МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Янувия®

таблетки покрытые пленочной оболочкой 25 мг, 50 мг, 100 мг

Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды

Изменение № 2

Дата внесения Изменения «11» ноября 2011 г.

Старая редакция	Новая редакция
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	**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*). *Панкреатит* В пострегистрационном периоде наблюдения были получены сообщения о развитии острого панкреатита, включая геморрагиче-

Старая редакция	Новая редакция
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.	ский или некротический с летальным и без летального исхода, у пациентов, принимающих ситаглиптин (см. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ, *Пострегистрационные наблюдения*). Поскольку данные сообщения были получены добровольно от популяции неопределенного размера, то невозможно достоверно оценить частоту данных сообщений или установить причинно-следственную связь с длительностью применения препарата. Пациенты должны быть проинформированы о характерных симптомах острого панкреатита: стойкие, сильные боли в животе. Клинические проявления панкреатита исчезали после прекращения приема ситаглиптина. В случае подозрения на панкреатит необходимо прекратить прием препарата Янувия и других потенциально опасных лекарственных препаратов.
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;	**Побочное действие:** 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;

Старая редакция	Новая редакция
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.	ский или некротизирующий с летальным и без летального исхода, у пациентов, принимающих ситаглиптин (см. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ, *Пострегистрационные наблюдения*). Поскольку данные сообщения были получены добровольно от популяции неопределенного размера, то невозможно достоверно оценить частоту данных сообщений или установить причинно-следственную связь с длительностью применения препарата. Пациенты должны быть проинформированы о характерных симптомах острого панкреатита: стойкие, сильные боли в животе. Клинические проявления панкреатита исчезали после прекращения приема ситаглиптина. В случае подозрения на панкреатит необходимо прекратить прием препарата Янувия и других потенциально опасных лекарственных препаратов.
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;	**Побочное действие:** 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;

Старая редакция	Новая редакция
- редкие – < 1 на 100 пациентов, но > 1 на 1000 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.	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 %).	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.	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.	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-	*Комбинирование с производными сульфонилмочевины*: по данным плацебо-

Старая редакция	Новая редакция
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).	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 × 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.	*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 × 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 препара-	*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 препара-

Старая редакция	Новая редакция
том 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 гипог-	том 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 гипог-

Старая редакция	Новая редакция
ликемия, 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 –	ликемия, грипп и головная боль, редкими - сухость во рту, запоры. *Панкреатит:* В обобщенном анализе 19 многоцентровых, двойных-слепых рандомизированных клинических исследований применения ситаглиптина в дозе 100 мг/сут или соответствующего препарата контроля (активного или плацебо) частота развития острого панкреатита составила 0,1 случай на 100 паценто-лет лечения в каждой группе. (см. С ОСТОРОЖНОСТЬЮ, *Панкреатит*) Клинически значимых отклонений показателей жизненно-важных функций или ЭКГ (включая продолжительность интервала QTc) на фоне лечения ситаглиптином не наблюдали. *Пострегистрационные наблюдения:* В ходе пострегистрационного 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 с летальным и без летального исхода, однако их частота и причинная связь с приемом препарата Янувия установлены не были. Побочные явления, встречавшиеся без при-

Старая редакция	Новая редакция
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 значимо-	чинно-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 %).

Старая редакция	Новая редакция
сти 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.	*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.

Координатор отдела
по работе с регуляторными органами

Р.Н. Степанов