

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
ЯНУВІЯ
(JANUVIA®)

Склад:

діюча речовина: sitagliptin

1 таблетка, вкрита оболонкою, містить ситагліптину фосфату гідрату еквівалентно 25,
50 або 100 мг ситагліптину;

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

оболонка таблетки: барвник Опадрай® II рожевий або світло-бежевий, або бежевий.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Гіпоглікемізуючі препарати, за винятком інсулінів. Інгібітори дипептидилпептидази 4.
Код АТС А10В Н01.

Клінічні характеристики.

Показання.

Дорослим пацієнтам з цукровим діабетом 2-го типу препарат Янувія показаний для поліпшення контролю глікемії:
як монотерапія

- коли стан хворого не контролюється належним чином за допомогою лише дієти та фізичних навантажень і яким не можна застосовувати метформін через протипоказання або непереносимість;
як подвійна пероральна терапія в комбінації з:
 - метформіном, коли дієта та фізичні навантаження у поєднанні з одним лише метформіном не забезпечують належного контролю глікемії;
 - сульфонілсечовиною, коли дієта та фізичні навантаження у поєднанні з максимальною переносимодою однієї тільки сульфонілсечовини не забезпечують належного контролю глікемії і коли не можна застосовувати метформін через протипоказання або непереносимість;
 - агоністом гамма-рецептора активатора проліферації пероксисом PPAR γ) (тобто тіазолідинедіоном), коли застосування агоніста PPAR γ є доцільним і коли дієта та фізичні навантаження у поєднанні з одним тільки агоністом PPAR γ не забезпечують належного контролю глікемії;як потрібна пероральна терапія в комбінації з:
 - сульфонілсечовиною та метформіном, коли дієта та фізичні навантаження у поєднанні з подвійною терапією цими лікарськими препаратами не забезпечують належного контролю глікемії;
 - агоністом PPAR γ та метформіном, коли застосування агоніста PPAR γ є доцільним і коли дієта та фізичні навантаження у поєднанні з подвійною терапією цими лікарськими препаратами не забезпечують належного контролю глікемії.

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

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату.
- Цукровий діабет 1 типу.
- Діабетичний кетоацидоз.

Спосіб застосування та дози.

Рекомендовано приймати препарат Янувія у дозі 100 мг один раз на добу як монотерапію або в комбінації з метформіном та/або агоністоPPAR γ (наприклад тіазолідинедіоном).

При призначенні Янувії у комбінації з препаратом сульфонілсечовини або інсуліном, вважається, що більш низька доза препарату сульфонілсечовини або інсуліну знижує ризик гіпоглікемії.

У разі, якщо пацієнт пропустив прийом препарату, дозу слід прийняти якнайшвидше після того, як пацієнт згадав про пропущений прийом препарату.

Неприпустимо приймати подвійну дозу препарату Янувія в один і той же день.

Янувію можна приймати незалежно від прийому їжі.

Пацієнти з нирковою недостатністю

Пацієнтам з легкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну ≥ 50 мл/хв) корекція дозування препарату не потрібна.

Для пацієнтів з помірною нирковою недостатністю ($CrCl \geq 30$ до < 50 мл/хвилину) доза препарату становить 50 мг один раз на добу.

Для пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю ($CrCl < 30$ мл/хвилину) або з термінальною стадією ниркової недостатності, що вимагає гемодіалізу або перитонеального діалізу, доза препарату становить 25 мг один раз на добу.

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

Пацієнти з печінковою недостатністю

Не потрібна корекція дозування препарату Янувія для пацієнтів з легкою та помірною печінковою недостатністю. Не досліджувалося застосування препарату пацієнтам з тяжкою печінковою недостатністю.

Пацієнти літнього віку

Не потрібна корекція дозування препарату для пацієнтів літнього віку. Наявні обмежені дані безпеки для пацієнтів віком ≥ 75 років, тому таким пацієнтам слід застосовувати препарат з обережністю.

Діти.

Ефективність та безпека застосування препарату пацієнтам віком до 18 років вивчені недостатньо, тому препарат не слід призначати цій віковій категорії пацієнтів.

Побічні реакції.

Повідомлялося про серйозні побічні реакції, включаючи панкреатит та алергічні реакції. Повідомлялося про гіпоглікемію при застосуванні препарату в комбінації з сульфонілсечовиною (4,7-13,8 %) та інсуліном (9,6 %). У ході 11 великих клінічних досліджень тривалістю до 2 років більш ніж 3200 пацієнтів одержували лікування лише препаратом Янувія в дозі 100 мг на добу або в комбінації з метформіном, сульфонілсечовиною (з метформіном або без

метформіну), інсуліном (з метформіном або без метформіну), або агоніста PPAR γ (з метформіном або без метформіну). В об'єднаному аналізі 9 із цих досліджень показник припинення участі через побічні реакції становив 0,8 % у разі застосування дози 100 мг на добу та 1,5 % у разі іншої терапії.

Побічні реакції та частота їх виникнення визначені на основі результатів плацебо-контрольованих клінічних досліджень і постмаркетингового досвіду (див. табл. 1). Побічні явища за частотою були розподілені на: дуже поширені (> 1/10), поширені ($\geq 1/100$ і < 1/10); непоширені ($\geq 1/1000$ і < 1/100); рідко поширені ($\geq 1/10000$ і < 1/1000) і дуже рідко поширені (< 1/10000), включаючи поодинокі випадки.

Таблиця 1

Побічні реакції та частота їх виникнення

Побічна реакція	Частота виникнення побічних реакцій за режимами лікування						
	Монотерапія ситагліптіном	Ситагліптин з метформіном	Ситагліптин з сульфонілсечовиною	Ситагліптин з сульфонілсечовиною та метформіном	Ситагліптин з агоністом PPAR γ (піоглітазон)	Ситагліптин з агоністом PPAR γ (піоглітазон) та метформіном	Ситагліптин з інсуліном (+/- метформін)
Час	24 тижні	24 тижні	24 тижні	24 тижні	24 тижні	24 тижні	24 тижні
Інфекції та інвазії							
грип							поширені
інфекція верхніх дихальних шляхів	поширені*						
ринофарингіт	поширені*						
Порушення з боку імунної системи							
алергічні реакції, включаючи анафілактичні реакції **	частота невідома						
Метаболізм та порушення харчування							
гіпоглікемія **	поширені	поширені	поширені	дуже поширені	поширені	поширені	поширені
Порушення з боку нервової системи							
головний біль	поширені						поширені

сонливість		непоширені					
запаморочення	непоширені						
Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння							
інтерстиціальне захворювання легенів **				частота невідома			
Порушення з боку травного тракту							
діарея		непоширені					
ксеростомія							непоширені
нудота		поширені					
метеоризм		поширені			поширені		
запор	непоширені	непоширені		поширені			непоширені
біль у верхній ділянці живота		непоширені					
блювання	частота не відома**	поширені		частота не відома**			
гострий панкреатит **				частота невідома			
летальний і не-летальний геморагічний і некротизуючий панкреатит**				частота невідома			
Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини							
Ангіоневротичний набряк**				частота невідома			
висипання**				частота невідома			
кропив'янка				частота невідома			
шкірний васкуліт**				частота невідома			

ексфоліативні стани шкіри, включаючи синдром Стівенса-Джонсона**	частота невідома						
свербіж	непоширені						
Порушення з боку опорно-рухової системи та сполучної тканини							
остеоартрит	поширені*						
біль у кінцівках	поширені*	частота невідома**	частота невідома**	частота невідома**	частота невідома**	частота невідома**	частота невідома**
артралгія**	частота невідома						
міалгія**	частота невідома						
біль у попереку**	частота невідома						
Розлади з боку нирок та сечовидільної системи							
погіршення функцій нирок**	частота невідома						
гостра ниркова недостатність**	частота невідома						
Загальні порушення							
периферичні набряки					поширені	поширені	

Дослідження							
гіпоглікемія			непоширені			поширені	

* На основі частоти виникнення незалежно від причинного зв'язку.

** Побічні реакції були ідентифіковані шляхом постмаркетингового спостереження.

Дослідження серцево-судинної безпеки TECOS: Дослідження з оцінки результатів застосування сітагліптину для серцево-судинної системи (TECOS) охоплювало 7332 пацієнта, які отримували Янувію, 100 мг на день (або 50 мг на день, якщо базова оцінка швидкості клубочкової фільтрації (eGFR) була ≥ 30 і < 50 мл/хв/1,73 м²), і 7339 пацієнта, які отримували плацебо, в популяції всіх пацієнтів, що почали отримувати лікування. Обидва препарати були додані до звичайної терапії, що орієнтується на регіональні стандарти факторів ризику для HbA1c і для серцево-судинної системи. Всього у дослідження було включено 2 004 пацієнти ≥ 75 років (970 отримували Янувію і 1034 - плацебо). Загальна частота серйозних побічних явищ у пацієнтів, які отримували Янувію, була схожою на таку у пацієнтів, які отримували плацебо. Оцінка заздалегідь заданих ускладнень, пов'язаних з діабетом, виявила подібну частоту між групами, зокрема інфекцій (18,4% пацієнтів, що отримували Янувію, і 17,7% пацієнтів, які отримували плацебо) і ниркової недостатності (1,4% пацієнтів, що отримували Янувію, та 1,5% пацієнтів, що отримували плацебо). Профіль побічних явищ у пацієнтів віком ≥ 75 років був у цілому схожий на такий у популяції в цілому.

У популяції всіх пацієнтів, що почали отримувати лікування, серед пацієнтів, які отримували інсулін та/або сульфонілсечовину на етапі включення, захворюваність тяжкою гіпоглікемією становила 2,7% у пацієнтів, що отримували Янувію, та 2,5% у пацієнтів, які отримували плацебо; серед пацієнтів, які не отримували інсулін та/або сульфонілсечовину на етапі включення, захворюваність тяжкою гіпоглікемією становила 1,0% у пацієнтів, що отримували Янувію, та 0,7% в групі плацебо. Захворюваність панкреатитом, який було підтверджено експертизою, становила 0,3% у пацієнтів, що отримували Янувію, та 0,2% в групі плацебо. Частота злоякісних захворювань, що були підтверджені експертизою, становила 3,7% у пацієнтів, що отримували Янувію, та 4,0% в групі плацебо.

У ході багатьох клінічних досліджень спостерігалось невелике збільшення кількості лейкоцитів внаслідок збільшення кількості нейтрофілів. Ця зміна лабораторних параметрів не вважається клінічно значимою.

Передозування.

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

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

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

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

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

Дослідження на тваринах показали репродуктивну токсичність у великих дозах.

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

Дані досліджень за участю людей відсутні.

Діти.

Безпека та ефективність застосування препарату дітям не встановлені, тому його не застосовують у педіатричній практиці.

Особливості застосування.

Панкреатит

Повідомлялося про гострий панкреатит такий як некротичний або геморагічний панкреатит та/або смерть (див. «Побічні реакції»). Пацієнтів слід проінформувати про характерний симптом гострого панкреатиту – постійний, тяжкий біль у животі. Після припинення застосування ситагліптину (з підтримуючою терапією або без неї) симптоми панкреатиту минали. У разі підозри на панкреатит слід припинити застосування препарату Янувія.

Гіпоглікемія

Під час клінічних досліджень застосування препарату Янувія як монотерапії або як частини комбінованої терапії з метформіном або агоніст PPAR γ (тіазолідиндіон) частота розвитку гіпоглікемії подібною до частоти розвитку гіпоглікемії при застосуванні плацебо. При прийомі препарату Янувія в комбінації з препаратами, здатними спричинити гіпоглікемію, такими як інсулін, похідні сульфонілсечовини, частота випадків гіпоглікемії збільшувалася порівняно з такою при застосуванні плацебо (див. «Побічні реакції»). Тому для зниження ризику гіпоглікемії слід застосовувати більш низьку дозу сульфонілсечовини або інсуліну.

Ниркова недостатність

Препарат Янувія екскретується нирками. Пацієнтам з помірною та тяжкою нирковою недостатністю, а також пацієнтам з термінальною стадією ниркової недостатності, що вимагають гемодіалізу або перитонеального діалізу, для досягнення концентрацій препарату Янувія у плазмі, подібних до рівня у пацієнтів з нормальною функцією нирок, рекомендується застосовувати більш низькі дози препарату (див. «Спосіб застосування та дози», «Фармакологічні властивості»).

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

Реакції підвищеної чутливості

У постмаркетинговому періоді застосування препарату Янувія повідомлялося про серйозні алергічні реакції. Ці реакції включають анафілаксію, ангіоневротичний набряк та ексфолиативні шкірні захворювання, включаючи синдром Стівенса-Джонсона (див. «Побічні реакції»). Ці реакції виникали протягом перших 3 місяців після початку лікування препаратом Янувія, а іноді повідомлялося про їх виникнення після застосування першої дози. У разі

підозри на алергічну реакцію слід припинити застосування препарату Янувія, оцінити інші потенційні причини конкретного явища і визначити альтернативне лікування цукрового діабету.

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

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

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вплив інших лікарських препаратів на ситагліптин

Метформін.

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

Циклоспорин.

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

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

In vitro вивчення показало, що головним ензимом, що відповідає за обмежений метаболізм ситагліптину, є СYP3A4 та частково-СYP2C8. У пацієнтів з нормальною функцією нирок метаболізм, включаючи метаболізм СYP3A4, відіграє незначну роль у кліренсі ситагліптину. Метаболізм може відігравати більшу роль в елімінації ситагліптину у хворих з тяжкою нирковою недостатністю або з термінальною стадією патології нирок. У зв'язку з цим СYP3A4-інгібітори (кетоконазол, ітраконазол, ритонавір, кларитроміцин) можуть змінити фармакокінетику ситагліптину в пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю або з термінальною стадією патології нирок.

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

Вплив ситагліптину на інші лікарські препарати.

Дані *in vitro* припускають можливість того, що ситагліптин не інгібує і не індукує ізоферменти СYP450. У ході клінічних досліджень ситагліптин суттєво не змінював фармакокінетику метформіну, глібенкламід, симвастатину, росиглітазону, варфарину чи пероральних протизаплідних засобів, надаючи *in vivo* підтвердження низької здатності до взаємодій із субстратами СYP3A4, СYP2C8, СYP2C9 і транспортером органічних катіонів (OCT). Ситагліптин виявляв невеликий ефект на концентрації дигоксину в плазмі та може бути слабким інгібітором р-глікопротеїну *in vivo*.

Дигоксин.

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

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Янувія (ситагліптин) є активним при пероральному прийомі, високоселективним інгібітором ферменту дипептидилпептидази 4 (ДПП-4), що призначений для лікування цукрового діабету 2 типу. Ситагліптин відрізняється за хімічною структурою й фармакологічною дією від аналогів глюкагоноподібного

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

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

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

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

Глюкозозалежний механізм дії ситагліптину відрізняється від механізму сульфонілсечовини, які збільшують секрецію інсуліну, навіть коли рівні глюкози є низькими, і можуть призводити до гіпоглікемії у пацієнтів з діабетом 2-го типу та у здорових добровольців. Ситагліптин є потужним і високо-селективним інгібітором ферменту DPP-4 та не інгібує тісно зв'язані ферменти DPP-8 або DPP-9 при терапевтичних концентраціях.

У ході дводенного дослідження за участю здорових добровольців лише один ситагліптин збільшував концентрації активного GLP-1, тоді як лише один метформін збільшував активні та повні концентрації GLP-1 до подібного ступеня. Супутнє застосування ситагліптину й метформіну мало адитивний ефект на концентрації активного GLP-1. Ситагліптин, але не метформін, збільшував активні концентрації GIP.

Клінічна ефективність та безпека

Ситагліптин поліпшував контроль глікемії, коли застосовувався як монотерапія або в комбінованому лікуванні (див. таблицю 2).

				Таблиця 2
Результати HbA_{1c} плацебо-контрольованих досліджень монотерапії та комбінованого лікування*				
Дослідження	Середня величина HbA _{1c} вихідного рівня (%)	Середня зміна HbA _{1c} від вихідного рівня (%) [†]	Плацебо-скоригована середня зміна HbA _{1c} (%) [†] (95%-ий СІ)	
Дослідження монотерапії				
Ситагліптин 100 мг один раз на добу [§] (N = 193)	8,0	-0,5	-0,6 ⁺ (-0,8, -0,4)	

Ситагліптин 100 мг один раз на добу (N = 229)	8,0	-0,6	-0,8- (-1,0, -0,6)
Дослідження комбінованої терапії			
Ситагліптин 100 мг один раз на добу як доповнення до триваючого лікування метформіном (N=453)	8,0	-0,7	-0,7+ (-0,8, -0,5)
Ситагліптин 100 мг один раз на добу як доповнення до триваючого лікування піоглітазоном (N=163)	8,1	-0,9	-0,7+ (-0,9, -0,5)
Ситагліптин 100 мг один раз на добу як доповнення до триваючого лікування глімепіридом (N=102)	8,4	-0,3	-0,6+ (-0,8, -0,3)
Ситагліптин 100 мг один раз на добу як доповнення до триваючого лікування глімепіридом + лікування метформіном (N=115)	8,3	-0,6	-0,9+ (-1,1, -0,7)
Ситагліптин 100 мг один раз на добу як доповнення до триваючого лікування піоглітазоном + лікування метформіном# (N=152)	8,8	-1,2	-0,7+ (-1,0, -0,5)
Початкова терапія (двічі на добу) : Ситагліптин 50 мг + метформін 500 мг (N=183)	8,8	-1,4	-1,6+ (-1,8, -1,3)
Початкова терапія (двічі на добу) : Ситагліптин 50 мг + метформін 1000 мг (N=178)	8,8	-1,9	-2,1+ (-2,3, -1,8)
Ситагліптин 100 мг один раз на добу як доповнення до триваючого лікування інсуліном (+/-метформін) (N=305)	8,7	-0,61-	-0,6+;¶ (-0,7, -0,4)

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

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

+ $p < 0,001$ порівняно з плацебо або з плацебо + комбіноване лікування.

§ HbA_{1c} (%) на 18 тиждень.

|| HbA_{1c} (%) на 24 тиждень.

HbA_{1c} (%) на 26 тиждень.

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

Фармакокінетика.

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

Абсорбція

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

Розподіл

Середній об'єм розподілу в рівноважному стані після одноразової дози 100 мг ситагліптину в здорових добровольців становить приблизно 98 л. Фракція ситагліптину, що зв'язується із плазмовими білками, відносно низька й становить 38 %.

Метаболізм

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

Після застосування пероральної дози [¹⁴C] ситагліптину приблизно 16 % радіоактивності екскретувалась як метаболіти ситагліптину. Шість метаболітів були виявлені на слідових рівнях і, як очікують, не впливатимуть на активність ситагліптину щодо інгібування DPP-4 у плазмі. Дослідження *in vitro* показали, що головним ферментом, відповідальним за обмежений метаболізм ситагліптину, був CYP3A4 та частково – CYP2C8.

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

Виведення

Після введення внутрішньо¹⁴C-міченого ситагліптину здоровим добровольцям приблизно 100 % введеного препарату виводилося протягом одного тижня після прийому препарату: 13 % – через кишечник, 87 % – нирками. Середній період напіввиведення ситагліптину при пероральному прийомі 100 мг становить приблизно 12,4 години; нирковий кліренс – приблизно 350 мл/хв.

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

Фармакокінетика в окремих груп пацієнтів

Пацієнти із нирковою недостатністю

Відкрите дослідження одноразових доз було проведено для оцінки фармакокінетики зменшеної дози ситагліптину (50 мг) у пацієнтів із хронічною

нирковою недостатністю різного ступеня порівняно з такою у здорових добровольців контрольної групи. Дослідження включало пацієнтів з нирковою недостатністю, що класифікувалася на основі кліренсу креатиніну як легка (від 50 до < 80 мл/хвилину), помірна (від 30 до < 50 мл/хвилину) та тяжка (< 30 мл/хвилину), а також пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності, які перебувають на гемодіалізі.

У пацієнтів з легкою нирковою недостатністю не спостерігалось клінічно значимого збільшення концентрації ситагліптину у плазмі порівняно з такою у здорових добровольців контрольної групи. Приблизно 2-разове збільшення площі під кривою концентрація-час для ситагліптину спостерігалось у пацієнтів з помірною нирковою недостатністю, і приблизно 4-разове збільшення спостерігалось у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю та у пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності, які перебувають на гемодіалізі, порівняно з таким у здорових добровольців контрольної групи. Ситагліптин помірно виводився шляхом гемодіалізу (13,5 % протягом 3-4-годинної процедури гемодіалізу, яку починали через 4 години після застосування дози). Для досягнення концентрацій ситагліптину у плазмі, подібних до таких у пацієнтів з нормальною функцією нирок, рекомендується застосовувати більш низькі дози пацієнтам з помірною та тяжкою нирковою недостатністю, а також пацієнтам з термінальною стадією ниркової недостатності, що потребують діалізу.

Пацієнти з печінковою недостатністю

У пацієнтів з помірною печінковою недостатністю (7-9 балів за шкалою Чайлд-П'ю) середня AUC і C_{max} ситагліптину при однократному прийомі 100 мг збільшуються приблизно на 21 % і 13 % відповідно. Таким чином, корекція дозування препарату при легкій і помірній печінковій недостатності не потрібна. Немає клінічних даних про застосування ситагліптину пацієнтам з тяжкою печінковою недостатністю (> 9 балів за шкалою Чайлд-П'ю). Однак внаслідок того, що препарат первинно виводиться нирками, тяжка печінкова недостатність не впливає на фармакокінетику ситагліптину.

Пацієнти літнього віку

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

Діти

Дослідження застосування препарату Янுவія дітям не проводилися.

Інші пацієнти

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

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості:

Таблетки по 25 мг: круглі двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою рожевого кольору, з «221» з одного боку та гладенькі з іншого;

Таблетки по 50 мг: круглі двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою світло-бежевого кольору, з «112» з одного боку та гладенькі з іншого;

Таблетки по 100 мг: круглі двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, бежевого кольору, з «277» з одного боку та гладенькі з іншого.

Термін придатності. 2 роки.

Не застосовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання.

Зберігати в захищеному від світла місці при температурі не вище 30 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 14 таблеток у блістері з ПВХ. По 1 або 2 блістери у картонній коробці (таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 25 мг, 50 або 100 мг).

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробники.

Виробник нерозфасованої продукції/пакування, контроль якості:

Мерк Шарп і Доум (Італія) С.П.А., Італія/ Merck Sharp & Dohme (Italia) S.P.A. Italy.

Виробник, відповідальний за випуск серії:

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

Альтернативний виробник за повним циклом:

Мерк Шарп і Доум Лімітед/Велика Британія/ Merck Sharp & Dohme Limited, United Kingdom.

Місцезнаходження.

Віа Емілія, 21 -27100 м. Павія (ПВ), Італія /Via Emilia, 21 - 27100 Pavia (PV), Italy.

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

Шоттон Лейн, Крамлінгтон, Нортумберленд NE23 3JU, Велика Британія /Shotton Lane, Cramlington, Northumberland NE23 3JU, United Kingdom.