in vitro* показывают, что ситаглиптин не угнетает и не индуцирует изоферменты CYP450. В ходе клинических исследований ситаглиптин не выявил существенного влияния на фармакокинетику метформина, глибенкламида, симвастатина, розиглитазона, варфарина, а также пероральных контрацептивов; ситаглиптин имеет низкую склонность к взаимодействиям с субстратами CYP3A4, CYP2C8 или CYP2C9 и транспортеров органических катионов. Ситаглиптин слабо влияет на плазменную концентрацию дигоксина и, возможно, является слабым ингибитором р-гликопротеина в условиях *in vivo*.

Дигоксин. Ситаглиптин слабо влияет на концентрации дигоксина в плазме крови. После приема 0,25 мг дигоксина одновременно с 100 мг ситаглиптина

ежедневно в течение 10 дней показатель AUC дигоксина увеличивался в среднем на 11%, а максимальная концентрация в среднем на 18%. Корректировать дозу дигоксина не рекомендуется. Однако следует наблюдать за состоянием пациентов с риском токсических проявлений дигоксина, если дигоксин назначается одновременно с ситаглиптином.

Особенности применения

Лекарственное средство Янумет не применяют для лечения сахарного диабета 1 типа или диабетического кетоацидоза.

Острый панкреатит

Прием ингибиторов ДПП-4 ассоциируется с риском развития острого панкреатита. Пациентов следует проинформировать о характерный симптом острого панкреатита - постоянный сильную боль в животе. Купирования симптомов панкреатита наблюдалось после отмены ситаглиптина (с поддерживающей терапией или без нее), но сообщалось об очень редких случаях некротического или геморрагического панкреатита и / или смерти. В случае подозрения на панкреатит следует прекратить применение лекарственного средства Янумет и других лекарственных средств, которые могут спровоцировать острый панкреатит. Если острый панкреатит подтвержден, не следует начинать применение лекарственного средства Янумет. Пациентам с историей панкреатита следует проявлять осторожность.

Лактоацидоз

Лактоацидоз, редкое, но серьезное метаболическое осложнение, чаще всего возникает во время острого ухудшения функции почек или Кардиореспираторной заболевания, или сепсиса. Накопление метформина происходит при остром ухудшении функции почек и увеличивает риск лактоацидоза. В случае обезвоживания (тяжелая диарея или рвота, лихорадка или уменьшению употребления жидкости) прием метформина следует временно прекратить и обратиться к врачу.

Применение лекарственных средств, которые могут резко ухудшить функцию почек (гипотензивных, мочегонных и НПВП), следует начинать с осторожностью пациентам, принимающим метформин. Другие факторы риска развития лактоацидоза включают злоупотребление алкоголем, печеночную недостаточность, неадекватный контроль сахарным диабетом, кетоз, длительное голодание и любые состояния, связанные с гипоксией, а также одновременное применение лекарственных средств, которые могут вызвать лактоацидоз (см. Разделы «Противопоказания », « Взаимодействие с другими лекарственными

средствами и другие виды взаимодействий »). Пациенты и / или попечители должны быть проинформированы о риске лактатацидоза. Лактоацидоз характеризуется ацидотическим одышкой, болью в животе, мышечными судорогами, астенией и гипотермией с последующей запятой. В случае возникновения таких симптомов пациент должен прекратить прием метформина и немедленно обратиться к врачу. Диагностические лабораторные данные включают снижение pH крови ($<7,35$), повышение уровня лактата в плазме (> 5 ммоль / л) и увеличение анионного интервала и соотношение лактат / пируват.

Гипогликемия

При приеме лекарственного средства Янумет в комбинации с инсулином и сульфонилмочевины существует риск возникновения гипогликемии. Для снижения риска гипогликемии следует применять более низкую дозу сульфонилмочевины или инсулина.

Функция почек

СКФ следует оценивать до начала лечения и регулярно во время терапии лекарственным средством Янумет (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

Янумет противопоказан при тяжелой почечной недостаточности, пациентам с СКФ < 30 мл / мин. Применение лекарственного средства следует временно прекратить, если есть вероятность изменений функции почек (см. Раздел «Противопоказания»).

Реакции гиперчувствительности. Постмаркетинговые сообщения о серьезных реакции гиперчувствительности у пациентов, получавших ситаглиптин, включают: анафилаксии, ангионевротический отек, эксфолиативный состояния кожи, в т.ч. синдром Стивенса - Джонсона. Такие реакции возникали в течение первых трех месяцев применения ситаглиптина и иногда - после применения первой дозы. Если есть подозрения по развитию реакций гиперчувствительности, следует отменить препарат Янумет, оценить другие потенциальные причины реакций и назначить альтернативное лечение сахарного диабета (см. Раздел «Побочные реакции»).

Буллезный пемфигоид

Во время послерегистрационного применения были получены сообщения о буллезный пемфигоид у пациентов, принимающих ингибиторы ДПП-4, включая ситаглиптин. Если есть подозрение на буллезный пемфигоид, применение Янумету следует прекратить.

Хирургические вмешательства. Прием лекарственного средства Янумет нужно прекратить до операции под общей, спинальной или эпидуральной анестезией. Терапию можно возобновить не ранее чем через 48 часов после операции или восстановления перорального питания и при условии, что функция почек повторно оценили и признали стабильной (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

Применение йодсодержащих контрастных препаратов. Внутрисосудистое введение контрастного вещества, содержащего йод, может вызвать контрастиндуковану нефропатию, что приводит к накоплению метформина и повышенного риска развития лактоацидоза. Прием лекарственного средства Янумет следует прекратить до или во время радиологического исследования и возобновить не ранее чем через 48 часов после этой процедуры и только при условии, что функция почек повторно оценили и признали приемлемой (см. Разделы «Противопоказания», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий »).

Изменение клинического статуса пациента с ранее контролируемым сахарным диабетом II типа.

Если у пациента с контролируемым сахарным диабетом II типа при приеме лекарственного средства Янумет появляются патологические отклонения лабораторных показателей или клинические заболевания (особенно неуставленные и те, которые не поддаются четкой идентификации), необходимо немедленно исключить кетоацидоз или лактоацидоз по результатам анализа сыворотки крови на электролиты и кетоны, по уровню глюкозы, а также по показателю pH крови и концентрацией лактата, пирувата и метформина. При развитии ацидоза любой этиологии дальнейший прием лекарственного средства Янумет отменяют и принимают меры по коррекции ацидоза.

Содержание натрия

Каждая таблетка 50/500 мг содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг), то есть практически свободна от натрия.

Каждая таблетка 50/850 мг содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг), то есть практически свободна от натрия.

Каждая таблетка 50/1000 мг содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг), то есть практически свободна от натрия.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

Янумет не влияет или влияет крайне слабо на способность управлять автомобилем или работать с механизмами. Однако следует учитывать, что при применении ситаглиптина отмечались головокружение и сонливость, поэтому следует быть осторожным при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами.

Кроме того, пациентов следует предупредить о риске гипогликемии при применении лекарственного средства Янумет в комбинации с производным сульфонилмочевины или инсулином.

Применение в период беременности или кормления грудью

Беременность. Надлежащих данных по применению ситаглиптина беременным женщинам нет. Исследования на животных репродуктивной токсичности высоких доз ситаглиптина.

Имеющиеся ограниченные данные, указывающие на то, что применение метформина беременным женщинам не ассоциируется с повышенным риском врожденных аномалий развития плода / ребенка. Исследование метформина на животных не демонстрируют вредного влияния лекарственного средства на течение беременности, развитие эмбриона и плода, роды или постнатальное развитие.

Янумет не следует применять во время беременности. Если пациентка желает забеременеть или уже забеременела, лечение Януметом необходимо как можно скорее прекратить и перейти на инсулинотерапию.

Кормления грудью. Метформин в небольших количествах выделяется в грудное молоко. Неизвестно, проникает ситаглиптин в грудное молоко. Поэтому Янумет нельзя применять женщинам в период кормления грудью (см. Раздел «Противопоказания»).

Фертильность. Данные, полученные из исследований на животных, не указывают на влияние лечения ситаглиптином на мужскую и женскую фертильность. Данные исследований с участием людей отсутствуют.

Способ применения и дозы

Способ применения. Янумет следует применять 2 раза в сутки одновременно с пищей для уменьшения побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), связанных с метформином.

Режим дозирования лекарственного средства Янумет следует подбирать индивидуально, с учетом текущей терапии, эффективности и переносимости, но не более максимальной рекомендованной суточной дозы ситаглиптина - 100 мг.

Взрослые с нормальной функцией почек (СКФ > 90 мл / мин).

Имеющиеся дозирования лекарственного средства:

50 мг ситаглиптина / 500 мг метформина гидрохлорида;

50 мг ситаглиптина / 850 мг метформина гидрохлорида;

50 мг ситаглиптина / 1000 мг метформина гидрохлорида.

Для пациентов, не достигших адекватного контроля при монотерапии метформином в максимальной переносимой дозе.

Начальная рекомендуемая доза лекарственного средства Янумет для пациентов, не достигших адекватного контроля при монотерапии метформином, должна обеспечить суточную рекомендованную дозу ситаглиптина 100 мг (то есть по 50 мг 2 раза в сутки) плюс текущую дозу метформина.

Для пациентов, которые переходят из одновременного приема ситаглиптину и метформина.

При переходе по лечению ситаглиптином и метформином как монопрепарата начальная доза лекарственного средства Янумет должна быть эквивалентной дозе, в которой применяли отдельно ситаглиптин и метформин.

Для пациентов, у которых не достигнут адекватного контроля при лечении максимальной переносимой дозой метформина и производным сульфонилмочевины.

Доза лекарственного средства Янумет должна обеспечить суточную рекомендованную дозу ситаглиптина 100 мг (то есть по 50 мг 2 раза в сутки) плюс близкую к текущей дозу метформина. Пациентам, принимающим Янумет в сочетании с сульфонилмочевины, может потребоваться ниже доза сульфонилмочевины для снижения риска развития гипогликемии (см. Раздел «Особенности применения»).

Для пациентов, у которых не достигнут адекватного контроля при лечении комбинацией метформина в максимальной переносимой дозе и агонистом PPAR-γ.

Доза лекарственного средства Янумет должна обеспечить суточную дозу ситаглиптина 100 мг (то есть по 50 мг 2 раза в сутки) плюс близкую к текущей дозу метформина.

Для пациентов, у которых не достигнут адекватного контроля при лечении комбинацией инсулина и метформина в максимальной переносимой дозе.

Доза лекарственного средства Янумет должна обеспечить суточную дозу ситаглиптина 100 мг (то есть по 50 мг 2 раза в сутки) плюс близкую к текущей дозу метформина. При применении лекарственного средства Янумет с инсулином может быть целесообразным снизить текущую дозу инсулина для снижения риска развития гипогликемии (см. Раздел «Особенности применения»).

Пациенты должны продолжать придерживаться специальной диеты с адекватным распределением потребления углеводов в течение дня. Пациенты с избыточной массой тела должны продолжать придерживаться низкокалорийной диеты.

Отдельные группы пациентов

Почечная недостаточность

Пациенты с умеренным нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации [СКФ] ≥ 60 мл / мин) не нуждаются в коррекции дозы. СКФ следует оценивать до начала лечения лекарственными средствами, содержащими метформин, и в дальнейшем не менее 1 раза в год. У пациентов с повышенным риском дальнейшего прогрессирования почечной недостаточности и у пожилых людей нарушения функции почек следует оценивать чаще, например каждые 3 - 6 месяцев.

Максимальную суточную дозу метформина лучше разделить на 2 - 3 приема. Факторы, которые могут увеличить риск развития лактоацидоза (см. Раздел «Особенности применения»), следует рассмотреть до назначения метформина у пациентов с СКФ <60 мл / мин.

Если отсутствует Янумет с приемлемым дозировкой, следует использовать отдельные компоненты вместо фиксированной комбинации.

СКФ, мл / мин	метформин	Ситаглиптин
---------------	-----------	-------------

60 – 89	Максимальная суточная доза составляет 3000 мг. Уменьшение дозы может быть рассмотрено в связи с ухудшением нарушения функции почек	Максимальная суточная доза составляет 100 мг.
45 – 59	Максимальная суточная доза составляет 2000 мг. Начальная доза составляет не более половины максимальной дозы.	Максимальная суточная доза составляет 100 мг.
30 – 44	Максимальна добова доза становить 1000 мг. Початкова доза становить не більше половини максимальної дози.	Максимальна добова доза становить 50 мг.

< 30	Метформин противопоказан.	Максимальная суточная доза составляет 25 мг.
------	------------------------------	---

Нарушение функции печени. Янумет не следует назначать пациентам с печеночной недостаточностью (см. Раздел «Фармакодинамика»).

Пациенты пожилого возраста. Поскольку метформин и ситаглиптин выводятся почками, Янумет следует с осторожностью назначать пациентам пожилого возраста. Для предупреждения связанного с метформином лактатацидоза необходимо контролировать функцию почек, особенно у пациентов пожилого возраста (см. Разделы «Противопоказания», «Особенности применения»).

Дети

Безопасность и эффективность лекарственного средства Янумет для детей и подростков (в возрасте до 18 лет) не изучались.

Передозировка

Ситаглиптин. Здоровые добровольцы разовые дозы до 800 мг, как правило, переносили хорошо. При применении дозы 800 мг наблюдалось незначительное удлинение QTc, не рассматривался как клинически значимое. Нет опыта применения доз, превышающих 800 мг, во время клинических исследований. В ходе исследований не наблюдалось побочных реакций, связанных с дозой лекарственного средства, при применении до 600 мг в сутки в течение 10 дней и 400 мг в течение 28 дней.

Значительная передозировка метформином (или сопутствующие риски развития лактатацидоза) может приводить к лактатацидозу, что требует неотложной медицинской помощи и лечения в стационаре. Наиболее эффективным методом выведения лактата и метформина является гемодиализ.

В ходе клинических исследований за сеанс гемодиализа продолжительностью 3 - 4 часа из организма выводилось примерно 13,5% дозы препарата. По клинических показаний проводят длительный гемодиализ. Неизвестно, выводится ситаглиптин с помощью перитонеального диализа.

В случае передозировки лекарственным средством Янумет необходимо начать стандартные поддерживающие меры: удаление из кишечного тракта

неабсорбированного лекарственного средства, клинический мониторинг (включая ЭКГ), а также назначение поддерживающей терапии при необходимости.

Побочные реакции

Не проводились клинические исследования терапии лекарственным средством Янумет, однако была продемонстрирована биоэквивалентность Янумета и ситаглиптина и метформина, которые применяют совместно (см. Раздел «Фармакодинамика»). Сообщалось о серьезных побочных реакциях, включая панкреатит и аллергические реакции. Сообщалось о гипогликемии при применении лекарственного средства в комбинации с сульфонилмочевины (13,8%) и инсулином (10,9%).

Ситаглиптин и метформин

Побочные реакции указано по терминологии MedDRA, подано по классам систем органов и абсолютной частотой (таблица 2). Частота возникновения определена как: очень часто ($\geq 1 / 10$), часто ($\geq 1 / 100$, $< 1/10$), нечасто ($> 1/1000$, $< 1/100$), редко ($> 1/10000$, $< 1 / 1000$) и очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (невозможно установить по имеющимся данным).

Таблица 2. Частота возникновения побочных реакций, определенная на основе результатов плацебо-контролируемых клинических исследований и постмаркетингового наблюдения.

Побочная реакция	частота возникновения
Со стороны крови и лимфатической системы	
тромбоцитопения	редко
Со стороны иммунной системы	
реакции гиперчувствительности, включая анафилактические реакции * †	частота неизвестна
нарушение метаболизма	
гипогликемия †	часто
Со стороны нервной системы	

сонливость	нечасто
Со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения	
интерстициальное заболевание легких *	частота неизвестна
Со стороны ЖКТ	
диарея	нечасто
тошнота	часто
метеоризм	часто
запор	нечасто
боль в верхнем отделе ЖКТ	нечасто
рвота	часто
острый панкреатит * † ‡	частота неизвестна
летальный и нелетальный геморрагический и некротизирующий панкреатит * †	частота неизвестна
Со стороны кожи и подкожной клетчатки	
зуд *	нечасто
ангионевротический отек * †	частота неизвестна
сыпь * †	частота неизвестна
крапивница * †	частота неизвестна
кожный васкулит * †	частота неизвестна
эксфолиативные состояния кожи, включая синдром Стивенса - Джонсона * †	частота неизвестна
буллезный пемфигоид * †	частота неизвестна
Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани	
артралгия *	частота неизвестна
миалгия *	частота неизвестна
боль в конечностях *	частота неизвестна

боль в спине*	частота неизвестна
артропатия *	частота неизвестна
Со стороны почек и мочевыделительной системы	
ухудшение функции почек *	частота неизвестна
острая почечная недостаточность *	частота неизвестна

* - Побочные реакции были идентифицированы в ходе постмаркетингового наблюдения.

† - См. «Особенности применения».

‡ - См. «Исследование сердечно-сосудистой безопасности TECOS» ниже.

Описание отдельных побочных реакций

Нижеприведенные побочные реакции чаще наблюдались во время комбинированного применения ситаглиптина и метформина с другими гипогликемическими лекарственными средствами, чем во время отдельного применения ситаглиптину и метформина:

- гипогликемия (очень часто при применении с сульфонилмочевины или инсулином);
- запор (часто при применении с сульфонилмочевины);
- периферический отек (часто при применении с пиоглитазоном);
- головная боль и сухость во рту (редко при применении с инсулином).

Ситаглиптин

В ходе исследования применения ситаглиптина 100 мг один раз в сутки по сравнению с плацебо сообщалось о головной боли, гипогликемию, запор и головокружение. О таких побочных реакциях, независимо от причинно-следственной связи с применением лекарственного средства, сообщалось по крайней мере в 5% случаев инфекции верхних дыхательных путей и назофарингит. Кроме того, о остеоартрит и боль в конечностях сообщалось нечасто (на 0,5% больше у лиц, принимавших ситаглиптин по сравнению с контрольной группой).

Метформин

В ходе клинических исследований и постмаркетингового изучения терапии метформином сообщалось об очень частые случаи побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта. Тошнота, рвота, диарея, боль в отделе ЖКТ и потеря аппетита возникали очень часто в начале лечения и в большинстве случаев исчезали внезапно. Также сообщалось о металлический привкус (часто); лактоацидоз, нарушение функции печени, гепатит, крапивницу, эритему, зуд (очень редко). Длительное лечение метформином связано со снижением абсорбции витамина B12, что очень редко может приводить к клинически значимого дефицита витамина B12 (например к мегалобластной анемии).

Исследование сердечно-сосудистой безопасности TECOS. Исследования по оценке сердечно-сосудистой безопасности ситаглиптина TECOS охватывало 7332

пациентов, получавших ситаглиптин в дозе 100 мг в день (или 50 мг в день, если скорость клубочковой фильтрации (рШКФ) была ≥ 30 и <50 мл / мин / $1,73 \text{ м}^2$), и 7339 пациентов, получавших плацебо. Оба лекарственных средства были добавлены к основной терапии в соответствии с региональными стандартами и с учетом уровней HbA1c и факторов риска для сердечно-сосудистой системы. Общая частота серьезных побочных явлений у пациентов, получавших ситаглиптин, была сходна с таковой у пациентов, получавших плацебо.

В популяции всех пациентов, которые были рандомизированы для получения лечения, частота эпизодов тяжелой гипогликемии составляла 2,7% у пациентов, получавших ситаглиптин, и 2,5% у пациентов, получавших плацебо; среди пациентов, не получавших инсулин и / или сульфонилмочевину на этапе включения, частота эпизодов тяжелой гипогликемии составляла 1,0% у пациентов, получавших ситаглиптин, и 0,7% в группе плацебо. Частота подтвержденных случаев панкреатита составила 0,3% у пациентов, получавших ситаглиптин, и 0,2% в группе плацебо.

Срок годности

2 года.

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25°C в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 14 таблеток в блистере, по 4 блистера в картонной коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Ваардервег 39, 2031 БН Харлем, Нидерланды.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).