

**ЗАТВЕРДЖЕНО**

**Наказ Міністерства охорони**

**здоров'я України**

**18.03.2020 № 673**

**Реєстраційне посвідчення**

**№ UA/11003/01/01**

**№ UA/11003/01/02**

**№ UA/11003/01/03**

-

**ЗМІНИ ВНЕСЕНО**

**Наказ Міністерства охорони**

**здоров'я України**

**№**

## **ІНСТРУКЦІЯ**

**для медичного застосування лікарського засобу**

**Янумет**

**(Janumet®)**

### **Склад:**

*діючі речовини:* ситагліптин, метформіну гідрохлорид;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить ситагліптину фосфату моногідрату еквівалентно 50 мг ситагліптину та 500 мг або 850 мг, або 1000 мг метформіну гідрохлориду;

*допоміжні речовини:* целюлоза мікрокристалічна, повідон, натрію лаурилсульфат, натрію стеарилфумарат;

*оболонка таблетки:* барвник Опадрай ІІ 85F94203 рожевий (таблетки 50 мг/500 мг) або Опадрай ІІ 85F94182 рожевий (таблетки 50 мг/850 мг), або Опадрай ІІ 85F15464 червоний (таблетки 50 мг/1000 мг);

*склад барвника:* спирт полівініловий, титану діоксид (Е 171), поліетиленгліколь 3350, тальк, заліза оксид чорний (Е 172), заліза оксид червоний (Е 172).

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості:*

*таблетки 50/500 мг:* таблетки, вкриті плівковою оболонкою, світло-рожевого кольору з гравіруванням «575» з одного боку та гладкі з іншого боку;

*таблетки 50/850 мг:* таблетки, вкриті плівковою оболонкою, рожевого кольору з гравіруванням «515» з одного боку та гладкі з іншого боку;

*таблетки 50/1000 мг:* таблетки, вкриті плівковою оболонкою, червоного кольору з гравіруванням «577» з одного боку та гладкі з іншого боку.

**Фармакотерапевтична група.**

Комбінація пероральних цукрознижувальних лікарських засобів. Код АТХ А10В D07.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Янумет являє собою комбінацію двох гіпоглікемічних лікарських засобів із взаємодоповнюючим (комплементарним) механізмом дії, що призначена для поліпшення контролю глікемії у хворих на цукровий діабет II типу: ситагліптин, інгібітору дипептидилпептидази 4 (ДПП-4), та метформіну гідрохлориду, представника класу бігуанідів.

*Ситагліптин* є активним при пероральному прийомі, потужним, високоселективним інгібітором ферменту дипептидилпептидази 4 (ДПП-4), що призначений для лікування цукрового діабету II типу. Фармакологічні ефекти класу препаратів-інгібіторів ДПП-4 опосередковані активацією інкретинів. Інгібуючи ДПП-4, ситагліптин підвищує концентрацію двох відомих активних гормонів сімейства інкретинів: глюкагоноподібного пептиду 1 (ГПП-1) і глюкозозалежного інсулінотропного поліпептиду (ГІП). Інкретини є частиною внутрішньої фізіологічної системи регуляції гомеостазу глюкози. При нормальному або підвищеному рівні глюкози крові ГПП-1 і ГІП сприяють збільшенню синтезу й секреції інсуліну бета-клітинами підшлункової залози. ГПП-1 також пригнічує секрецію глюкагону альфа-клітинами підшлункової залози, знижуючи таким чином синтез глюкози в печінці. Якщо рівень глюкози крові низький, вивільнення інсуліну не підсилюється, а секреція глюкагону не пригнічується. Будучи високоселективним і ефективним інгібітором ферменту ДПП-4, ситагліптин у терапевтичних концентраціях не пригнічує активності родинних ферментів ДПП-8 або ДПП-9. Ситагліптин відрізняється за хімічною структурою й фармакологічною дією від аналогів ГПП-1, інсуліну, похідних сульфонілсечовини або меглітинідів, бігуанідів, агоністів гамма-рецепторів, які активуються проліфераторами пероксисом (PPAR-), інгібіторів альфа-глікозидази й аналогів аміліну.

У ході дводенного дослідження за участю здорових добровольців ситагліптин у монорежимі підвищував концентрацію активного ГПП-1, тоді як метформін у монорежимі на подібному рівні підвищував концентрації активного і загального ГПП-1.

Одночасне введення ситагліптину і метформіну мало додатковий підсилюючий ефект на концентрацію активного ГПП-1. Ситагліптин, на відміну від метформіну, підвищував концентрацію активного ГПП.

### Клінічна ефективність та безпека

Загалом ситагліптин поліпшував контроль глікемії, коли застосовувався як монотерапія або у складі комбінованого лікування, у дорослих пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу.

*Метформін.* Це лікарський засіб групи бігуанідів, що чинить гіпоглікемічну дію, знижуючи базальний і постпрандіальний плазмовий рівень глюкози, не стимулює секрецію інсуліну і тому не призводить до гіпоглікемії.

Метформін знижує синтез глюкози в печінці шляхом пригнічення глюконеогенезу і глікогенолізу, знижує всмоктування глюкози в кишечнику й помірно підвищує чутливість до інсуліну у м'язах шляхом посилення периферичного захоплення й утилізації глюкози.

Метформін стимулює внутрішньоклітинний синтез глікогену шляхом впливу на глікогенсинтазу. Метформін підсилює транспортну здатність певних типів мембранних транспортерів глюкози (GLUT-1 і GLUT-4).

У рандомізованому дослідженні TECOS, проведеному за участю 14671 пацієнта з HbA<sub>1c</sub> від  $\geq 6,5$  до 8,0 % зі встановленим серцево-судинним захворюванням, застосовували ситагліптин (7332) 100 мг на добу (або 50 мг на добу, якщо базова розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ) була  $\geq 30$  і  $< 50$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) або плацебо (7339), які були додані до стандартної терапії з урахуванням рівня HbA<sub>1c</sub> і факторів ризику серцево-судинної системи. Пацієнтів з рШКФ  $< 30$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> в дослідження не включали. У дослідження було включено 2004 пацієнти віком  $\geq 75$  років і 3324 пацієнти з нирковою недостатністю (рШКФ  $< 60$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>).

Протягом дослідження середня різниця HbA<sub>1c</sub> при застосуванні ситагліптину і плацебо склала 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 госпіталізації 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; 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 звичайним лікуванням без ситагліптину у хворих на цукровий діабет II типу (таблиця 1).

Таблиця 1. Частота композитних і основних вторинних серцево-судинних кінцевих точок

|                     | Ситагліптин 100 мг                                         |                     | Плацебо                     |                     | Відносний ризик (95 % ДІ) | р-значення <sup>††</sup> |
|---------------------|------------------------------------------------------------|---------------------|-----------------------------|---------------------|---------------------------|--------------------------|
|                     | Частота виникнення на N (%)                                | 100 пацієнто-років* | Частота виникнення на N (%) | 100 пацієнто-років* |                           |                          |
|                     | Аналіз популяції пацієнтів, яким було призначено лікування |                     |                             |                     |                           |                          |
| Кількість пацієнтів | 7332                                                       |                     | 7339                        |                     |                           |                          |

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

\*Захворюваність на 100 пацієнто-років розраховується як  $100 \times$  (загальна кількість хворих з  $\geq 1$  явищем протягом відповідного періоду застосування лікарського засобу на загальне число пацієнто-років наступного спостереження).

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

<sup>‡</sup>Аналіз госпіталізації з приводу серцевої недостатності був скоригований з урахуванням вихідних даних про серцеву недостатність в анамнезі на початковому рівні.

-

## Діти

Європейське агентство з лікарських засобів утрималось від подання результатів досліджень лікарського засобу Янумет у всіх підгрупах дитячої популяції при цукровому діабеті 2 типу (див. розділ «Спосіб застосування та дози» щодо застосування лікарського засобу дітям).

Безпека та ефективність застосування ситагліптину дітям віком від 10 до 17 років включно з цукровим діабетом 2 типу, у яких не було досягнуто адекватного контролю глікемії застосуванням метформіну з інсуліном або без нього, оцінювались у двох дослідженнях протягом 54 тижнів. Додавання ситагліптину (вводиться у формі ситагліптин метформін або

ситагліптин метформін з пролонгованим вивільненням) порівнювали з додаванням плацебо до метформіну або до метформіну з пролонгованим вивільненням.

Незважаючи на те, що зниження HbA1c було продемонстровано для ситагліптину метформіну / ситагліптину метформіну з пролонгованим вивільненням порівняно з метформіном на 20 тижні у зведеному аналізі цих двох досліджень, результати окремих досліджень були суперечливими. Крім того, більшої ефективності при застосуванні ситагліптину метформіну / ситагліптину метформіну з пролонгованим вивільненням порівняно з метформіном на 54 тижні не спостерігалось. Тому лікарський засіб Янумет не слід застосовувати дітям віком від 10 до 17 років включно через недостатню ефективність (див. розділ «Спосіб застосування та дози» щодо застосування лікарського засобу дітям).

#### *Фармакокінетика.*

*Механізм дії. Янумет.* Комбіновані таблетки Янумет (ситагліптин/метформіну гідрохлорид) по 50 мг/500 мг і 50 мг/1000 мг є біоеквівалентними окремому прийому відповідних доз ситагліптину фосфату (Янувія) та метформіну гідрохлориду.

З урахуванням доведеної біоеквівалентності таблеток з найменшою та найбільшою дозою метформіну, таблеткам із проміжною дозою метформіну 850 мг була також властива біоеквівалентність за умови комбінування в таблетці фіксованих доз лікарських засобів.

#### *Всмоктування.*

*Ситагліптин.* Після перорального прийому дози 100 мг у здорових добровольців ситагліптин швидко всмоктувався та досягав пікових плазмових концентрацій (медіана  $T_{max}$ ) через 1 – 4 години після введення, тоді як середній показник AUC ситагліптину в плазмі становив 8,52 мкмоль·год, а  $C_{max}$  – 950 нмоль. Абсолютна біодоступність ситагліптину становить приблизно 87 %. Прийом ситагліптину одночасно з жирною їжею не впливає на фармакокінетику лікарського засобу.

Показник AUC ситагліптину в плазмі крові підвищується пропорційно до дози. Пропорційність до дози не була встановлена для показників  $C_{max}$  і  $C_{24год}$  ( $C_{max}$  зростає більше ніж пропорційно дозі, тоді як  $C_{24год}$  зростає менше ніж пропорційно дозі).

*Метформіну гідрохлорид.* Після перорального прийому метформіну  $T_{max}$  досягається через 2,5 години. Абсолютна біодоступність метформіну гідрохлориду при застосуванні натще в дозі 500 мг становить 50 – 60 %. Після перорального застосування неабсорбована фракція, що виділяється із фекаліями, становить 20 – 30 %.

Всмоктування метформіну після перорального прийому має насичуваний та неповний характер. Припускається, що фармакокінетика його всмоктування нелінійна. При стандартних дозах та схемах застосування метформіну стабільна концентрація у плазмі крові досягається протягом 24 – 48 годин та, як правило, не перевищує 1 мкг/мл. Максимальна концентрація у плазмі крові ( $C_{max}$ ) не перевищувала 4 мкг/мл навіть при застосуванні максимальних доз.

Одночасний прийом лікарського засобу з їжею знижує швидкість і кількість всмоктуваного метформіну, що підтверджується зниженням значення пікової плазмової концентрації ( $C_{max}$ ) приблизно на 40 %, зниженням значення площі під кривою «концентрація-час» (AUC) приблизно на 25 %, а також 35-хвилинною затримкою в досягненні пікової плазмової

концентрації ( $T_{\max}$ ) після одноразового прийому метформіну в дозі 850 мг одночасно з їжею. Клінічна значимість зниження значень фармакокінетичних показників не встановлена.

#### *Розподіл.*

*Ситагліптин.* Середній об'єм розподілу в рівноважному стані після одноразового внутрішньовенного введення 100 мг ситагліптину в здорових добровольців становить приблизно 198 л. Фракція ситагліптину, що оборотно зв'язується з білками плазми, відносно невелика (38 %).

*Метформін.* Зв'язування метформіну з білками плазми незначне. Метформін проникає в еритроцити. Максимальна концентрація у крові нижча, ніж максимальна концентрація у плазмі, і досягається приблизно за однаковий проміжок часу. Еритроцити, найімовірніше, представляють другу камеру розподілу. Середній об'єм розподілу ( $V_d$ ) коливається у діапазоні 63 – 276 л.

#### *Метаболізм.*

*Ситагліптин.* Приблизно 79 % ситагліптину виводиться в незміненому стані із сечею, метаболічна трансформація лікарського засобу мінімальна.

Після введення [ $^{14}\text{C}$ ]-міченого ситагліптину внутрішньо приблизно 16 % введеної радіоактивності екскретувалися у вигляді метаболітів ситагліптину. Були виявлені в незначній концентрації 6 метаболітів ситагліптину, що не роблять будь-якого внеску в плазмову ДПП-4-інгібуючу активність ситагліптину. У дослідженнях *in vitro* головним ферментом, що відповідає за обмежену метаболічну трансформацію ситагліптину, був визнаний ізофермент системи цитохрому CYP3A4, окрім того, певну участь бере також ізофермент CYP2C8. Дані *in vitro* свідчать, що ситагліптин не пригнічує ізоферменти CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 і 2B6 та не індукуює ізоферменти CYP3A4 і CYP1A2.

*Метформін.* Метформін виводиться в незміненому стані із сечею. Метаболітів у людському організмі не виявлено.

#### *Виведення.*

*Ситагліптин.* Після прийому [ $^{14}\text{C}$ ]-міченого ситагліптину внутрішньо практично вся введена радіоактивність виводиться з організму протягом тижня, у тому числі 13 % – через кишечник і 87 % – із сечею. Середній період напіввиведення ситагліптину при пероральному прийомі 100 мг становить приблизно 12,4 години, нирковий кліренс – приблизно 350 мл/хв. Ситагліптин може накопичуватися у мінімальних кількостях і лише після багаторазового прийому.

Виведення ситагліптину здійснюється переважно шляхом ниркової екскреції за механізмом активної каналцевої секреції. Ситагліптин є субстратом транспортера органічних аніонів людини третього типу (hOAT-3), що беруть участь у процесі елімінації ситагліптину нирками. Клінічна значущість участі hOAT-3 у транспорті ситагліптину не встановлена. Можлива участь р-глікопротеїну в нирковій елімінації ситагліптину (як субстрат), однак інгібітор р-глікопротеїну циклоспорин не знижує нирковий кліренс ситагліптину. Ситагліптин не є субстратом OAT-2 або OAT-1 чи транспортерів PEP1/2, не інгібує транспорт, опосередкований OAT3 або р-глікопротеїном. Ситагліптин слабо впливає на плазмову концентрацію дигоксину, тому, можливо, є слабким інгібітором р-глікопротеїну.

*Метформін.* Нирковий кліренс метформіну становить > 400 мл/хв; це означає, що лікарський засіб виводиться шляхом клубочкової фільтрації та каналцевої секреції. Після перорального

прийому період напіввиведення становить близько 6,5 години. При порушенні функції нирок нирковий кліренс знижується пропорційно до кліренсу креатиніну, внаслідок чого період напіввиведення збільшується, що призводить до підвищення рівня метформіну у плазмі крові.

*Фармакокінетика в окремих груп пацієнтів.*

*Пацієнти з цукровим діабетом II типу.*

*Ситагліптин.* Фармакокінетика ситагліптину у пацієнтів із цукровим діабетом II типу подібна до фармакокінетики у здорових добровольців.

*Метформін.* При збереженій функції нирок фармакокінетичні параметри після одноразового й повторного прийомів метформіну у хворих на цукровий діабет II типу та здорових добровольців однакові, кумуляції лікарського засобу при застосуванні в терапевтичних дозах не відбувається.

*Пацієнти із порушенням функції нирок.*

*Ситагліптин.* У пацієнтів із помірною нирковою недостатністю (ШКФ  $\geq 30$  до  $\leq 45$  мл/хв) відзначали збільшення плазмової AUC ситагліптину приблизно у 2 рази, а в пацієнтів з тяжкою (ШКФ  $< 30$  мл/хв) й термінальною стадією (на гемодіалізі) ниркової недостатності значення AUC зростало у 4 рази. Ситагліптин дуже помірно виводиться під час гемодіалізу (за сеанс гемодіалізу тривалістю 3 – 4 години, який починали через 4 години після застосування лікарського засобу, з організму виводилося приблизно 13,5 % прийнятої дози ситагліптину).

*Метформін.* У пацієнтів зі зниженою функцією нирок період плазмового напіввиведення лікарського засобу подовжується, а нирковий кліренс знижується (див. «Протипоказання», «Особливості застосування»).

*Пацієнти з порушенням функції печінки.*

*Ситагліптин.* Пацієнтам із печінковою недостатністю легкого та помірного ступеня ( $\leq 9$  за шкалою Чайлда – П'ю) корекція дози ситагліптину не потрібна. Немає клінічних даних про застосування ситагліптину пацієнтам з тяжкою печінковою недостатністю (більше 9 балів за шкалою Чайлда – П'ю). Оскільки ситагліптин виводиться переважно нирками, не очікується впливу на фармакокінетику ситагліптину у пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю.

*Метформін.* Дослідження фармакокінетичних параметрів метформіну в пацієнтів з печінковою недостатністю не проводилися.

*Пацієнти літнього віку.* Не потрібно коригувати дозу лікарського засобу залежно від віку пацієнта. Вік не має клінічно значущого впливу на фармакокінетику ситагліптину. У пацієнтів літнього віку (65 – 80 років) концентрація ситагліптину в плазмі крові приблизно на 19 % вища за цей показник у більш молодих пацієнтів.

*Діти.*

Фармакокінетика ситагліптину (разова доза 50 мг, 100 мг або 200 мг) була досліджена у дітей (віком від 10 до 17 років включно) з цукровим діабетом 2 типу. У цій популяції показники AUC ситагліптину в плазмі 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. Дослідження застосування ситагліптину дітям віком до 10 років не проводилось.

## **Клінічні характеристики.**

### **Показання.**

Для лікування дорослих пацієнтів із цукровим діабетом II типу:

- Янумет показаний як доповнення до дієти та режиму фізичних навантажень для поліпшення контролю над глікемією у пацієнтів, у яких не досягнуто адекватного контролю на фоні монотерапії метформіном у максимальній переносимій дозі, а також пацієнтам, які уже отримують лікування комбінацією ситагліптину та метформіну.
- Янумет показаний у комбінації з похідними сульфонілсечовини (комбінація трьох лікарських засобів) як доповнення до дієти та режиму фізичних навантажень пацієнтам, у яких не досягнуто адекватного контролю на фоні терапії метформіном у максимальній переносимій дозі та сульфонілсечовиною.
- Янумет показаний у комбінації з агоністами рецепторів, що активуються проліфераторами пероксисом (PPAR-γ) (наприклад тіазолідиндіоном) (комбінація трьох лікарських засобів) як доповнення до дієти та режиму фізичних навантажень пацієнтам, у яких не досягнуто адекватного контролю на фоні терапії метформіном у максимальній переносимій дозі та агоністом PPAR-γ.
- Янумет також показаний пацієнтам, які приймають інсулін (комбінація трьох лікарських засобів), як доповнення до дієти та режиму фізичних навантажень для поліпшення контролю глікемії у пацієнтів, які не досягли адекватного контролю на фоні лікування стабільною дозою інсуліну і метформіном.

### **Протипоказання.**

- Відома підвищена чутливість до ситагліптину фосфату, метформіну гідрохлориду або до будь-якого іншого компонента лікарського засобу.
- Будь-який тип гострого метаболічного ацидозу (наприклад лактоацидоз, діабетичний кетоацидоз).
- Діабетична прекома.
- Тяжка ниркова недостатність (рШКФ < 30 мл/хв (див. розділ «Особливості застосування», «Ниркова недостатність»)).
- Гострі стани, що можуть впливати на функцію нирок: дегідратація, тяжкі інфекції, шок, внутрішньосудинне введення йодовмісних контрастних речовин (див. розділ «Особливості застосування»).
- Гострі або хронічні захворювання, що можуть призводити до гіпоксії тканин, такі як серцева або легенева недостатність, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, шок.
- Порушення функції печінки.
- Гостра алкогольна інтоксикація, алкоголізм.

- Період годування груддю.

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Одночасний прийом багаторазових доз ситагліптину (по 50 мг 2 рази на добу) та метформіну (по 1000 мг 2 рази на добу) не супроводжувався значущими змінами фармакокінетичних показників ситагліптину або метформіну у пацієнтів із цукровим діабетом II типу.

Фармакокінетичні дослідження взаємодії лікарського засобу Янумет з іншими лікарськими засобами не проводили; однак такі дослідження були проведені окремо з активними речовинами – ситагліптином і метформіном.

#### Не рекомендується сумісне застосування.

**Алкоголь.** Алкогольна інтоксикація пов'язана з підвищеним ризиком розвитку лактоацидозу, особливо у разі голодування, недостатнього харчування або порушення функції печінки.

#### Контрастні речовини, що містять йод

Застосування Янумету слід припинити до або під час радіологічного дослідження і починати прийом не раніше ніж через 48 годин після цієї процедури за умови, що функцію нирок повторно оцінили і визнали прийнятною (див. розділи «Протипоказання» і «Особливості застосування»).

#### Комбінації, що вимагають запобіжних заходів під час застосування

Деякі лікарські засоби можуть негативно впливати на функцію нирок, що може збільшити ризик лактоацидозу, наприклад НПЗЗ, в тому числі інгібітори селективної циклооксигенази (ЦОГ) II, інгібітори АПФ, антагоністи рецепторів ангіотензину II і діуретики, особливо петльові діуретики. На початку застосування таких лікарських засобів у комбінації з метформіном необхідний ретельний контроль функції нирок.

Одночасне застосування лікарських засобів, які впливають на загальні транспортні системи ниркових каналців, що беруть участь у виведенні метформіну нирками (наприклад інгібіторів органічного катіонного переносника-2 [ОСТ2]/мультипереносника препаратів і переносника токсинів екструзії [МАТЕ], таких як ранолазин, вандетаніб, долутегравір та циметидин), може призвести до збільшення системного впливу метформіну та збільшити ризик лактоацидозу. Слід розглянути переваги і ризики сумісного застосування. Необхідний ретельний глікемічний контроль, регулювання дози в межах рекомендованого дозування і зміни в лікуванні цукрового діабету, коли ці лікарські засоби застосовують одночасно.

Глюкокортикостероїди (системної та місцевої дії), бета-2 агоністи та діуретики мають власний потенціал гіперглікемічної активності. Пацієнта необхідно проінформувати про це та частіше контролювати рівень глюкози в крові, особливо на початку лікування такими лікарськими засобами. Якщо необхідно, слід коригувати дозу антигіперглікемічного лікарського засобу протягом одночасного застосування з іншими лікарськими засобами та після їх відміни.

Інгібітори АПФ можуть знижувати рівні глюкози в крові. Якщо необхідно, слід коригувати дозу антигіперглікемічного лікарського засобу протягом одночасного застосування з іншими лікарськими засобами та після їх відміни.

## Вплив інших лікарських засобів на ситагліптин

Дані, вказані нижче, свідчать про низький ризик виникнення клінічно значимих взаємодій.

Дослідження *in vitro* показали, що головними ферментами, які беруть участь у частковому метаболізмі ситагліптину, є ферменти системи цитохрому CYP3A4 за участю CYP2C8. У пацієнтів із нормальною функцією нирок метаболізм (включаючи CYP3A4) відіграє лише невелику роль у кліренсі ситагліптину. Метаболізм може відігравати більш суттєву роль в елімінації ситагліптину при тяжкій та термінальній стадії ниркової недостатності. Тому можливо, що потужні інгібітори CYP3A4 (наприклад кетоконазол, ітраконазол, ритонавір, кларитроміцин) можуть змінювати фармакокінетику ситагліптину у таких пацієнтів. Вплив потужних інгібіторів CYP3A4 у пацієнтів із нирковою недостатністю під час клінічних досліджень не вивчався.

Дослідження транспорту *in vitro* показали, що ситагліптин є субстратом р-глікопротеїну і транспортера органічних аніонів третього типу (OAT3). *In vitro* OAT3-опосередкований транспорт ситагліптину пригнічувався під дією пробенециду, хоча ризик клінічно значимих реакцій взаємодії вважається низьким. Одночасне застосування інгібіторів OAT3 і ситагліптину *in vivo* не вивчалось.

**Циклоспорин.** У ході дослідження одночасного прийому разової дози ситагліптину 100 мг і разової пероральної дози циклоспорину 600 мг спостерігалось збільшення AUC та  $C_{max}$  ситагліптину приблизно на 29 % і 68 % відповідно. Зазначені зміни фармакокінетики ситагліптину не вважаються клінічно значимими. Кліренс ситагліптину суттєво не змінювався. Також при застосуванні інших інгібіторів р-глікопротеїну значимі реакції взаємодії не очікуються.

## Вплив ситагліптину на інші лікарські засоби

Дані *in vitro* показують, що ситагліптин не пригнічує і не індукує ізоферменти CYP450. У ході клінічних досліджень ситагліптин не виявив суттєвого впливу на фармакокінетику метформіну, глібуриду, симвастатину, розиглітазону, варфарину, а також пероральних контрацептивів; ситагліптин має низьку схильність до взаємодій із субстратами CYP3A4, CYP2C8 або CYP2C9 і транспортерів органічних катіонів. Ситагліптин слабо впливає на плазмову концентрацію дигоксину і, можливо, є слабким інгібітором р-глікопротеїну в умовах *in vivo*.

**Дигоксин.** Ситагліптин слабо впливає на концентрації дигоксину у плазмі крові. Після прийому 0,25 мг дигоксину одночасно зі 100 мг ситагліптину щодня протягом 10 днів показник AUC дигоксину збільшувався в середньому на 11 %, а  $C_{max}$  в середньому на 18 %. Коригувати дозу дигоксину не рекомендується. Однак слід спостерігати за станом пацієнтів із ризиком токсичних проявів дигоксину, якщо дигоксин призначається одночасно із ситагліптином.

## **Особливості застосування.**

Лікарський засіб Янумет не застосовують для лікування цукрового діабету 1 типу або діабетичного кетоацидозу.

## Гострий панкреатит

Прийом інгібіторів ДПП-4 асоціюється з ризиком розвитку гострого панкреатиту. Пацієнтів слід проінформувати про характерний симптом гострого панкреатиту – постійний сильний біль

у животі. Купірування симптомів панкреатиту спостерігалось після відміни ситагліптину (з підтримуючою терапією або без неї), але повідомлялося про дуже рідкі випадки некротичного або геморагічного панкреатиту та/або смерті. У разі підозри на панкреатит слід припинити застосування лікарського засобу Янумет та інших лікарських засобів, що можуть спровокувати гострий панкреатит. Якщо гострий панкреатит підтверджений, не слід починати застосування лікарського засобу Янумет. Пацієнтам з історією панкреатиту слід проявляти обережність.

#### *Лактоацидоз.*

Лактоацидоз, рідкісне, але серйозне метаболічне ускладнення, найчастіше виникає під час гострого погіршення функції нирок або кардіореспіраторного захворювання, або сепсису. Накопичення метформіну відбувається при гострому погіршенні функції нирок і збільшує ризик лактоацидозу. У разі зневоднення (тяжка діарея або блювання, лихоманка або зменшення вживання рідини) прийом метформіну слід тимчасово припинити і звернутися до лікаря.

Застосування лікарських засобів, які можуть різко погіршити функцію нирок (наприклад гіпотензивних, сечогінних та НПЗЗ), слід починати з обережністю пацієнтам, що приймають метформін. Інші фактори ризику розвитку лактоацидозу включають зловживання алкоголем, печінкову недостатність, неадекватно контрольований цукровий діабет, кетоз, тривале голодування і будь-які стани, пов'язані з гіпоксією, а також супутнє застосування лікарських засобів, які можуть викликати лактоацидоз (див. розділи «Протипоказання», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Пацієнти та/або піклувальники повинні бути проінформовані про ризик лактоацидозу. Лактоацидоз характеризується ацидотичною задишкою, болем у животі, м'язовими судомами, астеною та гіпотермією з подальшою комою. У разі виникнення таких симптомів пацієнт повинен припинити прийом метформіну і негайно звернутися до лікаря. Діагностичні лабораторні дані включають зниження рН крові ( $< 7,35$ ), підвищення рівня лактату в плазмі ( $> 5$  ммоль/л) і збільшення аніонного інтервалу та співвідношення лактат/піруват.

#### *Гіпоглікемія.*

При прийомі лікарського засобу Янумет в комбінації з інсуліном та сульфонілсечовиною існує ризик виникнення гіпоглікемії. Для зниження ризику гіпоглікемії слід застосовувати більш низьку дозу сульфонілсечовини або інсуліну.

#### *Функція нирок.*

ШКФ слід оцінювати до початку лікування і регулярно протягом терапії лікарським засобом Янумет (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Янумет протипоказаний при тяжкій нирковій недостатності, пацієнтам з ШКФ  $< 30$  мл/хв. Застосування лікарського засобу слід тимчасово припинити, якщо є вірогідність змін функції нирок (див. розділ «Протипоказання»).

*Реакції гіперчутливості.* Постмаркетингові повідомлення про серйозні реакції гіперчутливості у пацієнтів, які застосовували ситагліптин, включають: анафілаксію, ангіоневротичний набряк, ексfolіативні стани шкіри, у т.ч. синдром Стівенса – Джонсона. Такі реакції виникали протягом перших трьох місяців застосування ситагліптину й іноді – після застосування першої дози. Якщо є підозри щодо розвитку реакцій гіперчутливості, слід відмінити лікарський засіб Янумет, оцінити інші потенційні причини реакцій та призначити альтернативне лікування цукрового діабету (див. розділ «Побічні реакції»).

#### *Бульозний пемфігоїд.*

Під час післяреєстраційного застосування були отримані повідомлення про бульозний пемфігоїд у пацієнтів, що приймають інгібітори ДПП-4, включаючи ситагліптин. Якщо є підозра на бульозний пемфігоїд, застосування Янумету слід припинити.

*Хірургічні втручання.* Прийом лікарського засобу Янумет потрібно припинити до операції під загальною, спінальною або епідуральною анестезією. Терапію можна відновити не раніше ніж через 48 годин після операції або відновлення перорального харчування і за умови, що функцію нирок повторно оцінили і визнали стабільною (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

*Застосування йодовмісних контрастних препаратів.* Внутрішньосудинне введення контрастної речовини, що містить йод, може спричинити контрастіндуковану нефропатію, що призводить до накопичення метформіну та підвищеного ризику розвитку лактоацидозу. Прийом лікарського засобу Янумет слід припинити до або під час радіологічного дослідження і відновити не раніше ніж через 48 годин після цієї процедури і тільки за умови, що функцію нирок повторно оцінили і визнали прийнятною (див. розділи «Протипоказання», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

*Зміна клінічного статусу пацієнта з раніше контрольованим цукровим діабетом II типу.*

Якщо у пацієнта з контрольованим цукровим діабетом II типу при прийомі лікарського засобу Янумет з'являються патологічні відхилення лабораторних показників або клінічні захворювання (особливо невстановлені та ті, що не піддаються чіткій ідентифікації), необхідно негайно виключити кетоацидоз або лактоацидоз за результатами аналізу сироватки крові на електроліти та кетони, за рівнем глюкози, а також за показником рН крові та концентрацією лактату, пірувату та метформіну. При розвитку ацидозу будь-якої етіології подальший прийом лікарського засобу Янумет відмінюють та вживають заходів щодо корекції ацидозу.

#### Інші застереження

Метформін може знижувати рівень вітаміну B12 у сироватці крові. Ризик зниження рівня вітаміну B12 зростає зі збільшенням дози метформіну, тривалості лікування та/або у пацієнтів із факторами ризику, які, як відомо, спричиняють дефіцит вітаміну B12. У разі підозри на дефіцит вітаміну B12 (наприклад, анемія або нейропатія) слід контролювати рівень вітаміну B12 у сироватці крові. Пацієнтам із факторами ризику дефіциту вітаміну B12 може знадобитися періодичний моніторинг рівня вітаміну B12. Терапію метформіном слід продовжувати до тих пір, поки він переноситься пацієнтом та не протипоказаний, та проводиться відповідне корекційне лікування дефіциту вітаміну B12, відповідно до діючих клінічних рекомендацій.

#### Вміст натрію.

Кожна таблетка 50/500 мг містить менше 1 ммоль натрію (23 мг), тобто практично вільна від натрію.

Кожна таблетка 50/850 мг містить менше 1 ммоль натрію (23 мг), тобто практично вільна від натрію.

Кожна таблетка 50/1000 мг містить менше 1 ммоль натрію (23 мг), тобто практично вільна від натрію.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

*Вагітність.* Належних даних щодо застосування ситагліптину вагітним жінкам немає. Дослідження на тваринах продемонстрували репродуктивну токсичність високих доз ситагліптину.

Наявні обмежені дані, які вказують на те, що застосування метформіну вагітним жінкам не асоціюється із підвищеним ризиком вроджених аномалій розвитку плода/дитини. Дослідження метформіну на тваринах не демонструють шкідливого впливу лікарського засобу на перебіг вагітності, розвиток ембріона та плода, пологи чи постнатальний розвиток.

Янумет не слід застосовувати під час вагітності. Якщо пацієнтка бажає завагітніти або вже завагітніла, лікування препаратом Янумет необхідно якомога скоріше припинити і перейти на інсулінотерапію.

*Годування груддю.* Жодних досліджень комбінації діючих речовин лікарського засобу на годуючих тваринах не проводилось. У дослідженнях, проведених з обома діючими речовинами окремо, і ситагліптин, і метформін виділялись у молоко годуючих щурів. Метформін у невеликих кількостях виділяється у грудне молоко людини. Невідомо, чи проникає ситагліптин у грудне молоко. Тому Янумет не можна застосовувати жінкам у період годування груддю (див. розділ «Протипоказання»).

*Фертильність.* Дані, отримані з досліджень на тваринах, не вказують на вплив лікування ситагліптином на чоловічу та жіночу фертильність. Дані досліджень за участю людей відсутні.

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

Янумет не впливає або впливає вкрай слабо на здатність керувати автомобілем або працювати з механічними засобами. Однак слід враховувати, що при застосуванні ситагліптину відмічалися запаморочення та сонливість, тому слід бути обережним при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Крім того, пацієнтів слід попередити про ризик гіпоглікемії при застосуванні лікарського засобу Янумет в комбінації з похідним сульфонілсечовини або з інсуліном.

### ***Спосіб застосування та дози.***

*Спосіб застосування.* Янумет слід застосовувати 2 рази на добу одночасно з їжею для зменшення побічних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ), пов'язаних з метформіном.

Режим дозування лікарського засобу Янумет слід підбирати індивідуально, з урахуванням поточної терапії, ефективності та переносимості, але не перевищуючи максимальної рекомендованої добової дози ситагліптину – 100 мг.

*Дорослі з нормальною функцією нирок (ШКФ > 90 мл/хв)*

*Наявні дозування лікарського засобу:*

50 мг ситагліптину/500 мг метформіну гідрохлориду;

50 мг ситагліптину/850 мг метформіну гідрохлориду;

50 мг ситагліптину/1000 мг метформіну гідрохлориду.

*Для пацієнтів, які не досягли адекватного контролю при монотерапії метформіном у максимальній переносимій дозі.*

Початкова рекомендована доза лікарського засобу Янумет для пацієнтів, які не досягли адекватного контролю при монотерапії метформіном, повинна забезпечити добову рекомендовану дозу ситагліптину 100 мг (тобто по 50 мг 2 рази на добу) плюс поточну дозу метформіну.

*Для пацієнтів, які переходять з одночасного прийому ситагліптину та метформіну.*

При переході з лікування ситагліптином і метформіном як монопрепаратами початкова доза лікарського засобу Янумет повинна бути еквівалентною дозі, у якій застосовували окремо ситагліптин та метформін.

*Для пацієнтів, у яких не досягнуто адекватного контролю при лікуванні максимальною переносимою дозою метформіну і похідним сульфонілсечовини.*

Доза лікарського засобу Янумет повинна забезпечити добову рекомендовану дозу ситагліптину 100 мг (тобто по 50 мг 2 рази на добу) плюс близьку до поточної дозу метформіну. Пацієнтам, які застосовують Янумет у комбінації із сульфонілсечовиною, може бути необхідною нижча доза сульфонілсечовини для зниження ризику розвитку гіпоглікемії (див. розділ «Особливості застосування»).

*Для пацієнтів, у яких не досягнуто адекватного контролю при лікуванні комбінацією метформіну у максимальній переносимій дозі та агоністом PPAR-γ.*

Доза лікарського засобу Янумет повинна забезпечити добову дозу ситагліптину 100 мг (тобто по 50 мг 2 рази на добу) плюс близьку до поточної дозу метформіну.

*Для пацієнтів, у яких не досягнуто адекватного контролю при лікуванні комбінацією інсуліну та метформіну у максимальній переносимій дозі.*

Доза лікарського засобу Янумет повинна забезпечити добову дозу ситагліптину 100 мг (тобто по 50 мг 2 рази на добу) плюс близьку до поточної дозу метформіну. При застосуванні лікарського засобу Янумет з інсуліном може бути доцільним знизити поточну дозу інсуліну для зниження ризику розвитку гіпоглікемії (див. розділ «Особливості застосування»).

Пацієнти повинні продовжувати дотримуватися спеціальної дієти з адекватним розподілом споживання вуглеводів протягом дня. Пацієнти з надмірною масою тіла повинні продовжувати дотримуватися низькокалорійної дієти.

#### Окремі групи пацієнтів

##### *Ниркова недостатність.*

Пацієнти з помірним порушенням функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації [ШКФ]  $\geq 60$  мл/хв) не потребують корекції дози. ШКФ слід оцінювати до початку лікування лікарськими засобами, що містять метформін, та у подальшому щонайменше 1 раз на рік. У пацієнтів з підвищеним ризиком подальшого прогресування ниркової недостатності і у літніх

людей порушення функції нирок слід оцінювати частіше, наприклад кожні 3 – 6 місяців.

Максимальну добову дозу метформіну краще розділити на 2 – 3 прийоми. Фактори, які можуть збільшити ризик розвитку лактоацидозу (див. розділ «Особливості застосування»), слід розглянути до призначення метформіну пацієнтам з ШКФ < 60 мл/хв.

Якщо відсутній Янумет з прийнятним дозуванням, слід використовувати окремі компоненти замість фіксованої комбінації.

| ШКФ, мл/хв | Метформін                                                                                                                       | Ситагліптин                               |
|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| 60 – 89    | Максимальна добова доза становить 3000 мг. Зменшення дози може бути розглянуто в зв'язку з погіршенням порушення функції нирок. | Максимальна добова доза становить 100 мг. |
| 45 – 59    | Максимальна добова доза становить 2000 мг. Початкова доза становить не більше половини максимальної дози.                       | Максимальна добова доза становить 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       | Метформін протипоказаний.                                                                                                       | Максимальна добова доза становить 25 мг.  |

*Порушення функції печінки.* Янумет не слід призначати пацієнтам із печінковою недостатністю (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

*Пацієнти літнього віку.* Оскільки метформін та ситагліптин виводяться нирками, Янумет слід з обережністю призначати пацієнтам літнього віку. Для попередження пов'язаного з метформіном лактоацидозу необхідно контролювати функцію нирок, особливо у пацієнтів літнього віку (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування»).

*Діти.*

Лікарський засіб Янумет не слід застосовувати дітям віком від 10 до 17 років включно через недостатню ефективність. Наразі наявні дані описано у розділах «Побічні реакції», «Фармакологічні властивості: Фармакодинаміка та Фармакокінетика». Дослідження застосування лікарського засобу Янумет дітям віком до 10 років не проводилось.

### **Передозування.**

*Ситагліптин.* Здорові добровольці разові дози до 800 мг, як правило, переносили добре. При застосуванні дози 800 мг спостерігалось незначне подовження QTc, що не розглядалось як клінічно значиме. Немає досвіду застосування доз, що перевищують 800 мг, під час клінічних досліджень. У ході досліджень не спостерігалось побічних реакцій, пов'язаних із дозою лікарського засобу, при застосуванні до 600 мг на добу протягом 10 днів та 400 мг протягом 28 днів.

Значне передозування метформіном (або супутні ризики розвитку лактоацидозу) може призводити до лактоацидозу, що вимагає невідкладної медичної допомоги і лікування в стаціонарі. Найбільш ефективним методом виведення лактату і метформіну є гемодіаліз.

У ході клінічних досліджень за сеанс гемодіалізу тривалістю 3 – 4 години із організму виводилося приблизно 13,5 % дози лікарського засобу. За клінічних показань проводять тривалий гемодіаліз. Невідомо, чи виводиться ситагліптин за допомогою перитонеального діалізу.

У разі передозування лікарським засобом Янумет необхідно розпочати стандартні підтримуючі заходи: видалення з кишкового тракту неабсорбованого лікарського засобу, клінічний моніторинг (включаючи ЕКГ), а також призначення підтримуючої терапії за необхідності.

### ***Побічні реакції.***

Не проводилися клінічні дослідження терапії лікарським засобом Янумет, проте була продемонстрована біоеквівалентність Янумету та ситагліптину і метформіну, які застосовують спільно (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Повідомлялося про серйозні побічні реакції, включаючи панкреатит та алергічні реакції. Повідомлялося про гіпоглікемію при застосуванні лікарського засобу в комбінації з сульфонілсечовиною (13,8 %) та інсуліном (10,9 %).

#### Ситагліптин і метформін

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

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

*Порушення з боку крові та лімфатичної системи:* рідко: тромбоцитопенія.

*Порушення з боку імунної системи:* частота невідома: реакції гіперчутливості, включаючи анафілактичні реакції<sup>\*\*†</sup>.

*Порушення метаболізму:* часто: гіпоглікемія<sup>†</sup>.

*Порушення з боку нервової системи:* нечасто: сонливість.

*Порушення з боку органів дихання, грудної клітки і середостіння:* частота невідома: інтерстиціальне захворювання легенів<sup>\*</sup>.

*Порушення з боку ШКТ:* часто: нудота, метеоризм, блювання; нечасто: діарея, запор, біль у верхньому відділі ШКТ; частота невідома: гострий панкреатит<sup>\*\*†</sup>, летальний і нелетальний геморагічний і некротизуючий панкреатит<sup>\*†</sup>.

*Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини:* нечасто: свербіж<sup>\*</sup>; частота невідома: ангіоневротичний набряк<sup>\*</sup>, висип<sup>\*</sup>, кропив'янка<sup>\*</sup>, шкірний васкуліт<sup>\*</sup>, ексфоліативні стани шкіри, включаючи синдром Стівенса – Джонсона<sup>\*\*†</sup>, бульозний пемфігоїд<sup>\*†</sup>.

*Порушення з боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини:* частота невідома: артралгія<sup>\*</sup>, міалгія<sup>\*</sup>, біль у кінцівках<sup>\*</sup>, біль у спині<sup>\*</sup>, артропатія<sup>\*</sup>.

*Порушення з боку нирок та сечовидільної системи: частота невідома: погіршення функції нирок\*, гостра ниркова недостатність\*.*

*\*Побічні реакції були ідентифіковані у ході постмаркетингового спостереження.*

*†Див. розділ «Особливості застосування».*

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

#### Опис окремих побічних реакцій

Нижчезазначені побічні реакції частіше спостерігалися під час комбінованого застосування ситагліптину та метформіну з іншими антидіабетичними лікарськими засобами, ніж під час окремого застосування ситагліптину та метформіну:

- гіпоглікемія (дуже часто при застосуванні з сульфонілсечовиною або інсуліном);
- запор (часто при застосуванні з сульфонілсечовиною);
- периферичний набряк (часто при застосуванні з піоглітазоном);
- головний біль та сухість у роті (нечасто при застосуванні з інсуліном).

#### *Ситагліптин*

У ході дослідження застосування ситагліптину 100 мг один раз на добу порівняно з плацебо повідомлялося про головний біль, гіпоглікемію, запор і запаморочення. Про такі побічні реакції, незалежно від причинно-наслідкового зв'язку із застосуванням лікарського засобу, повідомлялось принаймні у 5 % випадків: інфекції верхніх дихальних шляхів і назофарингіт. Крім того, про остеоартрит і біль у кінцівках повідомлялося нечасто (на 0,5 % більше у осіб, які приймали ситагліптин, порівняно з контрольною групою).

#### *Метформін*

В ході клінічних досліджень та постмаркетингового вивчення терапії метформіном повідомлялось про дуже часті випадки побічних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту. Нудота, блювання, діарея, біль у відділі ШКТ та втрата апетиту виникали дуже часто на початку лікування і в більшості випадків зникали раптово. Також повідомлялось про металевий присмак (часто); лактоацидоз, порушення функції печінки, гепатит, кропив'янку, еритему, свербіж (дуже рідко); зниження рівня/дефіцит вітаміну В12 (часто) (див. розділ «Особливості застосування»).

#### *Діти*

У клінічних дослідженнях застосування лікарського засобу Янумет дітям віком від 10 до 17 років включно з цукровим діабетом 2 типу профіль побічних реакцій був загалом порівнянним з таким у дорослих. У дітей, які застосовували або не застосовували фоновий інсулін, ситагліптин асоціювався з підвищеним ризиком розвитку гіпоглікемії.

#### *Дослідження серцево-судинної безпеки TECOS*

Дослідження з оцінки серцево-судинної безпеки ситагліптину TECOS охоплювало 7332 пацієнти, які отримували ситагліптин у дозі 100 мг на день (або 50 мг на день, якщо швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ) була  $\geq 30$  і  $< 50$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>), і 7339 пацієнтів, які отримували плацебо. Обидва лікарські засоби були додані до основної терапії відповідно до регіональних стандартів та з урахуванням рівнів HbA<sub>1c</sub> і факторів ризику для серцево-судинної системи. Загальна частота серйозних побічних явищ у пацієнтів, які отримували ситагліптин, була подібна до такої у пацієнтів, які отримували плацебо.

У популяції всіх пацієнтів, що були рандомізовані для отримання лікування, частота епізодів тяжкої гіпоглікемії становила 2,7 % у пацієнтів, що отримували ситагліптин, та 2,5 % у пацієнтів, які отримували плацебо; серед пацієнтів, які не отримували інсулін та/або сульфонілсечовину на етапі включення, частота епізодів тяжкої гіпоглікемії становила 1,0 % у пацієнтів, які отримували ситагліптин, та 0,7 % в групі плацебо. Частота підтверджених випадків панкреатиту становила 0,3 % у пацієнтів, які отримували ситагліптин, та 0,2 % в групі плацебо.

#### *Постмаркетинговий досвід*

Під час постмаркетингового застосування препарату Янумет, ситагліптину або метформіну були виявлені наступні побічні реакції: тубулоінтерстиціальний нефрит.

#### *Звітування про підозрювані побічні реакції*

Важливо звітувати про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу. Це дає змогу й надалі контролювати співвідношення користь/ризик при застосуванні лікарського засобу. Кваліфікованих працівників у галузі охорони здоров'я просять повідомляти про всі підозрювані побічні реакції.

#### **Термін придатності. 2 роки.**

Не застосовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

#### **Умови зберігання.**

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °C в недоступному для дітей місці.

#### **Упаковка.**

По 14 таблеток у блістері; по 4 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.

-

**~~Дата останнього перегляду.~~**