

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 (E 171), поліетиленгліколь 3350, тальк, заліза оксид чорний (E 172), заліза оксид червоний (E 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;

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

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

Фармакотерапевтична група.

Комбінація пероральних цукрознижувальних препаратів. Код АТХ А10В D07.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Янумет являє собою комбінацію двох гіпоглікемічних препаратів 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.

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 (ГПП).

Інкретини є частиною внутрішньої фізіологічної системи регуляції гомеостазу глюкози. При нормальному або підвищеному рівні глюкози крові ГПП-1 і ГПП 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 проліфератором пероксисом (РРАР), 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.

Метформін. Це препарат 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 гліюконеогенезу і гліюкогенолізу, знижує всмоктування глюкози в кишечнику й помірно підвищує чутливість до інсуліну у'явах шляхом посилення периферичного захоплення й утилізації глюкози.

Метформін стимулює внутрішньоклітинний синтез гліюкогену шляхом впливу на гліюкогенсинтазу.

Метформін підсилює транспортну здатність певних типів мембранних транспортерів глюкози (GLUT-1 і GLUT-4).

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 препаратів.

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 виявляє впливу на фармакокінетику препарату.

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 пропорційно дозі, тоді як $C_{24год}$ зростає менше 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 не- абсорбована 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 препарату 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, імовірно за все, представляють другу камеру розподілу.

Середній об'єм розподілу (V_d) коливається у діапазоні 63276 л.

Метаболізм.

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

Після введення ^{14}C -міченого ситагліптину внутрішньо приблизно 16 % введеної радіоактивності екскретувалося 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 індукує ізоферменти CYP3A4 і CYP1A2.

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

Виведення.

Ситагліптин. Після прийому [¹⁴C]-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 PEPT1/2, 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 препарат 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 групах 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 препарату при застосуванні в терапевтичних дозах не відбувається.

Пацієнти із порушенням функції нирок.

Янумет. Янумет не слід призначати пацієнтам із порушенням функції нирок (див. розділ «Протипоказання»).

Ситагліптин. У пацієнтів із помірною нирковою недостатністю відзначали збільшення плазмової AUC ситагліптину приблизно у 2 рази, а в пацієнтів з тяжкою й термінальною стадією (на гемодіалізі) ниркової недостатності значення AUC зростало у 4 рази порівняно з контрольними значеннями у здорових добровольців. Ситагліптин дуже помірно виводиться під час гемодіалізу (за сеанс гемодіалізу тривалістю 3-4 години, який починали через 4 години після введення дози, з організму виводилося приблизно 13,5 % прийнятої дози ситагліптину).

Метформін. У пацієнтів зі зниженою функцією нирок (за кліренсом креатиніну) період плазмового напіввиведення препарату подовжується, а нирковий кліренс знижується пропорційно зниженню кліренсу креатиніну.

Пацієнти з порушенням функції печінки.

Ситагліптин. Пацієнтом із печінковою недостатністю легкого та помірного ступеня (≤ 9 балів за шкалою Чайлд-П'ю) корекція дози ситагліптину не потрібна. Немає клінічних даних про застосування ситагліптину пацієнтам з тяжкою печінковою недостатністю (більше 9 балів за шкалою Чайлд-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 препарату 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.

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 метформіном.
- Янумет показаний у комбінації з похідними сульфонілсечовини (комбінація трьох препаратів) 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 гамма-рецепторів, що активуються проліфератором пероксисом (PPAR- γ) (наприклад тіазолідиндіоном) (комбінація трьох препаратів) 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 препаратів), 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 препарату.
- Діабетичний кетоацидоз, діабетична прекома.
- Ниркова недостатність помірного або тяжкого ступеня (кліренс креатиніну < 60 мл/хв).
- Гострі стани, що можуть впливати на функцію нирок: дегідратація, тяжкі інфекції, шок, внутрішньосудинне введення йодовмісних контрастних речовин.
- 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.
- Цукровий діабет I типу.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Одочасний 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.

Алкоголь. Гостра алкогольна інтоксикація асоціюється з підвищеним ризиком лактоацидозу, особливо у випадках голодування або дотримання низькокалорійної дієти, а також при печінковій недостатності. При лікуванні препаратом Янумет слід уникати прийому алкоголю і лікарських засобів, що містять спирт.

Діуретичні засоби. Діуретичні засоби особливо петльові діуретики можуть підвищувати ризик розвитку лактоацидозу внаслідок можливого зниження функції нирок.

Катіонні препарати, що виводяться шляхом канальцевої секреції (наприклад циметидин), можуть вступати у взаємодію з метформіном, конкуруючи за спільну ниркову канальцеву транспортну систему. При супутньому застосуванні таких катіонних препаратів слід розглянути питання про ретельний моніторинг глікемічного контролю, дотримання рекомендацій щодо коригування доз та внесення змін у схему лікування діабету.

Внутрішньосудинне застосування для радіологічних досліджень йодовмісних контрастних речовин може викликати ниркову недостатність, що призводить до накопичення метформіну і ризику розвитку лактоацидозу. Тому застосування Янумету слід припинити до або під час дослідження і не поновлювати протягом 48 годин після повторного дослідження функції нирок та їх нормалізації (див. розділ «Особливості застосування»).

Комбінації, які призначаються з обережністю

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

Інгібітори АПФ можуть знижувати рівні глюкози в крові. Якщо необхідно, дозу антигіперглікемічного препарату слід коригувати протягом одночасного застосування з іншими препаратами та їх відміни.

Вплив інших препаратів на ситагліптин

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

Дослідження *in vitro* показали, що головними ферментами, які беруть участь у частковому метаболізмі ситагліптину, є ферменти системи цитохрому СYP3A4, за участю СYP2C8. У пацієнтів із нормальною функцією нирок метаболізм (включаючи СYP3A4) 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 СYP3A4 (наприклад кетоконазол, ітраконазол, ритонавір, кларитроміцин) можуть змінювати фармакокінетику ситагліптину у таких пацієнтів. Вплив потужних інгібіторів СYP3A4 у пацієнтів із нирковою недостатністю під час клінічних досліджень не вивчався.

Дослідження транспорту *in vitro* показали, що ситагліптин є субстратом р-глікопротеїна і транспортера органічних аніонів третього типу (ОАТ-3). *In vitro* ОАТ3-опосередкований транспорт ситагліптину пригнічувався під дією пробенециду, хоча ризик клінічно значимих реакцій взаємодії вважається низьким. Одночасне застосування інгібіторів ОАТ3 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 АUC 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 препарати

Дані *in vitro* показують, що ситагліптин не пригнічує і не індукує ізоферменти СYP450. 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 СYP3A4, СYP2C8 або СYP2C9 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 АUC 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 призначаються одночасно із ситагліптином.

Особливості застосування.

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

Гострий панкреатит

Прийом інгібіторів DPP-4 асоціюється з ризиком розвитку гострого панкреатиту. Пацієнтів слід поінформувати 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 препарату Янумет та інших лікарських засобів, що можуть спровокувати гострий панкреатит. Пацієнтам з історією панкреатиту слід проявляти обережність.

Лактоацидоз.

Лактоацидоз є дуже рідко поширеним, але серйозним станом (при відсутності невідкладної допомоги смертність є високою) Найчастіше повідомлялось про розвиток лактоацидозу при застосуванні метформіну у пацієнтів з діабетом та тяжкою нирковою недостатністю. Для попередження розвитку лактоацидозу необхідно оцінити фактори ризику, такі як погано контрольований діабет, кетоз, тривале голодування, надмірне вживання алкоголю, печінкова недостатність та стани, що супроводжуються гіпоксією.

Лактоацидоз характеризується ацидозним диспноє, абдомінальним болем та гіпотермією, після чого розвивається кома. Лабораторні показники: зниження рН крові, рівень лактату в плазмі крові вище 5 ммоль/л та збільшення аніонного інтервалу і співвідношення лактат/піруват. При підозрі на розвиток лактоацидозу лікування препаратом слід відмінити і невідкладно госпіталізувати пацієнта (див. розділ «Передозування»). Лактоацидоз може проявлятися у вигляді м'язових судом, порушення травлення, болю у животі і тяжкої астенії. Пацієнтам слід негайно повідомити лікаря про виникнення таких реакцій, особливо, якщо раніше пацієнти добре переносили застосування препарату. У таких випадках необхідно тимчасово припинити застосування препарату до з'ясування ситуації. Терапію слід поновлювати після оцінки співвідношення користь/ризик в індивідуальних випадках та оцінки функції нирок.

Гіпоглікемія. Гіпоглікемія не розвивається при лікуванні тільки Януметом за звичайних обставин, однак можлива на тлі голодування, після значного фізичного навантаження без подальшої компенсації витрачених калорій або при одночасному прийомі інших гіпоглікемічних препаратів (похідних сульфонілсечовини та інсуліну) або алкоголю. Більшою мірою розвитку гіпоглікемії зазнають літні та виснажені особи, що зловживають алкоголем, та пацієнти з наднирковозалозною або гіпофізарною недостатністю. Гіпоглікемію важко розпізнати в літніх хворих і пацієнтів, які приймають бета-адреноблокатори.

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

Функція нирок.

Метформін і ситагліптин виводяться переважно нирками. Ризик пов'язаного з метформіном лактацидозу підвищується при прогресуванні ниркової недостатності, тому необхідно регулярно визначати концентрацію креатиніну сироватки:

- пацієнтам із нормальною функцією нирок – не менше 1 разу на рік;
- пацієнтам із кліренсом креатиніну на нижній межі норми та пацієнтам літнього віку не менше 2-4 раз на рік;

У пацієнтів літнього віку знижена функція нирок спостерігається часто та має безсимптомний перебіг. З обережністю слід проводити лікування при погіршенні функції нирок, наприклад, при призначенні антигіпертензивних препаратів, діуретиків чи нестероїдних протизапальних засобів.

Реакції гіперчутливості. Постмаркетингові повідомлення про серйозні реакції гіперчутливості у пацієнтів, які застосовували ситагліптин, включають: анафілаксію, ангіоневротичний набряк, ексфолиативні стани шкіри, включаючи 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 препарат Янумет, оцінити інші потенційні причини реакцій та призначити альтернативне лікування діабету.

Хірургічні втручання. Оскільки препарат Янумет містить метформін, слід припинити лікування за 48 годин до проведення планового хірургічного втручання із загальною, спінальною або епідуральною анестезією. Прийом Янумету поновлюють не раніше ніж через 48 годин і тільки після лабораторного підтвердження нормальної функції нирок.

Застосування йодовмісних контрастних препаратів. Внутрішньосудинне введення контрастних речовин на основі йоду у пацієнтів, які застосовують метформін, може призводити до ниркової недостатності, що асоціюється із лактоацидозом. Тому прийом Янумету тимчасово припиняють перед проведенням радіологічного дослідження і поновлюють не раніше ніж через 48 годин за умови лабораторного підтвердження нормальної функції нирок.

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

Якщо у пацієнта з контрольованим цукровим діабетом II типу при прийомі препарату 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 показаннями) рН крові, концентрацією лактату, пірувату та метформіну. При розвитку ацидозу будь-якої етіології подальший прийом препарату Янумет відмінюють та вживають заходів щодо корекції ацидозу.

Інші застережні заходи. Пацієнтам необхідно дотримуватися дієти, рівномірного прийому вуглеводів протягом доби. Пацієнтам із надмірною масою тіла слід продовжувати дотримуватися низькокалорійної дієти. Необхідно регулярно контролювати показники вуглеводного обміну пацієнтів.

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 жінок вагітним жінкам не асоціюється із підвищеним ризиком вроджених аномалій розвитку плода/дитини. Дослідження метформіну на тваринах не демонструють шкідливого впливу препарату 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 Януметом необхідно якомога скоріше припинити і перейти на інсулінотерапію.

Годування груддю. 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.

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 Янумету в комбінації з похідним сульфонілсечовини або з інсуліном.

Спосіб застосування та дози.

Янумет зазвичай застосовують 2 рази на добу під час вживання їжі, поступово збільшуючи дозу для мінімізації можливих побічних ефектів з боку ШКТ, що характерні для метформіну.

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

Наявні дозування препарату:

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 Янумету 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 поточна доза метформіну.

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

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

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

Доза Янумету 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.

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

Доза Янумету 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 Янумету повинна забезпечити добову дозу ситагліптину 100 мг (тобто по 50 мг 2 рази на добу), плюс близьку до поточної дозу метформіну. При застосуванні Янумету з інсуліном може бути доцільним знизити поточну дозу інсуліну для зниження ризику розвитку гіпоглікемії.

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

Порушення функції нирок. Коригування дози препарату для пацієнтів з нирковою недостатністю легкого ступеня (кліренс креатиніну ≥ 60 мл/хв) не потрібне. Янумет не слід призначати пацієнтам із помірною та тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 60 мл/хв).

Порушення функції печінки. Янумет не слід призначати пацієнтам із печінковою недостатністю

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. Інформації про безпеку застосування ситагліптину пацієнтам старше віком понад 75 років дуже мало, тому призначати препарат цій категорії пацієнтів слід з обережністю.

Діти. Безпека та ефективність препарату Янумет для дітей та підлітків (віком до 18 років) не вивчалися.

Передозування.

Ситагліптин. У здорових добровольців разові дози до 800 мг, як правило, переносились 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 препарату, при застосуванні до 600 мг на добу протягом 10 днів та 400 мг протягом 28 днів.

Значне передозування метформіну (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 препарату. За клінічних показань проводять тривалий гемодіаліз. Невідомо, чи виводиться ситагліптин за допомогою перитонеального діалізу.

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

Побічні реакції.

Не проводилися клінічні дослідження терапії препаратом Янумет, проте була продемонстрована біоеквівалентність Янумету та ситагліптину і метформіну які застосовують спільно (див. розділ «Фармацевтичні характеристики»). Повідомлялося про серйозні побічні реакції, включаючи панкреатит та алергічні реакції. Повідомлялося про гіпоглікемію при застосуванні препарату 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 (таблиця 1). Частота виникнення визначена як: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($> 1/1\ 000$, $< 1/100$), рідко ($> 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) та дуже рідко ($< 1/10\ 000$), частота невідома (неможливо встановити за наявними даними).

Таблиця 1. Частота виникнення побічних реакцій визначена на основі результатів плацебо-контрольованих клінічних досліджень і постмаркетингового досвіду.

Побічна реакція	Частота виникнення побічних реакцій залежно від схеми лікування
-----------------	---

Момент часу	Ситагліптин та метформін 24 тижні	Ситагліптин та метформін + сульфонілсечовин а 24 тижні	Ситагліптин+ метформін та агоніст PPAR γ (піоглітазо η) 26 тижнів	Ситагліптин та метформін + інсулін 24 тижні
Порушення з боку імунної системи				
реакції гіперчутливості, включаючи анафілактичні реакції*, †			частота невідома	
Порушення метаболізму				
гіпоглікемія†	часто	дуже часто	часто	дуже часто
Порушення з боку нервової системи				
головний біль				нечасто
сонливість	нечасто			
Порушення з боку органів дихання, грудної клітки і середостіння				
інтерстиціальне захворювання легенів*			частота невідома	
Порушення з боку ШКТ				
діарея	нечасто			
нудота	часто			
метеоризм	часто			
запор	нечасто	часто		
біль у верхньому відділі ШКТ	нечасто			
блювання	часто	частота невідома*	частота невідома*	частота невідома*
сухість у роті				нечасто
гострий панкреатит *†			частота невідома	
летальний і нелетальний геморагічний і некротизуючий панкреатит*†			частота невідома	
Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини				
ангіоневротичний набряк*†			частота невідома	
висип *†			частота невідома	
кропив'янка *†			частота невідома	
шкірний васкуліт*†			частота невідома	
ексфоліативні стани шкіри, включаючи синдром Стівенса-Джонсона*†			частота невідома	
Порушення з боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини				
артралгія*			частота невідома	
міалгія*			частота невідома	
біль у кінцівках*			частота невідома	
біль у спині*			частота невідома	
Порушення з боку нирок та сечовидільної системи				
погіршення функції нирок*			частота невідома	
гостра ниркова недостатність *			частота невідома	
Порушення загального стану				
периферичний набряк			часто	
Дослідження				
зниження рівня глюкози в крові	нечасто			

* Побічні реакції були ідентифіковані у ході постмаркетингового спостереження.

† Див. розділ «Особливості застосування».

Додаткова інформація про окремі активні речовини у складі фіксованої комбінації

Ситагліптин

У ході дослідження застосування ситагліптину 100 мг один раз на добу порівняно з плацебо повідомлялося про головний біль, гіпоглікемію, запор і запаморочення та грип. Про такі побічні реакції, незалежно від причинного-наслідкового зв'язку із застосуванням препарату, 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).

У ході клінічних досліджень спостерігалось невелике підвищення рівня лейкоцитів (різниця в рівні лейкоцитів між групою досліджуваного препарату і плацебо становила приблизно 200 клітин/мкл; середній початковий рівень лейкоцитів приблизно дорівнював 6 600 клітин/мкл) внаслідок невеликого підвищення рівня нейтрофілів. Це спостереження підтверджувалося в більшості, але не в усіх дослідженнях. Ця зміна в лабораторних показниках не вважається клінічно значимою.

Метформін

Побічні реакції зафіксовані при застосуванні препарату принаймні у 5 % випадків – діарея, нудота /блювання, метеоризм, астения, диспепсія, дискомфорт у животі, головний біль. У таблиці 2 побічні реакції надано за класами систем органів і частотою.

Таблиця 2. Частота виникнення побічних ефектів метформіну, визначена на основі результатів клінічних досліджень і постмаркетингового спостереження.

Побічна реакція	Частота
Порушення метаболізму	
лактоацидоз	дуже рідко
дефіцит вітаміну В ₂ ^а	дуже рідко
Порушення з боку нервової системи	
відчуття металевого присмаку	часто
Порушення з боку ШКТ	
симптоми з боку шлунково-кишкового тракту ^б	дуже часто
Порушення з боку гепатобіліарної системи	
порушення функції печінки, гепатит	дуже рідко
Порушення з боку шкіри і підшкірної клітковини	
кропив'янка, еритема, свербіж	дуже рідко

^а Тривале лікування метформіном пов'язане зі зниженням абсорбції вітаміну В₁₂, що дуже рідко може призводити до клінічно значущого дефіциту вітаміну В₁₂ (наприклад до мегабластної анемії).

^б Симптоми з боку шлунково-кишкового тракту (нудота, блювання, діарея, біль у животі та втрата апетиту) виникали частіше на початку лікування і в більшості випадків зникали спонтанно. Додатково, можливі наступні побічні реакції: порушення смаку, алергічні реакції, включаючи висипання. Для попередження виникнення побічних явищ з боку травної системи рекомендується повільне збільшення дозування та застосування добової дози препарату у 2-3 прийоми під час або після прийому їжі.

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 2 або 4 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Мерк Шарп і Доум Б.В., Нідерланди Merck Sharp & Dohme B.V., the Netherlands

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Ваардервег 39, 2031 БН Хаарлем, Нідерланди /Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem the Netherlands