

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЯНУВІЯ

(JANUVIA)

Склад:

діюча речовина: sitagliptin;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить ситагліптину фосфату гідрату еквівалентно 100 мг ситагліптину;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, кальцію гідрофосфат, натрію кроскармелоза, магнію стеарат, натрію стеарилфумарат, пропілгалат;

оболонка таблетки: барвник Опадрай® II бежевий.

Лікарська форма.

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

круглі двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, бежевого кольору, з «277» з одного боку та гладенькі з іншого.

Фармакотерапевтична група.

Гіпоглікемізуючі засоби, за винятком інсулінів. Інгібітори дипептидилпептидази 4.

Код АТХ А10В Н01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Янувія (ситагліптин) є активним при пероральному прийомі, високоселективним інгібітором ферменту дипептидилпептидази 4 (ДПП-4), що призначений для лікування цукрового діабету 2 типу. Ситагліптин відрізняється за хімічною структурою й фармакологічною дією від аналогів глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1), інсуліну, похідних сульфонілсечовини, бігуанідів, агоністів гамма-рецепторів, що активуються пероксисомними проліфераторами (PPAR γ) інгібіторів альфа-глікозидази, аналогів

аміліну. Інгібуючи ДПП-4, ситагліптин підвищує концентрацію двох відомих гормонів сімейства інкретинів: ГПП-1 і глюкозозалежного інсулінотропного пептиду (ГІП). Гормони сімейства інкретинів секретуються в кишечнику протягом доби, їхній рівень підвищується у відповідь на прийом їжі. Інкретини є частиною внутрішньої фізіологічної системи регуляції гомеостазу глюкози. При нормальному або підвищеному рівні глюкози крові гормони сімейства інкретинів сприяють збільшенню синтезу інсуліну, а також його секреції бета-клітинами підшлункової залози за рахунок сигнальних внутрішньоклітинних механізмів, асоційованих із циклічним АМФ.

ГПП-1 також сприяє пригніченню підвищеної секреції глюкагону альфа-клітинами підшлункової залози. Зниження концентрації глюкагону при підвищенні рівня інсуліну сприяє зменшенню продукції глюкози печінкою, що в підсумку приводить до зменшення глікемії.

При низькій концентрації глюкози крові зазначені ефекти інкретинів на викид інсуліну й зменшення секреції глюкагону не спостерігаються. ГПП-1 і ГІП не впливають на викид глюкагону у відповідь на гіпоглікемію. У фізіологічних умовах активність інкретинів обмежується ферментом ДПП-4, що швидко гідролізує інкретини з утворенням неактивних продуктів.

Ситагліптин запобігає гідролізу інкретинів ферментом ДПП-4, тим самим збільшуючи плазмові концентрації активних форм ГПП-1 і ГІП. Підвищуючи рівень інкретинів, ситагліптин збільшує глюкозозалежний викид інсуліну і сприяє зменшенню секреції глюкагону. У пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу з гіперглікемією ці зміни секреції інсуліну та глюкагону призводять до зниження рівня глікозильованого гемоглобіну A_{1c} (HbA_{1c}) і зменшення плазмової концентрації глюкози натще й після навантажувальної проби.

Глюкозозалежний механізм дії ситагліптину відрізняється від механізму сульфонілсечовини, який збільшує секрецію інсуліну, навіть коли рівні глюкози є низькими, і може призводити до гіпоглікемії у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та у здорових добровольців. Ситагліптин є потужним і високоселективним інгібітором ферменту ДПП-4 та не інгібує тісно зв'язані ферменти ДПП-8 або ДПП-9 при терапевтичних концентраціях.

У ході дводенного дослідження за участю здорових добровольців застосовуваний окремо ситагліптин збільшував концентрації активного ГПП-1, тоді як застосовуваний окремо метформін збільшував активні та загальні концентрації ГПП-1 до подібних ступенів. Супутнє застосування ситагліптину й метформіну мало адитивний ефект на концентрації активного ГПП-1. Ситагліптин, але не метформін, збільшував активні концентрації ГІП.

Клінічна ефективність та безпека

Ситагліптин поліпшував контроль глікемії, коли застосовувався як монотерапія або у складі комбінованого лікування дорослими пацієнтами з цукровим діабетом 2 типу (див. таблицю 1).

Таблиця 1.

Результати HbA_{1c} плацебо-контрольованих досліджень монотерапії та комбінованого лікування*.

Дослідження	Середня величина HbA _{1c} вихідного рівня (%)	Середня зміна HbA _{1c} від вихідного рівня (%) [†]	Плацебо-скоригована середня зміна HbA _{1c} (%) [†] (95 % CI)
Дослідження монотерапії			
Ситагліптин 100 мг 1 раз на добу [§] (N = 193)	8,0	- 0,5	- 0,6 [‡] (- 0,8, - 0,4)
Ситагліптин 100 мг 1 раз на добу (N = 229)	8,0	- 0,6	- 0,8 [‡] (- 1,0, - 0,6)
Дослідження комбінованої терапії			
Ситагліптин 100 мг 1 раз на добу як доповнення до триваючого лікування метформіном (N=453)	8,0	- 0,7	- 0,7 [‡] (- 0,8, - 0,5)
Ситагліптин 100 мг 1 раз на добу як доповнення до триваючого лікування піоглітазоном (N=163)	8,1	- 0,9	- 0,7 [‡] (- 0,9, - 0,5)
Ситагліптин 100 мг 1 раз на добу як доповнення до триваючого лікування глімепіридом (N=102)	8,4	- 0,3	- 0,6 [‡] (- 0,8, - 0,3)
Ситагліптин 100 мг 1 раз на добу як доповнення до триваючого лікування глімепіридом лікування метформіном (N=115)	8,3	- 0,6	- 0,9 [‡] (- 1,1, - 0,7)
Ситагліптин 100 мг 1 раз на добу як доповнення до триваючого лікування піоглітазоном лікування метформіном [#] (N=152)	8,8	- 1,2	- 0,7 [‡] (-1,0, - 0,5)
Початкова терапія (двічі на добу) : ситагліптин 50 мг метформін 500 мг (N=183)	8,8	- 1,4	- 1,6 [‡] (- 1,8, - 1,3)
Початкова терапія (двічі на добу) : ситагліптин 50 мг метформін 1000 мг (N=178)	8,8	- 1,9	- 2,1 [‡] (- 2,3, - 1,8)
Ситагліптин 100 мг 1 раз на добу як доповнення до триваючого лікування інсуліном (/-метформін) (N=305)	8,7	- 0,6 [¶]	- 0,6 ^{‡,¶} (- 0,7, - 0,4)

*Вся популяція пацієнтів, які отримували лікування (аналіз пацієнтів, які почали отримувати лікування).

[†]Середні величини найменших квадратів, скориговані на попередній статус антигіперглікемічної терапії та величину вихідного рівня.

[‡]p < 0,001 порівняно з плацебо або з плацебо комбіноване лікування.

[§]HbA_{1c} (%) на 18 тиждень.

^{||}HbA_{1c} (%) на 24 тиждень.

[#]HbA_{1c} (%) на 26 тиждень.

[¶]Середня величина найменших квадратів, скоригована на застосування метформіну на Візиті 1 (так/ні), застосування інсуліну на Візиті 1 (попередньо змішаний проти попередньо незмішаного [проміжної або тривалої дії]) та величину вихідного рівня. Взаємодії лікування (застосування метформіну та інсуліну) не були значними (p > 0,10).

Дослідження серцево-судинної безпеки ситагліптину (TECOS) – рандомізоване дослідження за участю 14671 пацієнта з HbA_{1c} від $\geq 6,5$ до 8,0 % та зі встановленим серцево-судинним захворюванням, які отримували ситагліптин (7332) 100 мг на добу (або 50 мг на добу, якщо базова розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ) була ≥ 30 і < 50 мл/хв/1,73 м²) або плацебо (7339) на додаток до стандартної терапії, що орієнтується на регіональні стандарти факторів ризику для HbA_{1c} і для серцево-судинної системи. Пацієнтів з рШКФ < 30 мл/хв/1,73 м² в дослідження не включали. У дослідження було включено 2004 пацієнти віком ≥ 75 років і 3324 пацієнти з нирковою недостатністю (рШКФ < 60 мл/хв/1,73 м²).

Протягом дослідження за оцінками середня (SD) різниця HbA_{1c} при застосуванні ситагліптину і плацебо становила 0,29 % (0,01), 95 % ДІ (- 0,32, - 0,27); p < 0,001.

Первинною кінцевою точкою для серцево-судинної системи було: серцево-судинна смерть, нелетальний інфаркт міокарда, нелетальний інсульт або госпіталізація з приводу нестабільної стенокардії. Вторинні кінцеві точки для серцево-судинної системи: серцево-судинна смерть, нелетальний інфаркт міокарда або нелетальний інсульт; перша поява окремих компонентів первинної кінцевої точки; смертність з усіх причин; і госпіталізація з приводу застійної серцевої недостатності.

Після спостереження в середньому протягом 3 років ситагліптин при додаванні до стандартної терапії не збільшував ризик серйозних побічних серцево-судинних явищ або ризик госпіталізації з приводу серцевої недостатності в порівнянні зі стандартним лікуванням без ситагліптину у хворих на цукровий діабет 2 типу (таблиця 2).

Таблиця 2.

Частота композитних і основних вторинних серцево-судинних кінцевих точок.

	Ситагліптин 100 мг		Плацебо		Відносний ризик (95 %р-значення) [†]
	N (%)	Частота виникнення на 100 пацієнто-років*	N (%)	Частота виникнення на 100 пацієнто-років*	
Аналіз популяції всіх пацієнтів, що почали отримувати лікування					
Кількість пацієнтів	7332		7339		

Первина композитна кінцева точка (серцево-судинна смерть, нелетальний інфаркт міокарда, нелетальний інсульт або госпіталізація з приводу нестабільної стенокардії)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89 - 1,08)	<0,001
Вторинна композитна кінцева точка (серцево-судинна смерть, нелетальний інфаркт міокарда або нелетальний інсульт)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89 - 1,10)	<0,001
Вторинна кінцева точка						
Серцево-судинна смерть	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89 - 1,19)	0,711
Всі випадки інфаркту міокарда (зі смертельними наслідками та без них)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81 - 1,11)	0,487
Всі випадки інсульту (зі смертельними наслідками та без них)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79 - 1,19)	0,760
Госпіталізація з приводу нестабільної стенокардії	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70 - 1,16)	0,419
Смерть з будь-якої причини	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90 - 1,14)	0,875
Госпіталізація з приводу серцевої недостатності [‡]	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83 - 1,20)	0,983

*Захворюваність на 100 пацієнто-років розраховується як $100 \times$ (загальна кількість хворих з ≥ 1 явищем протягом прийнятного періоду застосування препарату на загальне число пацієнто-років подальшого спостереження).

[†]На підставі моделі Cox, стратифікованої за регіоном. Для складових кінцевих точок р-значення відповідають критерію пошуку не меншої ефективності, щоб продемонструвати, що відношення ризику становить менше 1,3. Для всіх інших кінцевих точок р-значення відповідають критерію відмінностей в показниках ризиків.

[‡]Аналіз госпіталізації з приводу серцевої недостатності був скоригований з урахуванням даних про серцеву недостатність в анамнезі.

Діти

Проведено 54-тижневе подвійно сліпе дослідження для оцінки ефективності та безпеки застосування 100 мг ситагліптину один раз на добу дітям (віком від 10 до 17 років) з цукровим діабетом 2 типу, які не були на антигіперглікемічній терапії принаймні 12 тижнів (з HbA_{1c} 6,5 - 10 %) або отримували стабільну дозу інсуліну принаймні 12 тижнів (з HbA_{1c} 7 - 10 %). Пацієнти були рандомізовані в групи для прийому 100 мг ситагліптину один раз на добу або плацебо протягом 20 тижнів.

Середня величина HbA_{1c} вихідного рівня становила 7,5 %. Лікування ситагліптином у дозі 100 мг не забезпечило значного покращення рівня HbA_{1c} протягом 20 тижнів. Зниження HbA_{1c}

у пацієнтів, які отримували ситагліптин (N = 95), становило 0,0 % порівняно з 0,2 % у пацієнтів, які отримували плацебо (N = 95), різниця -0,2 % (95 % ДІ: -0,7, 0,3) (див. розділ «Діти»).

Фармакокінетика.

Фармакокінетика ситагліптину була загалом схожа у здорових добровольців і пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу. У здорових добровольців після перорального прийому 100 мг ситагліптину відзначається швидка абсорбція препарату з досягненням максимальної концентрації (C_{max}) в інтервалі від 1 до 4 годин з моменту прийому. Площа під кривою концентрація-час (AUC) збільшується пропорційно дозі і становить у здорових добровольців 8,52 мкг·год при прийомі 100 мг внутрішньо, C_{max} становила 950 нМ, середній період напіввиведення - 12,4 години.

Абсорбція

Абсолютна біодоступність ситагліптину становить приблизно 87 %. Оскільки поєднаний прийом препарату Янувія й жирної їжі не впливає на фармакокінетику, то препарат Янувія можна призначати незалежно від прийому їжі.

Розподіл

Середній об'єм розподілу в рівноважному стані після одноразової дози 100 мг ситагліптину в здорових добровольців становить приблизно 198 л. Фракція ситагліптину, що зв'язується із плазмовими білками, відносно низька й становить 38 %.

Метаболізм

Приблизно 79 % ситагліптину екскретується в незміненому вигляді з сечею. Метаболізується лише незначна частина препарату, що надійшов в організм.

Після застосування пероральної дози [^{14}C] ситагліптину приблизно 16 % радіоактивності екскретувалась з метаболітами ситагліптину. На слідових рівнях було виявлено шість метаболітів, які, як очікують, не впливатимуть на активність ситагліптину щодо інгібування DPP-4 у плазмі. Дослідження *in vitro* показали, що головним ферментом, відповідальним за обмежений метаболізм ситагліптину, був CYP3A4 та частково – CYP2C8.

Дані *in vitro* показали, що ситагліптин не є інгібітором таких ізозимів CYP, як CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 або 2B6, і не є індуктором CYP3A4 та CYP1A2.

Виведення

Після введення внутрішньо [^{14}C]-міченого ситагліптину здоровим добровольцям приблизно 100 % введеного препарату виводилося протягом одного тижня після прийому препарату: 13 % – через кишечник, 87 % – нирками. Середній період напіввиведення ситагліптину при пероральному прийомі 100 мг становить приблизно 12,4 години; нирковий кліренс – приблизно 350 мл/хв.

Виведення ситагліптину здійснюється первинно шляхом екскреції нирками завдяки механізму активної каналцевої секреції.

Фармакокінетика в окремих груп пацієнтів

Пацієнти із нирковою недостатністю

Відкрите дослідження одноразових доз було проведено для оцінки фармакокінетики зменшеної дози ситагліптину (50 мг) у пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю різного ступеня порівняно з такою у здорових добровольців контрольної групи. Дослідження включало пацієнтів з легкою, помірною і тяжкою нирковою недостатністю, а також пацієнтів з термінальною стадією хронічної ниркової недостатності (тХНН), які перебувають на гемодіалізі. Крім того, вплив ниркової недостатності на фармакокінетику ситагліптину у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу і легкою, середньою або тяжкою нирковою недостатністю (включаючи тХНН) оцінювали за допомогою популяційного фармакокінетичного аналізу.

У порівнянні зі здоровими добровольцями групи контролю, показники AUC ситагліптину в плазмі були більшими приблизно в 1,2 раза і 1,6 раза у пацієнтів з легкою нирковою недостатністю (ШКФ ≥ 60 до < 90 мл/хв) і у пацієнтів з помірною нирковою недостатністю (ШКФ ≥ 45 до < 60 мл/хв) відповідно. Оскільки збільшення цієї величини не є клінічно значущим, не потрібно коригувати дозу цим пацієнтам.

Показники AUC ситагліптину в плазмі були більшими приблизно в 2 рази у пацієнтів з помірною нирковою недостатністю (ШКФ ≥ 30 до < 45 мл/хв) і приблизно в 4 рази у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (ШКФ < 30 мл/хв), включаючи пацієнтів з тХНН на гемодіалізі. Ситагліптин помірно виводився шляхом гемодіалізу (13,5 % протягом 3-4-годинної процедури гемодіалізу, яку починали через 4 години після застосування дози). Для досягнення концентрації ситагліптину у плазмі, подібної до такої у пацієнтів з нормальною функцією нирок, рекомендується застосовувати більш низькі дози пацієнтам з ШКФ < 45 мл/хв (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Пацієнти з печінковою недостатністю

Корекція дози Янувії не потрібна пацієнтам з легкою або помірною печінковою недостатністю (≤ 9 балів за шкалою Чайлда-П'ю). Немає клінічних даних про застосування ситагліптину пацієнтам з тяжкою печінковою недостатністю (> 9 балів за шкалою Чайлда-П'ю). Однак внаслідок того, що препарат первинно виводиться нирками, тяжка печінкова недостатність не впливає на фармакокінетику ситагліптину.

Пацієнти літнього віку

Вік пацієнтів не має клінічно значущого впливу на фармакокінетичні параметри ситагліптину. Порівняно з молодими пацієнтами в літніх пацієнтів (65-80 років) концентрація ситагліптину приблизно на 19 % вища. Корекція дози препарату залежно від віку пацієнта не потрібна.

Діти

Фармакокінетика ситагліптину (разова доза 50 мг, 100 мг або 200 мг) була досліджена у дітей (віком від 10 до 17 років) з цукровим діабетом 2 типу. У цій популяції показники AUC ситагліптину при застосуванні відкоригованої дози були приблизно на 18 % нижчими порівняно з такими у дорослих пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу при застосуванні дози 100 мг. Це не вважається клінічно значущою різницею з огляду на пряму фармакокінетичну/фармакодинамічну залежність між дозами 50 мг та 100 мг. Дослідження застосування ситагліптину дітям віком до 10 років не проводилось.

Інші пацієнти

Не потрібне коригування доз залежно від статі, раси чи індексу маси тіла, оскільки ці характеристики не мали ніякого клінічно значимого ефекту на фармакокінетику ситагліптину.

Клінічні характеристики.

Показання.

Дорослим пацієнтам з цукровим діабетом 2 типу препарат Янувія показаний для поліпшення контролю глікемії:

як монотерапія:

- коли стан хворого не контролюється належним чином за допомогою лише дієти та фізичних навантажень і коли не можна застосовувати метформін через протипоказання або непереносимість;

як подвійна пероральна терапія в комбінації з:

- метформіном, коли дієта та фізичні навантаження у поєднанні з одним лише метформіном не забезпечують належного контролю глікемії;
- сульфонілсечовиною, коли дієта та фізичні навантаження у поєднанні з максимальною переносимою дозою однієї тільки сульфонілсечовини не забезпечують належного контролю глікемії і коли не можна застосовувати метформін через протипоказання або непереносимість;
- агоністом гамма-рецептора активатора проліферації пероксисом (PPAR γ) (тобто тіазолідиндіоном), коли застосування агоніста PPAR γ є доцільним і коли дієта та фізичні навантаження у поєднанні з одним тільки агоністом PPAR γ не забезпечують належного контролю глікемії;

як потрійна пероральна терапія в комбінації з:

- сульфонілсечовиною та метформіном, коли дієта та фізичні навантаження у поєднанні з подвійною терапією цими лікарськими препаратами не забезпечують належного контролю глікемії;
- агоністом PPAR γ та метформіном, коли застосування агоніста PPAR γ є доцільним і коли дієта та фізичні навантаження у поєднанні з подвійною терапією цими лікарськими препаратами не забезпечують належного контролю глікемії.

Препарат Янувія також показаний як доповнення до інсуліну (з метформіном або без метформіну), коли дієта та фізичні навантаження у поєднанні зі стабільною дозою інсуліну не забезпечують належного контролю глікемії.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату.

- Цукровий діабет 1 типу.
- Діабетичний кетоацидоз.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Метформін.

Одночасне застосування протягом тривалого періоду часу 1000 мг метформіну та 50 мг ситагліптину двічі на добу суттєво не змінювало фармакокінетику ситагліптину в пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу.

Циклоспорин.

Було проведено дослідження впливу циклоспорину, потужного інгібітору р-глікопротеїну, на фармакокінетику ситагліптину. Супутнє застосування одноразової пероральної дози 100 мг ситагліптину та одноразової пероральної дози 600 мг циклоспорину збільшувало площу під кривою концентрація-час AUC та C_{max} ситагліптину приблизно на 29 % та 68 % відповідно. Не було відмічено клінічно значущої взаємодії препарату з циклоспорином та іншими р-глікопротеїновими інгібіторами.

СYP3A4-інгібітори (кетоконазол, ітраконазол, ритонавір, кларитроміцин).

In vitro вивчення показало, що головним ензимом, що відповідає за обмежений метаболізм ситагліптину, є CYP3A4 та частково-CYP2C8. У пацієнтів з нормальною функцією нирок метаболізм, включаючи метаболізм CYP3A4, відіграє незначну роль у кліренсі ситагліптину. Метаболізм може відігравати більшу роль в елімінації ситагліптину у хворих з тяжкою нирковою недостатністю або з термінальною стадією хронічної ниркової недостатності (ТХНН). У зв'язку з цим CYP3A4-інгібітори (кетоконазол, ітраконазол, ритонавір, кларитроміцин) можуть змінити фармакокінетику ситагліптину в пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю або з ТХНН.

Дослідження транспортування *in vitro* показали, що ситагліптин є субстратом для транспортера органічного аніона 3 (OAT3) та р-глікопротеїну. OAT3-опосередковане транспортування ситагліптину інгібувалося *in vitro* пробенецидом, хоча ризик клінічно значущих взаємодій вважається низьким. Супутнє застосування інгібіторів OAT3 не оцінювалося *in vivo*.

Вплив ситагліптину на інші лікарські препарати.

Дані *in vitro* припускають можливість того, що ситагліптин не інгібує і не індукуює ізоферменти CYP450. У ході клінічних досліджень ситагліптин суттєво не змінював фармакокінетику метформіну, глібенкламіду, симвастатину, росиглітазону, варфарину чи пероральних протизаплідних засобів, надаючи *in vivo* підтвердження низької здатності до взаємодій із субстратами CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 і транспортером органічних катіонів (OCT). Ситагліптин може бути слабким інгібітором р-глікопротеїну *in vivo*.

Дигоксин.

Ситагліптин має невеликий вплив на концентрацію дигоксину в плазмі. Після супутнього застосування 0,25 мг дигоксину зі 100 мг препарату Янувія на добу протягом 10 днів площа під кривою концентрація у плазмі-час для дигоксину збільшувалася в середньому на 11 %, а C_{max} у плазмі – в середньому на 18 %. Корекція дозування дигоксину не рекомендується.

Однак слід ретельно спостерігати за пацієнтами з ризиком розвитку інтоксикації дигоксином у разі, якщо ситагліптин і дигоксин приймають одночасно.

Особливості застосування.

Гострий панкреатит

Приєм інгібіторів ДПП-4 асоціюється з ризиком розвитку гострого панкреатиту. Повідомлялося про гострий панкреатит, такий як некротичний або геморагічний панкреатит, та/або смерть (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнтів слід проінформувати про характерний симптом гострого панкреатиту – постійний, тяжкий біль у животі. Після припинення застосування ситагліптину (з підтримуючою терапією або без неї) симптоми панкреатиту зникали. У разі підозри на панкреатит слід припинити застосування лікарського засобу Янувія; якщо гострий панкреатит підтверджений, не слід відновлювати прийом лікарського засобу. Пацієнтам з панкреатитом в анамнезі слід проявляти обережність.

Гіпоглікемія

Під час клінічних досліджень застосування лікарського засобу Янувія як монотерапії або у складі комбінованої терапії з метформіном або агоністом PPAR γ (тіазолідиндіон) частота розвитку гіпоглікемії була подібною до такої при застосуванні плацебо. Як і у разі застосування інших антигіперглікемічних засобів, при прийомі Янувії епізоди гіпоглікемії спостерігались у разі її застосування у складі комбінованої терапії з інсуліном чи з препаратом сульфонілсечовини. Тому для зниження ризику гіпоглікемії слід застосовувати більш низьку дозу сульфонілсечовини чи інсуліну (див. розділ «Побічні реакції»).

Ниркова недостатність

Лікарський засіб Янувія екскретується нирками. Для досягнення концентрації ситагліптину у плазмі, подібної до такої у пацієнтів з нормальною функцією нирок, рекомендується застосовувати більш низькі дози пацієнтам з ШКФ < 45 мл/хв, а також пацієнтам з тХНН, що потребують гемодіалізу або перитонеального діалізу (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Фармакологічні властивості»).

Розглядаючи питання застосування ситагліптину в комбінації з іншим антидіабетичним лікарським засобом, слід перевірити особливості його застосування пацієнтам з нирковою недостатністю.

Реакції підвищеної чутливості

У постмаркетинговий період застосування лікарського засобу Янувія повідомлялося про серйозні алергічні реакції. Ці реакції включають анафілаксію, ангіоневротичний набряк та ексфолювативні шкірні захворювання, включаючи синдром Стівенса-Джонсона

(див. розділ «Побічні реакції»). Ці реакції виникали протягом перших 3 місяців після початку лікування лікарським засобом Янுவія, а іноді - після застосування першої дози. У разі підозри на алергічну реакцію слід припинити застосування лікарського засобу Янувія, оцінити інші потенційні причини конкретного явища і визначити альтернативне лікування цукрового діабету.

Бульозний пемфігоїд

Протягом постмаркетингового спостереження у пацієнтів під час застосування інгібіторів ДПП-4, включаючи ситагліптин, були зареєстровані випадки бульозного пемфігоїду. Якщо виникає підозра на бульозний пемфігоїд, прийом лікарського засобу Янувія слід відмінити.

Натрій

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг) натрію на таблетку, тобто є практично вільним від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Контрольовані клінічні дослідження препарату Янувія за участю вагітних не проводили, тому препарат не рекомендований для застосування під час вагітності.

Відсутні дані про екскрецію ситагліптину в грудне молоко, тому препарат не призначають у період годування груддю.

Дослідження на тваринах показали репродуктивну токсичність у разі застосування препарату у великих дозах.

Дані досліджень на тваринах не свідчать про можливий вплив лікування ситагліптином на чоловічу та жіночу фертильність. Потенційний ризик для людей невідомий.

Дані досліджень за участю людей відсутні.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

При керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами рекомендується дотримуватися особливої обережності, враховуючи можливість розвитку небажаних реакцій з боку нервової системи (запаморочення, сонливість).

Пацієнтів слід попередити про ризик гіпоглікемії при застосуванні препарату Янувія у складі комбінованого лікування.

Спосіб застосування та дози.

Рекомендовано приймати лікарський засіб Янувія у дозі 100 мг 1 раз на добу як монотерапію або в комбінації з метформіном та/або агоністом PPAR γ (наприклад тіазолідиндіоном).

При призначенні Янувії у комбінації з засобом сульфонілсечовини або інсуліном вважається, що більш низька доза лікарського засобу сульфонілсечовини або інсуліну знижує ризик гіпоглікемії (див. розділ «Особливості застосування»).

Якщо пацієнт пропустив прийом лікарського засобу, дозу слід прийняти якнайшвидше після того, як пацієнт згадав про пропущений прийом лікарського засобу. Неприпустимо приймати подвійну дозу лікарського засобу Янувія в один і той же день.

Янувію можна приймати незалежно від прийому їжі.

Пацієнти із порушенням функції нирок

Оскільки доза залежить від функції нирок, рекомендується проводити оцінку функції нирок до початку прийому лікарського засобу і періодично під час лікування.

Пацієнти з легкою нирковою недостатністю (швидкість клубочкової фільтрації [ШКФ] від ≥ 60 до < 90 мл/хв) не потребують коригування дози лікарського засобу Янувія.

Пацієнти з помірною нирковою недостатністю (ШКФ від ≥ 45 до < 60 мл/хв) не потребують коригування дози лікарського засобу Янувія.

Для пацієнтів з помірною нирковою недостатністю (ШКФ від ≥ 30 до < 45 мл/хв) або з тяжкою нирковою недостатністю (ШКФ від ≥ 15 до < 30 мл/хв), або з термінальною стадією ниркової недостатності (ШКФ < 15 мл/хв), в тому числі тих, хто потребує гемодіалізу або перитонеального діалізу, рекомендовані менші дози ситагліптину.

Пацієнти з печінковою недостатністю

Не потрібна корекція дозування лікарського засобу Янувія для пацієнтів з легкою та помірною печінковою недостатністю. Не досліджувалося застосування лікарського засобу пацієнтам з тяжкою печінковою недостатністю, тому необхідно виявляти обережність (див. розділ «Фармакологічні властивості»)

Пацієнти літнього віку

Не потрібна корекція дозування лікарського засобу для пацієнтів літнього віку.

Діти.

Ситагліптин не слід застосовувати дітям та підліткам віком від 10 до 17 років через недостатню ефективність. Наразі наявні дані описано у розділах «Побічні реакції», «Фармакологічні властивості: Фармакодинаміка та Фармакокінетика». Дослідження застосування ситагліптину дітям віком до 10 років не проводилось.

Передозування.

Під час клінічних досліджень за участю здорових добровольців разова доза 800 мг препарату Янувія загалом добре переносилася. Мінімальні зміни інтервалу QTc, що не вважаються клінічно значущими, відзначалися в одному з досліджень застосування препарату Янувія в дозі

800 мг на добу. Застосування дози понад 800 мг на добу не вивчалось.

У разі передозування необхідні стандартні підтримуючі заходи: видалення неабсорбованого препарату зі шлунково-кишкового тракту, моніторинг показників життєдіяльності, включаючи ЕКГ, а також підтримуюча терапія, якщо потрібно.

Ситагліптин слабо діалізується. У ході клінічних досліджень тільки 13,5 % дози видалювалося з організму протягом 3-4 годинного сеансу діалізу. Пролонгований діаліз можна призначати у разі клінічної необхідності. Даних про ефективність виведення ситагліптину шляхом перитонеального діалізу немає.

Побічні реакції.

Повідомлялося про серйозні побічні реакції, включаючи панкреатит та алергічні реакції. Повідомлялося про гіпоглікемію при застосуванні препарату в комбінації з сульфонілсечовиною (4,7-13,8 %) та інсуліном (9,6 %) (див. розділ «Особливості застосування»).

Побічні реакції подано за класами систем органів та абсолютною частотою (таблиця 3). Частота виникнення визначена як: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), частота невідома (неможливо встановити за наявними даними).

Таблиця 3.

Частота виникнення побічних реакцій визначена на основі результатів плацебо-контрольованих клінічних досліджень і постмаркетингового спостереження.

Побічна реакція	Частота виникнення побічних реакцій
Порушення з боку імунної системи	
реакції гіперчутливості, включаючи анафілактичні реакції ^{*,†}	частота невідома
Порушення метаболізму	
гіпоглікемія [†]	часто
Порушення з боку нервової системи	
головний біль	часто
запаморочення	нечасто
Порушення з боку органів дихання, грудної клітки і середостіння	
інтерстиціальне захворювання легенів [*]	частота невідома
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту	
запор	нечасто
блювання [*]	частота невідома
гострий панкреатит ^{*,†,‡}	частота невідома
летальний і нелетальний геморагічний і некротичний панкреатит ^{*,†}	частота невідома
Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини	
свербіж [*]	нечасто
ангіоневротичний набряк ^{*,†}	частота невідома
висип ^{*,†}	частота невідома
кропив'янка ^{*,†}	частота невідома
шкірний васкуліт ^{*,†}	частота невідома

ексфоліативні стани шкіри, включаючи синдром Стівенса-Джонсона ^{*†}	частота невідома
бульозний пемфігоїд [*]	частота невідома
Порушення з боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини	
артралгія [*]	частота невідома
міалгія [*]	частота невідома
біль у спині [*]	частота невідома
артропатія [*]	частота невідома
Порушення з боку нирок та сечовидільної системи	
погіршення функції нирок [*]	частота невідома
гостра ниркова недостатність [*]	частота невідома

*Побічні реакції були ідентифіковані у ході постмаркетингового спостереження.

†Див. розділ «Особливості застосування».

‡Див. нижче «Дослідження серцево-судинної безпеки TECOS».

Опис окремих побічних реакцій

Нижчеказані побічні реакції, незалежно від причинно-наслідкового зв'язку із застосуванням препарату, спостерігались принаймні у 5 % випадків застосування препарату пацієнтами, а також частіше: інфекції верхніх дихальних шляхів і назофарингіт. Крім того, нечасто повідомлялось про остеоартрит і біль у кінцівках (на 0,5 % більше у осіб, які приймали ситагліптин, порівняно з контрольною групою).

Деякі побічні реакції частіше спостерігалися при комбінованому застосуванні ситагліптину з іншими антидіабетичними лікарськими засобами, ніж при монотерапії ситагліптином:

- гіпоглікемія (дуже часто) – у комбінації з сульфонілсечовиною і метформіном;
- грип (часто) – з інсуліном (з метформіном або без);
- нудота або блювання (часто) – з метформіном;
- метеоризм (часто) – з метформіном або піоглітазоном;
- запор (часто) – в комбінації з сульфонілсечовиною та метформіном;
- периферичний набряк (часто) – з піоглітазоном або у комбінації піоглітазону з метформіном;
- сонливість та діарея (нечасто) – з метформіном;
- сухість у роті (нечасто) – з інсуліном (з метформіном або без).

Діти

У клінічних дослідженнях застосування ситагліптину дітям віком від 10 до 17 років з

цукровим діабетом 2 типу профіль побічних реакцій був порівнянним з таким у дорослих.

Дослідження серцево-судинної безпеки TECOS.

Дослідження серцево-судинної безпеки ситагліптину (TECOS) охоплювало 7332 пацієнти, які отримували Янувію, у дозі 100 мг на день (або 50 мг на день, якщо розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ) була ≥ 30 і < 50 мл/хв/1,73 м²), і 7339 пацієнтів, які отримували плацебо, в популяції всіх пацієнтів, що почали отримувати лікування. Обидва препарати були додані до основної терапії, відповідно до регіональних стандартів та з урахуванням рівнів НbА 1с факторів ризику для серцево-судинної системи. Всього у дослідження було включено 2004 пацієнти віком ≥ 75 років (970 отримували Янувію і 1034 – плацебо). Загальна частота серйозних побічних реакцій у пацієнтів, які отримували Янувію, була схожою на таку у пацієнтів, які отримували плацебо.

У популяції всіх пацієнтів, що почали отримувати лікування, серед пацієнтів, які отримували інсулін та/або сульфонілсечовину, при першому обстеженні частота епізодів тяжкої гіпоглікемії становила 2,7 % у пацієнтів, що отримували Янувію, та 2,5 % у пацієнтів, які отримували плацебо; серед пацієнтів, які не отримували інсулін та/або сульфонілсечовину, при першому обстеженні частота епізодів тяжкої гіпоглікемії становила 1,0 % у пацієнтів, які отримували Янувію, та 0,7 % в групі плацебо.

Постмаркетинговий досвід

Під час постмаркетингового застосування препарату Янувія як монотерапії та/або в комбінації з іншими гіпоглікемічними засобами були виявлені наступні побічні реакції: тубулоінтерстиціальний нефрит.

Термін придатності.

2 роки.

Не застосовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання.

Зберігати в захищеному від світла місці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 14 таблеток у блістері. По 2 блістери в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Мерк Шарп і Доум Б.В., Нідерланди.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Ваардервег 39, 2031 БН Хаарлем, Нідерланди.