ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ЯНУВИЯ/JANUVIA

- *Внимательно прочитайте эту инструкцию перед тем, как начать прием/использование этого лекарства.*
- *Сохраните инструкцию, она может потребоваться вновь.*
- *Если у вас возникли вопросы, обратитесь к врачу.*
- *Это лекарство назначено лично Вам, и его не следует передавать другим лицам, поскольку оно может причинить им вред даже при наличии тех же симптомов, что и у Вас.*

Регистрационный номер:

Торговое название: **ЯНУВИЯ**

МНН: **Ситаглиптин**

Лекарственная форма: **таблетки покрытые пленочной оболочкой**

Состав:

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой содержит ситаглиптина фосфата гидрат эквивалентно 25 мг, 50 мг, 100 мг ситаглиптина.

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая; кальция гидрофосфат неизмельченный; кроскармеллоза натрия; магния стеарат; натрия стеарилфумарат.

Оболочка таблетки (Опадрай® II: Розовый 85 F97191 для дозировки 25 мг; Светло-бежевый 85 F 17498 для дозировки 50 мг; Бежевый 85 F 17438 для дозировки 100 мг) содержит поливиниловый спирт, титана диоксид, макрогол (полиэтиленгликоль) 3350, тальк, железа оксид желтый, железа оксид красный.

Описание:

Таблетки 25 мг:

Круглые двояковыпуклые таблетки светло-розового цвета со слабым бежеватым оттенком, покрытые пленочной оболочкой с гравировкой «221» на одной стороне и гладкие на другой.

Таблетки 50 мг:

Круглые двояковыпуклые таблетки светло-бежевого цвета, покрытые пленочной оболочкой с гравировкой «112» на одной стороне и гладкие на другой.

Таблетки 100 мг:

Круглые двояковыпуклые таблетки бежевого цвета, покрытые пленочной оболочкой с гравировкой «277» на одной стороне и гладкие на другой.

Фармакотерапевтическая группа:

Гипогликемическое средство – дипептидилпептидазы-4 ингибитор.

Код АТХ: A10BH01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика:

Препарат Янувия (*ситаглиптин*) является активным при пероральном приеме, высоко селективным ингибитором фермента дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), предназначенным для лечения сахарного диабета 2 типа. *Ситаглиптин* отличается по химической структуре и фармакологическому действию от аналогов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), инсулина, производных сульфонилмочевины, бигуанидов, агонистов гамма-рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (PPAR-γ), ингибиторов альфа-глюкозидазы, аналогов амилина. Ингибируя ДПП-4, *ситаглиптин* повышает концентрацию двух гормонов семейства инкретинов: ГПП-1 и глюкозо-зависимого инсулинотропного полипептида (ГИП). Гормоны семейства инкретинов секретируются в кишечнике в течение суток, их концентрация повышается в ответ на прием пищи. Инкретины являются частью внутренней физиологической системы регуляции гомеостаза глюкозы. **При нормальной или повышенной концентрации глюкозы в крови гормоны** семейства инкретинов способствуют увеличению синтеза инсулина, а также его секреции бета-клетками поджелудочной железы за счет сигнальных внутриклеточных механизмов, ассоциированных с циклическим аденозинмонофосфатом (АМФ).

ГПП-1 также способствует подавлению повышенной секреции глюкагона альфа-клетками поджелудочной железы. Снижение концентрации глюкагона на фоне повышения концентрации инсулина способствует уменьшению продукции глюкозы печенью, что в итоге приводит к уменьшению гликемии. Этот механизм действия отличается от механизма действия производных сульфонилмочевины, которые стимулируют высвобождение инсулина и при **низкой концентрации глюкозы в крови**, что чревато развитием сульфон-индуцированной гипогликемии не только у больных сахарным диабетом 2 типа, но и у здоровых лиц.

При низкой концентрации глюкозы **в крови** перечисленные эффекты инкретинов на выброс инсулина и уменьшение секреции глюкагона не наблюдаются. ГПП-1 и ГИП не влияют на выброс глюкагона в ответ на гипогликемию. В физиологических условиях активность инкретинов ограничивается ферментом ДПП-4, который быстро гидролизует инкретины с образованием неактивных продуктов.

Ситаглиптин предотвращает гидролиз инкретинов ферментом ДПП-4, тем самым увеличивая плазменные концентрации активных форм ГПП-1 и ГИП. Повышая концентрацию инкретинов, *ситаглиптин* увеличивает глюкозо-зависимый выброс инсулина и способствует уменьшению секреции глюкагона. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа с гипергликемией эти изменения секреции инсулина и глюкагона приводят к снижению **концентрации** гликозилированного гемоглобина HbA_{1C} и уменьшению плазменной концентрации глюкозы, определяемой натощак и после нагрузочной пробы.

У пациентов с сахарным диабетом 2 типа прием одной дозы препарата Янувия приводит к ингибированию активности фермента ДПП-4 в течение 24 часов, что приводит к увеличению концентрации циркулирующих инкретинов ГПП-1 и ГИП в 2-3 раза, нарастанию плазменной концентрации инсулина и С-пептида, снижению концентрации глюкагона в плазме крови, уменьшению гликемии натощак, а также уменьшению гликемии после нагрузки глюкозой или пищевой нагрузки.

Фармакокинетика:

Фармакокинетика *ситаглиптина* всесторонне описана у здоровых лиц и пациентов с сахарным диабетом 2 типа. У здоровых лиц после перорального приема 100 мг *ситаглиптина* отмечается быстрая абсорбция препарата с достижением максимальной концентрации (C_{max}) в интервале от 1 до 4 часов с момента приема. Площадь под кривой "концентрация – время" (AUC) увеличивается пропорционально дозе, и составляет у здоровых субъектов 8,52 мкммоль/л*час при приеме 100 мг внутрь, C_{max} составляла 950 нмоль/л. Плазменная AUC *ситаглиптина* увеличивалась приблизительно на 14% после следующего приема дозы 100 мг препарата по достижению равновесного состояния после приема первой дозы. Внутри- и межсубъектные коэффициенты вариации AUC *ситаглиптина* были незначительными.

Абсорбция

Абсолютная биодоступность *ситаглиптина* составляет приблизительно 87%. Поскольку совместный прием препарата Янувия и жирной пищи не оказывает эффекта на фармакокинетику, то препарат Янувия может назначаться вне зависимости от приема пищи.

Распределение

Средний объем распределения в равновесном состоянии после однократной дозы 100 мг *ситаглиптина* у здоровых добровольцев составляет приблизительно 198 л. Фракция *ситаглиптина*, связывающаяся с плазменными белками, относительно низка и составляет 38%.

Метаболизм

Приблизительно 79% *ситаглиптина* **выводится** в неизмененном виде почками. Метаболизируется лишь незначительная часть поступившего в организм препарата.

После введения ^{14}C-меченного *ситаглиптина* внутрь приблизительно 16% радиоактивного ситаглиптина **выводилось** в виде его метаболитов. Были обнаружены следы 6 метаболитов *ситаглиптина*, вероятно не обладающие ДПП-4-ингибирующей

активностью. В исследованиях in vitro было выявлено, что первичными изоферментами, участвующими в ограниченном метаболизме *ситаглиптина*, являются CYP3A4 и CYP2C8.

Выведение

После введения ^{14}C-меченного *ситаглиптина* внутрь здоровым добровольцам приблизительно 100% введенного ситаглиптина выводилось: 13% через кишечник, 87% почками – в течение одной недели после приема препарата. Средний период полувыведения *ситаглиптина* при пероральном приеме 100 мг составляет приблизительно 12,4 часа; почечный клиренс составляет приблизительно 350 мл/мин.

Выведение *ситаглиптина* осуществляется первично путем экскреции почками по механизму активной канальцевой секреции. *Ситаглиптин* является субстратом для транспортера органических анионов человека третьего типа (hOAT-3), который и может быть вовлечен в процесс выведения *ситаглиптина* почками. Клинически вовлеченность hOAT-3 в транспорт *ситаглиптина* не изучалась. *Ситаглиптин* также является субстратом р-гликопротеина, который также может участвовать в процессе **выведения *ситаглиптина* почками**. Однако, циклоспорин, являющийся ингибитором р-гликопротеина, не уменьшал почечный клиренс *ситаглиптина*.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

Открытое исследование препарата Янувия в дозе 50 мг в сутки было проведено с целью изучения его фармакокинетики у пациентов с различной степенью тяжести хронической почечной недостаточности. Включенные в исследование пациенты были разделены на группы пациентов с легкой почечной недостаточностью (клиренс креатинина от 50 до 80 мл/мин), умеренной (клиренс креатинина от 30 до 50 мл/мин) и тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), а также с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, нуждающейся в диализе.

У пациентов с почечной недостаточностью легкой степени не отмечалось клинически

значимого изменения концентрации *ситаглиптина* в плазме по сравнению с контрольной группой здоровых добровольцев.

Увеличение AUC *ситаглиптина* приблизительно в два раза по сравнению с контрольной группой отмечалось у пациентов с умеренной почечной недостаточностью, приблизительно четырехкратное увеличение AUC отмечалось у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, а также у пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности по сравнению с контрольной группой. *Ситаглиптин* в слабой степени удалялся с помощью гемодиализа: только 13,5% дозы удалялось из организма в течение 3-4 часового сеанса диализа.

Таким образом, для достижения терапевтической концентрации ситаглиптина в плазме крови (сходной с таковой у пациентов с нормальной функцией почек) у пациентов с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью требуется коррекция дозы (см. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ).

Пациенты с печеночной недостаточностью

У пациентов с умеренной печеночной недостаточностью (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) средняя AUC и C_{max} *ситаглиптина* при однократном приеме 100 мг увеличиваются приблизительно на 21% и 13% соответственно. Таким образом, коррекции дозы препарата при легкой и умеренной печеночной недостаточности не требуется.

Нет клинических данных о применении *ситаглиптина* у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью). Однако вследствие того, что ситаглиптин первично выводится почками, не следует ожидать значимого изменения фармакокинетики *ситаглиптина* у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью.

Пожилые пациенты

Возраст пациентов не оказывал клинически значимого воздействия на фармакокинетические параметры *ситаглиптина*. По сравнению с молодыми пациентами у пожилых пациентов (65-80 лет) концентрация *ситаглиптина*

приблизительно на 19% выше. Коррекции дозы препарата в зависимости от возраста не требуется.

Показания к применению:

Монотерапия

Препарат Янувия показан как дополнение к диете и физическим нагрузкам для улучшения гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Комбинированная терапия

Комбинирование с метформином

Препарат Янувия показан пациентам с сахарным диабетом 2 типа для улучшения гликемического контроля в комбинации с метформином либо в качестве стартовой терапии, либо когда диета и физическая нагрузка в сочетании с монотерапией метформином не приводят к адекватному гликемическому контролю.

Комбинирование с производными сульфонилмочевины

Препарат Янувия показан пациентам с сахарным диабетом 2 типа для улучшения гликемического контроля в комбинации с производными сульфонилмочевины, когда диета и физическая нагрузка в сочетании с монотерапией производными сульфонилмочевины не приводят к адекватному гликемическому контролю.

Комбинирование с агонистами PPAR-γ

Препарат Янувия показан пациентам с сахарным диабетом 2 типа для улучшения гликемического контроля в комбинации с агонистами PPAR-γ (например, тиазолидиндионами), когда диета и физическая нагрузка в сочетании с монотерапией с агонистами PPAR-γ не приводят к адекватному гликемическому контролю.

Комбинирование с метформином и производными сульфонилмочевины

Препарат Янувия показан пациентам с сахарным диабетом 2 типа для улучшения гликемического контроля в комбинации с метформином и производными сульфонилмочевины, когда диета и физическая нагрузка в сочетании с лечением двумя

из перечисленных средств не приводят к адекватному гликемическому контролю.

Комбинирование с инсулином

Препарат Янувия показан в качестве дополнения к инсулину (с метформином или без метформина) в тех случаях, когда диета, физические нагрузки и стабильная доза инсулина не приводят к адекватному гликемическому контролю.

Противопоказания:

- повышенная чувствительность к какому-либо из компонентов препарата;
- беременность, период грудного вскармливания;
- сахарный диабет 1 типа;
- диабетический кетоацидоз;
- применение у детей моложе 18 лет.

С осторожностью:

Почечная недостаточность

Основной путь выведения ситаглиптина из организма – почечная экскреция. Для достижения таких же плазменных концентраций, что и у пациентов с нормальной выделительной функцией почек, пациентам с умеренной и **тяжелой** почечной недостаточностью, а также пациентам с терминальной стадией ХПН, требующей гемодиализа или перитонеального диализа, требуется проводить коррекцию (снижение) дозы препарата Янувия (см. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ, *Пациенты с почечной недостаточностью*).

После начала терапии или увеличения дозы **ситаглиптина** следует внимательно контролировать состояние пациента для исключения развития панкреатита и прекратить прием **ситаглиптина**, если заподозрен панкреатит на фоне приема указанных препаратов.

Ситаглиптин не был изучен у пациентов с панкреатитом в анамнезе, поэтому у данной категории больных ситаглиптин должен применяться с осторожностью.

Применение при беременности и в период лактации:

Не проводилось контролируемых исследований препарата Янувия у беременных женщин, следовательно, нет данных о безопасности его применения у беременных. Препарат Янувия, как и другие пероральные гипогликемические препараты, не рекомендован к применению во время беременности. Отсутствуют данные о **выделении** *ситаглиптина* с грудным молоком. Следовательно, препарат Янувия не должен назначаться в период лактации.

Способ применения и дозы:

Рекомендуемая доза препарата Янувия составляет 100 мг один раз в сутки внутрь в качестве монотерапии или в комбинации с метформином или агонистами PPAR-γ (например, тиазолидиндионами), либо в комбинации с метформином и производным сульфонилмочевины, **либо в комбинации с инсулином (с или без метформина).**

Препарат Янувия может приниматься независимо от приема пищи. Режим дозирования метформина, производных сульфонилмочевины и агонистов PPAR-γ должен подбираться исходя из рекомендованных доз для этих лекарственных средств.

При комбинировании препарата Янувия с производным сульфонилмочевины **или с инсулином** традиционно-рекомендуемую дозу производного сульфонилмочевины **или инсулина** целесообразно уменьшить для снижения риска развития сульфон-индуцированной **или инсулин-индуцированной** гипогликемии (См. С ОСТОРОЖНОСТЬЮ. *Гипогликемия*)

В случае если пациент пропустил прием препарата Янувия, он должен быть принят как можно быстрее после того, как пациент вспомнит о пропущенном приеме препарата.

Не допустим прием двойной дозы препарата Янувия в один и тот же день.

Пациенты с почечной недостаточностью

Пациентам с легкой почечной недостаточностью (клиренс креатинина ≥50 мл/мин, приблизительно соответствующий концентрации креатинина плазмы ≤1,7 мг/дл у мужчин, ≤1,5 мг/дл у женщин) коррекции дозы препарата Янувия не требуется.

Для пациентов с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина ≥30 мл/мин, но <50 мл/мин, приблизительно соответствующий концентрации креатинина плазмы >1,7 мг/дл, но ≤3 мг/дл у мужчин, >1,5 мг/дл, но ≤2,5 мг/дл у женщин) доза препарата Янувия составляет 50 мг один раз в сутки.

Для пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин, приблизительно соответствующий концентрации креатинина плазмы >3 мг/дл у мужчин, >2,5 мг/дл у женщин), а также с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, нуждающихся в гемодиализе, доза препарата Янувия составляет 25 мг один раз в сутки. Препарат Янувия может применяться вне зависимости от расписания процедуры гемодиализа.

Ввиду необходимости коррекции дозы, пациентам с почечной недостаточностью рекомендуется проводить оценку функции почек до начала лечения препаратом Янувия и периодически в процессе лечения.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Не требуется коррекции дозы препарата Янувия у пациентов с легкой и умеренной печеночной недостаточностью. Препарат не исследовался у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью.

Пожилые пациенты

Не требуется коррекции дозы препарата Янувия у пожилых пациентов.

Побочные действия:

Препарат Янувия в целом хорошо переносится как в режиме монотерапии, так и в комбинации с другими гипогликемическими препаратами. В клинических исследованиях общая частота встречаемости побочных эффектов, а также частота отмены препарата из-за побочных нежелательных явлений, были схожи с таковыми при приеме плацебо.

Частота встречаемости побочных эффектов:
- очень частые - > 1 на 10 пациентов;

- частые - < 1 на 10 пациентов, но > 1 на 100 пациентов;
- редкие - < 1 на 100 пациентов, но > 1 на 1000 пациентов.

По данным 4 плацебо-контролируемых исследований (18-24 недели) препарата Янувия в суточной дозе 100 - 200 мг в качестве моно- или комбинированной терапии с метформином или пиоглитазоном, частота связанных с исследуемым препаратом побочных эффектов не превысила 1% при приеме рекомендуемой терапевтической дозы. Профиль безопасности суточной дозы 200 мг был сравним с профилем безопасности суточной дозы 100 мг.

Частыми побочными эффектами в группах лечения препаратом **Янувия были гипогликемия и головная боль, редкими - запоры и головокружение. Частота развития гипогликемии при приеме препарата Янувия в суточной дозе 100 мг была сравнима с частотой в группе плацебо (1,2 % и 0,9 %).**

В дополнение, сообщалось о следующих часто возникающих побочных эффектах: инфекции верхних дыхательных путей, заложенность носа или ринорея, боль в горле, остеоартрит, боль в руках и ногах.

Во всех исследованиях, побочные эффекты в виде гипогликемии регистрировались на основании всех сообщений о клинически выраженных симптомах гипогликемии; параллельное измерение концентрации глюкозы не требовалось.

Комбинирование с производными сульфонилмочевины: по данным плацебо-контролируемого исследования при лечении препаратом Янувия (суточная доза 100 мг) в комбинации с глимепиридом **по сравнению с группой** плацебо с глимепиридом, единственным связанным с лечением частым побочным эффектом в группе лечения препаратом Янувия по сравнению с группой плацебо с глимепиридом, была гипогликемия (11,3 % - Янувия, 6,6% - плацебо).

Стартовая комбинированная терапия препаратами Янувия и метформин: по данным плацебо-контролируемого факториального исследования комбинированной терапии препаратом Янувия (суточная доза 100 мг) и метформином в суточной дозе 1000 мг

или 2000 мг (ситаглиптин 50/метформин 500 или 1000 мг х 2 раза) в сутки в группе комбинированного лечения по сравнению с монотерапией метформином **частым побочным эффектом была тошнота, редкими - снижение массы тела и потеря аппетита, сонливость, диарея, боль в животе, гипогликемия.**

***Комбинирование с производными сульфонилмочевины и метформином*: по данным плацебо-контролируемого исследования при лечении препаратом Янувия (суточная доза 100 мг) в комбинации с глимепиридом и метформином, по сравнению с группой плацебо с глимепиридом и метформином, связанным с лечением очень частым побочным эффектом в группе лечения препаратом Янувия по сравнению с группой плацебо в комбинации с глимепиридом и метформином, была гипогликемия и частым - запоры.**

***Комбинирование с агонистами PPAR-γ рецепторов*: по данным плацебо-контролируемого исследования при лечении препаратом Янувия (в суточной дозе 100 мг) в комбинации с пиоглитазоном по сравнению с группой плацебо с пиоглитазоном, связанными с лечением частыми побочными эффектами в группе лечения препаратом Янувия были гипогликемия, метеоризм, периферические отеки.**

При лечении препаратом Янувия (суточная доза 100 мг) в комбинации с росиглитазоном и метформином по сравнению с группой плацебо с росиглитазоном и метформином, связанными с лечением частыми побочными эффектами в группе лечения препаратом Янувия были головная боль, кашель, диарея, гипогликемия, рвота, грибковая инфекция кожных покровов, инфекция верхних дыхательных путей, периферические отеки рук или ног.

***Комбинирование с инсулином:* В 24-х недельном плацебо контролируемом исследовании препарата Янувия (в суточной дозе 100 мг) в комбинации с инсулином (с или без метформина) в сравнении с группой плацебо с инсулином (с или без метформина) частыми побочными эффектами, связанными с приемом препарата были гипогликемия, грипп и головная боль, редкими - сухость во рту,**

запоры.

Клинически значимых отклонений показателей жизненно-важных функций или ЭКГ (включая продолжительность интервала QTc) на фоне лечения ситаглиптином не наблюдали.

Постмаркетинговые наблюдения:

В ходе постмаркетингового мониторинга дополнительно в список потенциальных побочных эффектов были включены реакции гиперчувствительности, в том числе анафилаксия, ангионевротический отек, сыпь, крапивница, кожный васкулит, эксфолиативные кожные заболевания, включая синдром Стивена-Джонсона, инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, острый панкреатит, включая геморрагическую и некротическую формы, однако их частота и причинная связь с приемом препарата Янувия установлены не были.

Побочные явления, встречавшиеся без причинно-следственной связи с приемом препарата Янувия в дозе 100 мг и 200 мг в сутки, но чаще чем при приеме плацебо, с частотой ≥3%: инфекция верхних дыхательных путей (Янувия 100 мг – 6,8%, Янувия 200 мг – 6,1%, плацебо – 6,7%), назофарингит (Янувия 100 мг – 4,5%, Янувия 200 мг – 4,4%, плацебо – 3,3%), головная боль (Янувия 100 мг – 3,6%, Янувия 200 мг – 3,9%, плацебо – 3,6%), диарея (Янувия 100 мг – 3,0%, Янувия 200 мг – 2,6%, плацебо – 2,3%), артралгия (Янувия 100 мг – 2,1%, Янувия 200 мг – 3,3%, плацебо – 1,8%)

Общая частота развития гипогликемии у пациентов, получавших препарат Янувия, была сходна с таковой при приеме плацебо (Янувия 100 мг – 1,2%, Янувия 200 мг – 0,9%, плацебо – 0,9%).

Частота встречаемости некоторых побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта при приеме препарата Янувия в обеих дозах была схожа с таковой при приеме плацебо, за исключением более частой тошноты при приеме препарата Янувия в дозе 200 мг в сутки: боль в животе (Янувия 100 мг – 2,3%, Янувия 200 мг – 1,3%, плацебо – 2,1%), тошнота (Янувия 100 мг – 1,4%, Янувия 200 мг – 2,9%, плацебо – 0,6%), рвота (Янувия 100 мг – 0,8%, Янувия 200 мг – 0,7%, плацебо – 0,9%), диарея

(Янувия 100 мг – 3,0%, Янувия 200 мг – 2,6%, плацебо – 2,3%).

Изменения лабораторных показателей

Частота отклонений лабораторных показателей была сравнимой в группах лечения препаратом Янувия в суточной дозе 100 мг и в группах плацебо. Во всех клинических исследованиях отмечали небольшое увеличение содержания лейкоцитов (приблизительно на 200/мкл по сравнению с плацебо, средняя концентрация 6600/мкл), обусловленное увеличением количества нейтрофилов. Это изменение клинической значимости не имеет.

Анализ клинических исследований препарата показал небольшое увеличение концентрации мочевой кислоты (приблизительно на 0,2 мг/дл по сравнению с плацебо, средняя концентрация 5-5,5 мг/дл) у пациентов, получавших препарат Янувия в дозе 100 и 200 мг в сутки. Случаев развития подагры зарегистрировано не было.

Наблюдалось небольшое уменьшение концентрации общей щелочной фосфатазы (приблизительно на 5 МЕ/л по сравнению с плацебо, средняя концентрация 56-62 МЕ/л), частично связанное с небольшим уменьшением костной фракции щелочной фосфатазы.

Перечисленные изменения лабораторных показателей не считаются клинически значимыми.

Передозировка:

Во время клинических исследований на здоровых добровольцах, разовая доза 800 мг препарата Янувия в целом хорошо переносилась. Минимальные изменения интервала QTc, не считающиеся клинически значимыми, отмечались в одном из исследований препарата Янувия в дозе 800 мг в сутки. Доза свыше 800 мг в сутки у людей не изучалась.

В I фазе клинических исследований многократного приема каких-либо связанных с лечением препаратом Янувия побочных реакций при приеме препарата в суточной дозе до 400 мг на протяжении 28 дней не отмечали.

В случае передозировки необходимо начать стандартные поддерживающие мероприятия: удаление неабсорбированного препарата из желудочно-кишечного тракта, осуществление мониторирования показателей жизнедеятельности, включая ЭКГ, а также назначение поддерживающей терапии, если требуется.

Ситаглиптин слабо диализируется. В клинических исследованиях только 13,5% дозы удалялось из организма в течение 3-4 часового сеанса диализа. Пролонгированный диализ может назначаться в случае клинической необходимости. Данных об эффективности перитонеального диализа *ситаглиптина* нет.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

В исследованиях по взаимодействию с другими лекарственными средствами *ситаглиптин* не оказывал клинически значимого эффекта на фармакокинетику следующих препаратов: метформина, росиглитазона, глибенкламида, симвастатина, варфарина, пероральных контрацептивов. Основываясь на этих данных, *ситаглиптин* не ингибирует изоферменты CYP3A4, 2C8 или 2C9. Основываясь на данных in vitro, *ситаглиптин* также не ингибирует изоферменты CYP2D6, 1A2, 2C19 и 2B6, и не индуцирует изофермент CYP3A4.

Многократный прием метформина в комбинации с ситаглиптином не оказывал существенного влияния на фармакокинетические параметры ситаглиптина у больных сахарным диабетом 2 типа.

По данным популяционного фармакокинетического анализа больных сахарным диабетом 2 типа сопутствующая терапия не оказывала клинически значимого влияния на фармакокинетику ситаглиптина. В исследовании оценивали ряд препаратов, наиболее часто используемых больными сахарным диабетом 2 типа, в том числе: гиполипидемические препараты (статины, фибраты, эзетимиб), антиагреганты (клопидогрел), антигипертензивные препараты (ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, бета-адреноблокаторы, блокаторы «медленных» кальциевых каналов, гидрохлоротиазид), нестероидные противовоспалительные препараты (напроксен, диклофенак, целекоксиб), антидепрессанты (бупропион,

флуоксетин, сертралин), антигистаминные препараты (цетиризин), ингибиторы протонной помпы (омепразол, лансопразол) и препараты для лечения эректильной дисфункции (силденафил).

Было отмечено небольшое увеличение AUC (11%), а также средней C_{max} (18%) дигоксина при совместном применении с *ситаглиптином*. Это увеличение не считается клинически значимым. Не рекомендуется изменение дозы ни дигоксина, ни препарата Янувия при совместном их применении.

Было отмечено увеличение AUC и C_{max} препарата Янувия на 29% и 68% соответственно у пациентов при совместном применении разовой пероральной дозы 100 мг препарата Янувия и разовой пероральной дозы 600 мг циклоспорина, мощного ингибитора р-гликопротеина. Наблюдаемые изменения фармакокинетических характеристик *ситаглиптина* не считаются клинически значимыми. Не рекомендуется изменение дозы препарата Янувия при совместном применении с циклоспорином и другими ингибиторами р-гликопротеина (например, кетоконазолом).

Популяционный фармакокинетический анализ пациентов и здоровых добровольцев (N=858) на широкий спектр сопутствующих препаратов (N=83, приблизительно половина из которых выводится почками) не выявил каких-либо клинически значимых эффектов этих веществ на фармакокинетику *ситаглиптина*.

Особые указания:

Гипогликемия. По данным клинических исследований препарата Янувия частота возникновения гипогликемии при монотерапии или комбинированной терапии с препаратами, не вызывающими гипогликемию (метформин, пиоглитазон), была сопоставима с частотой развития гипогликемии в группе плацебо. При комбинировании препарата Янувия с производными сульфонилмочевины, вызывающими гипогликемию, частота сульфон-индуцированной гипогликемии (как и в случае комбинирования других гипогликемических средств с производными сульфонилмочевины) в группе комбинированного лечения была выше, чем в группе плацебо (см. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ). Таким образом, с целью снижения риска

развития сульфон-индуцированной гипогликемии дозу производного сульфонилмочевины следует уменьшить (см. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ).

Применение у лиц пожилого возраста.

В клинических исследованиях эффективность и безопасность препарата Янувия у пожилых пациентов (≥65 лет, 409 пациентов) были сравнимы с этими показателями у пациентов моложе 65 лет. Коррекции дозы в зависимости от возраста не требуется. Пожилые пациенты чаще склонны к развитию почечной недостаточности. Соответственно, как и в других возрастных группах необходима коррекция дозы у пациентов с выраженной почечной недостаточностью (см. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ).

Влияние на способность управления автотранспортом и работы с механизмами:

Не проводилось исследований по изучению влияния препарата Янувия на способность управлять автотранспортом. Тем не менее, не ожидается отрицательного влияния препарата Янувия на способность управления автотранспортом или сложными механизмами.

Форма выпуска:

Таблетки покрытые пленочной оболочкой 25 мг, 50 мг и 100 мг.

По 14 таблеток в ПВХ/Ал блистер. 1, 2, 4, 6 или 7 блистеров помещают в картонную пачку вместе с инструкцией по применению.

Условия хранения:

Хранить при температуре не выше 30°С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности:

2 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

61361

Условия отпуска из аптек:

По рецепту.

Фирма-производитель:

Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды (адрес: Ваардервег 39, 2031 БН Хаарлем, Нидерланды / Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, The Netherlands)

Представительство компании в России: «Мерк Шарп и Доум ИДЕА, Инк.».

121059 Россия , Москва, Площадь Европы 2, тел. (495) 941-82-75;

факс (495) 941-82-76.

Представитель фирмы Л.А. Полозова

МЗСР РФ
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ
ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
0 0 0 0 0 0 0 0 7
ФГБУ НЦЭМП