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 II 85F94203 рожевий (таблетки 50 мг/500 мг) або Опадрай II 85F94182 рожевий (таблетки 50 мг/850 мг), або Опадрай II 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 A10B 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: ситагліптину, інгібітору дипептидилпептидази 4 (ДПП-4), та метформіну гідрохлориду, представника класу бігуанідів.

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.

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 ≥ 30 до ≤ 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. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування»).

Пацієнти з порушенням функції печінки.

Ситагліптин. Пацієнтам із печінковою недостатністю легкого та помірного ступеня (≤ 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 тіазоліндіоном) (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 (ШКФ < 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 канальців, що беруть участь у виведенні метформіну нирками (наприклад інгібіторів органічного катіонного переносника-2 [OCT2]/мультипереносника препаратів і переносника токсинів екструзії [MATE], 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 спостерігалося збільшення AUC та C_{max} ситагліптину приблизно на 29 % і 68 % відповідно. Зазначені зміни фармакокінетики ситагліптину не вважаються клінічно значимими. 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 слабко впливає на плазмову концентрацію дигоксину і, можливо, є слабким інгібітором р-глікопротеїну в умовах *in vivo*.

Дигоксин. Ситагліптин слабко 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 спостерігалося 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, астенією 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 pH крові (< 7,35), підвищення рівня лактату в плазмі (> 5 ммоль/л) і збільшення аніонного інтервалу та співвідношення лактат/піруват.

Пацієнти з встановленими або підозрюваними мітохондріальними захворюваннями.

Пацієнтам із встановленими мітохондріальними захворюваннями, такими як мітохондріальна енцефалопатія з лактоацидозом та інсультоподібними епізодами (синдром MELAS (Mitochondrial Encephalopathy with Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes)) та наслідуваний по материнській лінії синдром діабету та глухоти (Maternal Inherited Diabetes and Deafness (MIDD)), застосування метформіну не рекомендується через ризик загострення лактоацидозу та неврологічних ускладнень, що можуть призвести до погіршення перебігу захворювання.

У разі виникнення ознак і симптомів, що свідчать про синдром MELAS або про MIDD після застосування метформіну, лікування метформіном слід негайно припинити та провести швидку діагностичну оцінку.

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, ексфоліативні 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 pH крові та концентрацією лактату, пірувату та метформіну. При розвитку ацидозу будь-якої етіології подальший прийом лікарського засобу Янумет відміняють 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 В12 (наприклад, анемія або нейропатія) слід контролювати рівень вітаміну В12 у сироватці крові. Пацієнтам із факторами ризику дефіциту вітаміну В12 може знадобитися періодичний моніторинг рівня вітаміну В12. Терапію метформіном слід продовжувати до тих пір, поки він переноситься пацієнтом та не протипоказаний, та проводиться відповідне корекційне лікування дефіциту вітаміну В12, 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 слабко 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 буде 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] ≥ 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: Фармакокінетика». Дослідження застосування лікарського засобу Янумет дітям віком до 10 років не проводилось.

Передозування.

Ситагліптин. Під час проведення контрольованих клінічних досліджень за участю здорових добровольців, разові дози до 800 мг, як правило, переносилися добре. При застосуванні дози 800 мг спостерігалося 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. 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 (≥ 1/10), часто (≥ 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[*†].

Порушення метаболізму: часто: гіпоглікемія[†].

Порушення з боку нервової системи: нечасто: сонливість.

Порушення з боку органів дихання, грудної клітки і середостіння: частота невідома: інтерстиціальне захворювання легенів[*].

Порушення з боку ШКТ: часто: нудота, метеоризм, блювання; нечасто: діарея, запор, біль у верхньому відділі ШКТ; частота невідома: гострий панкреатит[*†‡], летальний і нелетальний геморагічний і некротизуючий панкреатит[*†].

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

Порушення з боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини: частота невідома: артралгія[*], міалгія[*], біль у кінцівках[*], біль у спині[*], артропатія[*].

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 вихідна розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ) була ≥ 30 і < 50 мл/хв/1,73 м^2), і 7339 пацієнтів, які отримували плацебо у групі пацієнтів, які почали лікування. Обидва лікарські засоби були додані до основної терапії відповідно до регіональних стандартів та з урахуванням рівнів HbA_{1c} 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 інсулін та/або сульфонілсечовину на етапі включення, 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 °С в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 14 таблеток у блістері; по 4 блістери в картонній коробці разом з Інструкцією для медичного застосування.

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.