ЛП-№(000149)-(РГ-RU) от 16.03.2023

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 06.03.2023 № 4270
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Янумет, 50 мг + 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Янумет, 50 мг + 850 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Янумет, 50 мг + 1000 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: ситаглиптина фосфата моногидрат и метформина гидрохлорид

Янумет, 50 мг + 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой**:**

Каждая таблетка содержит 64,25 мг ситаглиптина фосфата моногидрат (эквивалентно 50 мг ситаглиптина) и метформина гидрохлорид 500 мг.

Янумет, 50 мг + 850 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой**:**

Каждая таблетка содержит 64,25 мг ситаглиптина фосфата моногидрат (эквивалентно 50 мг ситаглиптина) и метформина гидрохлорид 850 мг.

Янумет, 50 мг + 1000 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой**:**

Каждая таблетка содержит 64,25 мг ситаглиптина фосфата моногидрат (эквивалентно 50 мг ситаглиптина) и метформина гидрохлорид 1000 мг.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг + 500 мг:

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, светло-розового цвета с гравировкой «575» на одной стороне таблетки.

Вид на изломе: от белого до почти белого цвета.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг + 850 мг:

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, розового цвета с гравировкой «515» на одной стороне таблетки.

Вид на изломе: от белого до почти белого цвета.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг + 1000 мг:

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, красновато-коричневого цвета с гравировкой «577» на одной стороне таблетки.

Вид на изломе: от белого до почти белого цвета.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 06.03.2023 № 4270
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению.

Янумет показан для применения у взрослых с сахарным диабетом 2 типа.

Монотерапия

Препарат Янумет показан в качестве стартовой терапии у пациентов с СД2 для улучшения гликемического контроля при неэффективности диетотерапии и соблюдения режима физических нагрузок:

Препарат Янумет показан в качестве дополнения к диете и режиму физических нагрузок для улучшения гликемического контроля у пациентов с СД2, не достигших адекватного контроля на фоне монотерапии метформином или ситаглиптином, либо у пациентов, ранее получавших комбинированную терапию этими двумя препаратами.

Комбинированная терапия

Для улучшения гликемического контроля в дополнение к диетотерапии и физическим нагрузкам:

- в комбинации с производным сульфонилмочевины (тройная комбинированная терапия: метформин + ситаглиптин + производное сульфонилмочевины) у пациентов, ранее получающих терапию производными сульфонилмочевины и метформином без достижения адекватного гликемического контроля;

- в комбинации с тиазолидиндионами (тройная комбинированная терапия: метформин + ситаглиптин + тиазолидиндион (агонист PPARγ-рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом)) у пациентов, ранее получавших терапию тиазолидиндионами и метформином без достижения адекватного гликемического контроля;

- в комбинации с инсулином (тройная комбинированная терапия: метформин + ситаглиптин + инсулин) у пациентов, ранее получавших терапию стабильными дозами инсулина и метформина без достижения адекватного гликемического контроля.

4.2. Режим дозирования и способ применения.

Режим дозирования

Режим дозирования препарата Янумет должен подбираться индивидуально, исходя из текущей терапии, эффективности и переносимости, но не превышая максимальную рекомендуемую суточную дозу ситаглиптина 100 мг и метформина 2000 мг.

Стартовая терапия

Пациентам с СД2 с неадекватным гликемическим контролем на фоне соблюдения диеты и режима физических нагрузок рекомендуемая начальная доза препарата Янумет составляет 500 мг метформина + 50 мг ситаглиптина 2 р/сут. Пациентам, не достигшим адекватного гликемического контроля при приеме указанной дозы, показана постепенная титрация препарата с целью минимизации нежелательных реакций (НР) со стороны ЖКТ,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 06.03.2023 № 4270
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

ассоциированных с метформином, до дозы 1000 мг метформина + 50 мг ситаглиптина 2 р/сут.

Для пациентов, не достигших адекватного гликемического контроля на фоне монотерапии максимальной переносимой дозой метформина

Рекомендуемая начальная доза препарата Янумет для пациентов, не достигших адекватного контроля на монотерапии метформином, должна обеспечить рекомендуемую терапевтическую суточную дозу ситаглиптина 100 мг, т.е. по 50 мг ситаглиптина 2 р/сут плюс текущая доза метформина.

Для пациентов, не достигших адекватного гликемического контроля на фоне монотерапии ситаглиптином

Рекомендуемая начальная доза препарата Янумет для пациентов, не достигших адекватного контроля на монотерапии ситаглиптином, составляет 500 мг метформина + 50 мг ситаглиптина 2 р/сут. В дальнейшем доза может быть увеличена до 1000 мг метформина + 50 мг ситаглиптина 2 р/сут для достижения гликемического контроля. Рекомендуется постепенная титрация дозы для минимизации связанных с метформином побочных эффектов со стороны ЖКТ. Пациентам, принимающим скорректированную ввиду нарушения функции почек дозу ситаглиптина, лечение препаратом Янумет противопоказано (см. раздел 4.3 Противопоказания).

Для пациентов, ранее получавших комбинированную терапию ситаглиптином и метформином в виде монопрепаратов

При переходе от комбинированной терапии метформином и ситаглиптином в виде монопрепаратов начальная доза препарата Янумет должна соответствовать принимаемым дозам монопрепаратов метформина и ситаглиптина.

Для пациентов, не достигших адекватного гликемического контроля при применении комбинации производного сульфонилмочевины и метформина

Начальная доза препарата Янумет должна обеспечить рекомендуемую терапевтическую суточную дозу ситаглиптина 100 мг, т.е. по 50 мг ситаглиптина 2 р/сут. Начальную дозу метформина определяют исходя из уровня гликемического контроля и текущей (если пациент принимает этот препарат) дозы метформина. Увеличение дозы метформина должно быть постепенным с целью минимизации НР со стороны ЖКТ. Пациентам, принимающим производное сульфонилмочевины, будет рациональным снизить текущую дозу для снижения риска сульфонил-индуцированной гипогликемии (см. раздел 4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении).

Для пациентов, не достигших адекватного гликемического контроля при применении комбинации метформина и агониста PPARγ-рецепторов (тиазолидиндиона)

Начальная доза препарата Янумет должна соответствовать суточной дозе ситаглиптина 100 мг, т.е. по 50 мг ситаглиптина 2 р/сут и ранее принимаемой дозе метформина. В случае необходимости увеличения дозы метформина рекомендована постепенная титрация препарата с целью минимизации НР со стороны ЖКТ.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 06.03.2023 № 4270
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Для пациентов, не достигших адекватного гликемического контроля при применении комбинации инсулина и метформина в виде монотерапии

Начальная доза препарата Янумет должна соответствовать суточной дозе ситаглиптина 100 мг, т.е. по 50 мг ситаглиптина 2 р/сут и ранее принимаемой дозе метформина. В случае необходимости увеличения дозы метформина рекомендована постепенная титрация препарата с целью минимизации НР со стороны ЖКТ. Пациентам может потребоваться снижение дозы инсулина для предотвращения риска гипогликемии (см. раздел 4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении).

Специальных исследований по оценке безопасности и эффективности перехода с лечения другими гипогликемическими препаратами на лечение комбинированным препаратом Янумет не проводилось. Любые изменения в лечении СД2 должны проводиться с осторожностью и под контролем соответствующих параметров с учетом возможных изменений гликемического контроля. Все пациенты должны продолжать рекомендуемую диету с адекватным распределением углеводов в течение дня.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Необходимо проводить оценку функции почек до начала применения препарата Янумет и на фоне проводимой терапии (не реже 1 раза в год). У пациентов с высоким риском прогрессирования нарушения функции почек и у пожилых пациентов функцию почек следует оценивать чаще – каждые 3-6 месяцев. Коррекции дозы препарата у пациентов с нарушением функции почек легкой степени (рСКФ 60-89 мл/мин/1,73 м^2) не требуется. Снижение рСКФ менее 45 мл/мин/1,73 м^2 на фоне терапии требует прекращения приема препарата. Применение препарата у пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести и тяжелой степени (с рСКФ менее 45 мл/мин/1,73 м^2) противопоказано, так как таким пациентам требуется более низкая доза ситаглиптина – не более 50 мг в сутки.

СКФ мл/мин	Метформин	Ситаглиптин
60-89	Максимальная суточная доза составляет 3000 мг. Может быть рассмотрено уменьшение дозы в соответствии со степенью снижения функции почек.	Максимальная суточная доза составляет 100 мг.
45-59	Максимальная суточная доза составляет 2000 мг. Начальная доза составляет не более половины максимальной дозы.	Максимальная суточная доза составляет 100 мг.
30-44	Максимальная суточная доза составляет 1000 мг. Начальная доза составляет не более половины максимальной дозы.	Максимальная суточная доза составляет 50 мг.
< 30	Метформин противопоказан.	Максимальная суточная доза составляет 25 мг.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 06.03.2023 № 4270
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Пациенты с нарушением функции печени

Применение препарата Янумет у пациентов с печеночной недостаточностью противопоказано.

Пациенты пожилого возраста

Так как основным путем выведения ситаглиптина и метформина являются почки, риск развития связанного с метформином лактоацидоза с возрастом увеличивается.

Прекращение приема препарата при процедурах введения йодсодержащих контрастных препаратов

Пациентам с рСКФ 45 мл/мин/1,73 м^2 и <60 мл/мин/1,73 м^2 и наличием в анамнезе заболеваний печени, алкоголизмом или сердечной недостаточности или пациентам, которым будет проводиться исследование с внутрисосудистым введением йодсодержащих контрастных веществ, необходимо прекратить прием препарата Янумет до или во время исследования. Следует повторно оценить рСКФ через 48 часов после процедуры. Возобновление приема препарата Янумет возможно при подтверждении стабильной функции почек (см. раздел 4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении).

Дети

Янумет не следует применять детям и подросткам в возрасте от 10 до 17 лет из-за недостаточной эффективности препарата. Янумет не изучался у детей в возрасте до 10 лет.

Способ применения

Принимают внутрь.

Препарат Янумет следует принимать 2 р/сут во время еды, целиком, не разжевывая, с постепенным увеличением дозы метформина при необходимости с целью минимизации возможных НР со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), характерных для метформина.

4.3. Противопоказания.

- Гиперчувствительность к ситаглиптину, метформину и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Сахарный диабет 1 типа.
- Нарушение функции почек (рСКФ менее 45 мл/мин/1,73 м^2) (см. раздел 4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении).
- Острые состояния, протекающие с риском развития нарушений функции почек:
  - дегидратация (повторная рвота, диарея), лихорадка, тяжёлые инфекционные заболевания,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 06.03.2023 № 4270
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

– состояния гипоксии (шок, сепсис, инфекции почек, бронхо-легочные заболевания).

- Диабетический кетоацидоз; диабетическая прекома, кома.
- Клинически выраженные проявления острых и хронических заболеваний, которые могут приводить к развитию тканевой гипоксии (в том числе острая и хроническая сердечная недостаточность с нестабильными показателями гемодинамики, дыхательная недостаточность, острый инфаркт миокарда).
- Обширные хирургические операции и травмы, когда показано проведение инсулинотерапии (см. раздел 4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении).
- Печеночная недостаточность, нарушение функции печени.
- Хронический алкоголизм, острая алкогольная интоксикация.
- Беременность, период грудного вскармливания.
- Лактоацидоз (в т.ч. в анамнезе).
- Прием препарата в течение 48 ч до и не менее 48 ч после внутрисосудистого введения йодсодержащего контрастного вещества (см. раздел 4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия).
- Соблюдение гипокалорийной диеты (менее 1000 ккал/сут).
- Возраст до 18 лет (поскольку эффективность и безопасность применения препарата у детей и подростков до 18 лет не были подтверждены).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении.

С осторожностью:

- у пациентов с нарушением функции почек с рСКФ 45-59 мл/мин/1,73 м^2;

- у пожилых пациентов;

- у пациентов с наличием панкреатита в анамнезе;

- при одновременном применении с дигоксином (см. раздел 4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия).

Препарат Янумет не должен применяться у пациентов с сахарным диабетом 1 типа и диабетическим кетоацидозом.

Исследования на животных показали отсутствие влияния терапии монопрепаратами ситаглиптина и метформина на фертильность. Исследование комбинации ситаглиптина и метформина на животных не проводилось.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 06.03.2023 № 4270
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Острый панкреатит

Риск развития острого панкреатита связан с применением ингибиторов ДПП-4. Пациенты должны быть проинформированы о характерных симптомах острого панкреатита: стойкие, сильные боли в животе. Клинические проявления панкреатита исчезали после прекращения приема ситаглиптина (с или без поддерживающего лечения), но очень редко сообщались случаи некротизирующего или геморрагического панкреатита и/или смерти. В случае подозрения на панкреатит необходимо прекратить прием препарата Янумет и других потенциально опасных лекарственных препаратов, если острый панкреатит подтвердился, прием препарата Янумета не следует возобновлять. Следует проявлять осторожность у пациентов с панкреатитом в анамнезе.

Лактоацидоз

Лактоацидоз - редкое, но серьезное метаболическое осложнение, развивающееся чаще всего при остром нарушении функции почек или сердечно-легочной болезни или сепсисе. При остром нарушении функции почек происходит накопление метформина, что повышает риск развития лактоацидоза.

В случае дегидратации (сильная рвота, диарея, лихорадка или сниженное потребление жидкости) прием метформина нужно временно прекратить и следует обратиться к врачу.

Препараты, которые могут резко ухудшать функцию почек (такие как антигипертензивные средства, диуретики и НПВС), следует назначать с осторожностью у пациентов, получающих метформин. Другими факторами риска развития лактоацидоза являются чрезмерное употребление алкоголя, печеночная недостаточность, не достигший адекватного контроля диабет, кетоз, длительное голодание и любые состояния, связанные с гипоксией, а также сопутствующее применение лекарственных препаратов, которые могут вызывать лактоацидоз (см. разделы 4.3. Противопоказания и 4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия).

Пациенты и/или ухаживающие за ними лица должны быть осведомлены о риске лактоацидоза. Лактоацидоз характеризуется ацидотической одышкой, болью в животе, мышечными судорогами, астенией и гипотермией с последующей комой. В случае предполагаемых симптомов пациент должен прекратить прием метформина и немедленно обратиться к врачу. Диагностическими лабораторными показателями является сниженное pH крови (<7,35), увеличенное содержание лактата в плазме крови (>5 ммоль/л) и увеличенные анионная разница и соотношение лактат/пируват.

Мониторинг функции почек

рСКФ, клиренс креатинина следует оценивать до начала терапии и регулярно, не реже 1 раза в год, на фоне приема препарата. При возникновении состояний, повышающих вероятность ухудшения функции почек прием препарата следует временно прекратить.
Преимущественный путь выведения метформина и ситаглиптина – почечная экскреция. Риск накопления метформина и развития лактоацидоза нарастает пропорционально степени нарушения функции почек. Препарат Янумет противопоказан при нарушении функции почек средней степени тяжести и тяжелой степени пациентам с рСКФ <45 мл/мин/1,73 м^2

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 06.03.2023 № 4270
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

(см. раздел 4.2. Режим дозирования и способ применения, 4.3. Противопоказания, 4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении. Лактоацидоз).

Гипогликемия

Пациенты, получающие препарат Янумет в комбинации с производными сульфонилмочевины или инсулином, могут подвергаться риску развития гипогликемии. Поэтому может быть необходимо уменьшение дозы производных сульфонилмочевины или инсулина.

Реакции гиперчувствительности

В пострегистрационных исследованиях сообщалось о серьезных реакциях гиперчувствительности у пациентов, получавших ситаглиптин. Данные реакции включали анафилаксию, ангионевротический отек и эксфолиативные кожные заболевания, включая синдром Стивенса-Джонсона. Данные реакции возникали в течение первых 3 месяцев после начала лечения ситаглиптином, некоторые наблюдались после приема первой дозы препарата. Если подозревается развитие реакции гиперчувствительности, необходимо прекратить прием препарата Янумет, оценить другие возможные причины развития НР и назначить другую гипогликемическую терапию (см. раздел 4.8. Нежелательные реакции).

Булезный пемфигоид

У пациентов, принимавших ДПП-4 ингибиторы, включая ситаглиптин, сообщались пострегистрационные случаи возникновения буллезного пемфигоида. В случае подозрения на буллезный пемфигоид необходимо прекратить прием препарата Янумет.

Хирургические вмешательства

Применение препарата Янумет следует прекратить на время проведения хирургического вмешательства под общей, спинальной или эпидуральной анестезией. Терапия может быть возобновлена не ранее, чем через 48 ч после операции или восстановления перорального приема и при условии, что почечная функция была повторно оценена и признана стабильной.

Введение йодсодержащих контрастных препаратов

Внутрисосудистое введение йодсодержащих контрастных препаратов может приводить к контраст-индуцированной нефропатии, которая в свою очередь приводит к кумуляции метформина и повышенному риску развития лактоацидоза. Следует прекратить прием препарата Янумет до или во время исследования и не возобновлять лечение в течение, по крайней мере, 48 ч после исследования при условии, что почечная функция была повторно оценена и признана стабильной (см. разделы 4.3. Противопоказания» и 4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении).

Изменение клинического статуса пациентов с ранее контролируемым сахарным диабетом 2 типа

При появлении лабораторных отклонений или клинических симптомов заболевания (в особенности любого не поддающегося четкой идентификации состояния) у пациента с

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 06.03.2023 № 4270
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

прежде адекватно контролируемым СД2 на фоне лечения препаратом Янумет в первую очередь следует незамедлительно исключить кетоацидоз или лактоацидоз. Оценка состояния пациента должна включать анализы крови на электролиты и кетоны, концентрацию глюкозы в крови, а также (по показаниям) pH крови, плазменные концентрации лактата, пирувата и метформина. При развитии ацидоза любой этиологии следует немедленно отменить прием препарата Янумет и принять другие соответствующие корректирующие меры.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия.

Ситаглиптин и метформин

Одновременный прием многократных доз ситаглиптина (по 50 мг 2 р/сут) и метформина (по 1000 мг 2 р/сут) не сопровождался значимыми изменениями фармакокинетических параметров ситаглиптина или метформина у пациентов с СД2.

Исследований межлекарственного влияния на фармакокинетические параметры препарата Янумет не проводили, однако проведено достаточное количество подобных исследований по каждому из действующих веществ препарата: ситаглиптину и метформину.

Алкоголь

При алкогольной интоксикации увеличивается риск развития лактоацизода особенно в случае: недостаточного питания, соблюдения низкокалорийной диеты и печеночной недостаточности.

Йодсодержащие рентгеноконтрастные средства

Прием препарата Янумет должен быть прекращен до или во время процедуры визуализации и не должен быть возобновлен в течение как минимум 48 ч после исследования и до того, как функция почек была повторно оценена и признана стабильной (см. разделы 4.3. Противопоказания и 4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении).

Ситаглиптин

В исследованиях по взаимодействию с другими лекарственными средствами ситаглиптин не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетику следующих препаратов: метформина, росиглитазона, глибенкламида, симвастатина, варфарина, пероральных контрацептивов. Основываясь на этих данных, ситаглиптин не ингибирует изоферменты системы цитохрома Р 450 (CYP) CYP3A4, 2C8 или 2C9. Данные *in vitro* свидетельствуют, что ситаглиптин также не подавляет изоферменты CYP2D6, 1A2, 2C19 и 2B6 и не индуцирует CYP3A4.

По данным популяционного фармакокинетического анализа пациентов с СД2 сопутствующая терапия не оказывала клинически значимого влияния на фармакокинетику ситаглиптина. В исследовании оценивали ряд препаратов, наиболее часто используемых пациентами с СД2, в том числе гипохолестеринемические препараты (статины, фибраты,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 06.03.2023 № 4270
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

эзетимиб), антиагреганты (клопидогрел), гипотензивные препараты (ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, бета-адреноблокаторы, блокаторы «медленных» кальциевых каналов, гидрохлоротиазид), анальгетики и нестероидные противовоспалительные препараты (напроксен, диклофенак, целекоксиб), антидепрессанты (бупропион, флуоксетин, сертралин), антигистаминные (цетиризин), ингибиторы протонной помпы (омепразол, лансопразол) и препараты для лечения эректильной дисфункции (силденафил).

Отмечали увеличение AUC (11%), а также средней C_{max} (18%) дигоксина при совместном применении с ситаглиптином. Это увеличение не считается клинически значимым, однако при одновременном приеме дигоксина рекомендуется наблюдение за пациентом.

Отмечали увеличение AUC и C_{max} ситаглиптина на 29% и 68% соответственно при совместном однократном пероральном приеме препарата Янувия в дозе 100 мг и циклоспорина (мощного ингибитора Р-гликопротеина) в дозе 600 мг. Указанные изменения фармакокинетических параметров ситаглиптина не являются клинически значимыми.

Метформин

Глибенкламид: в исследовании межлекарственного взаимодействия однократных доз метформина и глибенкламида у пациентов с СД2 не наблюдали каких-либо изменений фармакокинетических и фармакодинамических параметров метформина. Изменения значений AUC и C_{max} глибенкламида были высоковариабельны. Недостаточная информация (однократный прием) и несоответствие плазменной концентрации глибенкламида наблюдаемым фармакодинамическим эффектам ставят под вопрос клиническую значимость этого взаимодействия.

Фуросемид: в исследовании межлекарственного взаимодействия однократных доз метформина и фуросемида у здоровых добровольцев наблюдали изменение фармакокинетических параметров обоих препаратов. Фуросемид увеличивал значение концентрации C_{max} метформина в плазме и цельной крови на 22%, значение AUC метформина в цельной крови на 15%, не изменяя при этом почечный клиренс препарата. Значения C_{max} и AUC фуросемида, в свою очередь, снизились на 31% и 12% соответственно, а период полувыведения снизился на 32% без существенных изменений почечного клиренса фуросемида. Информации о межлекарственном взаимодействии двух препаратов при длительном совместном применении нет.

Нифедипин: при исследовании межлекарственного взаимодействия нифедипина и метформина после однократного приема препаратов здоровыми добровольцами выявили увеличение плазменных C_{max} и AUC метформина на 20% и 9% соответственно, а также увеличение количества выделяемого почками метформина. T_{max} и период полувыведения метформина не изменились. В основе – увеличение абсорбции метформина в присутствии нифедипина. Влияние метформина на фармакокинетику нифедипина минимально.

Препараты, снижающие клиренс метформина: совместный прием лекарственных средств, влияющих на почечные канальцевые транспортные системы, участвующие в почечной элиминации метформина (например, транспортер органических катионов-2 (OCT2) / ингибиторы выведения лекарственных препаратов и токсинов (MATE) такие как

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 06.03.2023 № 4270
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

ранолазин, вандетаниб, долутегравир и циметидин), может увеличить системную экспозицию метформина и может повышать риск развития лактоацидоза. Следует оценить пользу и риски совместного приема указанных препаратов.

Одновременное применение с циметидином снижает скорость выведения метформина, что может приводить к развитию лактоацидоза.

Метформин может снижать действие антикоагулянтов непрямого действия.

Субстраты транспортера органических катионов 1 и 2 (OCT1 и OCT2): метформин является субстратом органических катионов OCT1 и OCT2 и транспортеров ингибиторов выведения лекарственных препаратов и токсинов (MATE).

При совместном применении с метформином:

- ингибиторы OCT1 (такие как верапамил) могут снизить гипогликемическое действие метформина.

- индукторы OCT1 (такие как рифампицин) могут увеличить всасывание метформина в желудочно-кишечном тракте и усилить его гипогликемическое действие.

- ингибиторы OCT2 или MATE (такие как циметидин, долутегравир, ранолазин, триметоприм, вандетаниб, изавуконазол) могут снизить выведение метформина почками и привести к увеличению его концентрации в плазме крови.

- ингибиторы OCT1 и OCT2 (такие как кризотиниб, олапариб) могут снизить гипогликемическое действие метформина.

Другие: некоторые препараты обладают гипергликемическим потенциалом и могут вмешаться в налаженный контроль над гликемией. Гипогликемическое действие метформина могут снижать: глюкагон, тиазидные и другие диуретики, глюкокортикостероиды, фенотиазины, препараты щитовидной железы, эстрогены, пероральные контрацептивы, фенитоин, никотиновая кислота, симпатомиметики, блокаторы «медленных» кальциевых каналов, левотироксин натрия и изониазид. При назначении перечисленных препаратов пациенту, получающему препарат Янумет, рекомендуется тщательное наблюдение за параметрами гликемического контроля.

При одновременном приеме здоровыми добровольцами метформина и пропранолола или метформина и ибупрофена не наблюдали изменения фармакокинетических параметров этих препаратов.

Лишь незначительная пропорция метформина связывается с белками плазмы, следовательно, межлекарственные взаимодействия метформина с препаратами, активно связывающимися с белками плазмы (салицилатами, сульфаниламидами, хлорамфениколом и пробенецидом), маловероятны, в отличие от производных сульфонилмочевины, которые также активно связываются с белками плазмы.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 06.03.2023 № 4270
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

4.6. Фертильность, беременность и лактация.

Беременность

Клинических данных о применении комбинации метформина и ситаглиптина в период беременности нет. Исследования на животных при применении ситаглиптина в высоких дозах показали его эмбрио- и фетотоксическое действие. Применение препарата Янумет в период беременности противопоказано. В случае планирования или наступления беременности прием препарата следует прекратить, пациентка должна быть переведена на инсулинотерапию.

Лактация

Данные о проникновении в молоко лактирующих животных комбинации метформина и ситаглиптина отсутствуют. Исследования на животных при введении монопрепаратов показали, что метформин и ситаглиптин (в значительном количестве) проникают в молоко лактирующих крыс. Нет данных о проникновении ситаглиптина в грудное молоко человека, метформин проникает в небольших количествах. В связи с невозможностью исключения риска возникновения НР у ребенка, применение препарата Янумет в период грудного вскармливания противопоказано.

Фертильность

Данные исследований на животных не предполагают влияния лечения ситаглиптином на мужскую или женскую фертильность. Данные, полученные на людях, отсутствуют.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

Не проводилось исследований по изучению влияния препарата Янумет на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Тем не менее, следует учитывать случаи головокружения и сонливости, отмечавшиеся при приеме ситаглиптина.

Помимо этого, пациенты должны знать о риске возникновения гипогликемии при одновременном применении препарата Янумет с производными сульфонилмочевины или инсулином.

4.8. Нежелательные реакции.

Резюме профиля безопасности

В пострегистрационном периоде сообщалось о серьезных НР, включавших панкреатит и реакции гиперчувствительности. Гипогликемия отмечалась при приеме препарата в сочетании с инсулином и производным сульфонилмочевины.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 06.03.2023 № 4270
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Табличное резюме нежелательных реакций

Ситаглиптин и метформин

НР распределены по системно-органным классам в соответствии со словарем для регуляторной деятельности MedDRA с указанием частоты их возникновения согласно рекомендациям ВОЗ: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100 - <1/10); нечасто (≥1/1000 - <1/100); редко (≥1/10000 - <1/1000); очень редко (<1/10000) и частота не установлена (не может быть установлена на основании доступных данных).

НР, зарегистрированные в клинических исследованиях монопрепаратов ситаглиптина и метформина, а также в пострегистрационном периоде препарата Янумет.

Нежелательная реакция	**Частота НР**
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
тромбоцитопения	Редко
Нарушения со стороны иммунной системы	
реакции гиперчувствительности, в том числе анафилаксия [*,†]	Частота не установлена
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	
гипогликемия[†]	Часто
Нарушения со стороны нервной системы	
сонливость	Нечасто
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
интерстициальное заболевание легких[*]	Частота не установлена
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	
диарея	Нечасто
тошнота	Часто
метеоризм	Часто
запор	Нечасто
боль в верхней части живота	Нечасто
рвота	Часто
острый панкреатит [*,†,‡]	Частота не установлена
фатальный и нефатальный геморрагический и некротический панкреатит [*,†]	Частота не установлена

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 06.03.2023 № 4270
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Нежелательная реакция	**Частота НР**
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
зуд*	Нечасто
ангионевротический отек*,†	Частота не установлена
сыпь*,†	Частота не установлена
крапивница*,†	Частота не установлена
кожный васкулит*,†	Частота не установлена
эксфолиативные заболевания кожи, включая синдром Стивенса-Джонсона*,†	Частота не установлена
буллезный пемфигоид*	Частота не установлена
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	
артралгия*	Частота не установлена
миалгия*	Частота не установлена
боль в конечностях*	Частота не установлена
боль в спине*	Частота не установлена
артропатия*	Частота не установлена
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	
нарушение функции почек*	Частота не установлена
острая почечная недостаточность*	Частота не установлена

*Нежелательные реакции были выявлены в ходе пострегистрационного наблюдения.
† См. раздел 4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении.
‡ См. информацию по *Исследованию сердечно-сосудистой безопасности TECOS* ниже.

Описание отдельных нежелательных реакций

Некоторые НР наблюдались более часто в исследованиях с комбинированным приемом метформина и ситаглиптина с другими гипогликемическими препаратами, нежели в исследованиях монотерапии ситаглиптином и метформином. Они включали гипогликемию (частота: очень часто в комбинации с производным сульфонилмочевины и инсулином), запор (часто при применении в сочетании с производным сульфонилмочевины), периферический отек (часто при применении в сочетании с пиоглитазоном), головная боль и сухость во рту (нечасто при комбинации с инсулином).

Ситаглиптин

В исследованиях монотерапии ситаглиптином в дозе 100 мг 1 р/сут в сравнении с плацебо сообщалось о таких НР, как головная боль, гипогликемия, запор и головокружение.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 06.03.2023 № 4270
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Сообщалось о НР, зарегистрированных в этой группе пациентов, независимо от наличия причинно-следственной связи с лекарственным препаратом, таких как инфекция верхних дыхательных путей и назофарингит, наблюдавшихся в не менее 5% случаев. Кроме того, сообщалось об остеоартрите и боли в конечности с частотой «нечасто» (на >0,5% выше среди принимавших ситаглиптин, чем в контрольной группе).

Метформин

В клинических и пострегистрационных исследованиях метформина очень часто сообщалось о симптомах со стороны ЖКТ, таких как тошнота, рвота, диарея, боль в животе и потеря аппетита, чаще всего возникающих в начале терапии и в большинстве случаев спонтанно разрешающихся. Дополнительные НР, связанные с метформином, включают металлический привкус во рту (часто); лактоацидоз, нарушения функции печени, гепатит, крапивница, эритема и зуд (очень редко). Уменьшение абсорбции витамина B_{12}, связанное с длительным применением метформина, в свою очередь в очень редких случаях может приводить к клинически значимому дефициту витамина B_{12} (например, к мегалобластной анемии).

Исследование по оценке сердечно-сосудистой безопасности ситаглиптина (TECOS)

В исследование по оценке сердечно-сосудистой безопасности ситаглиптина (TECOS) было включено 7332 пациента, которые принимали ситаглиптин 100 мг 1 р/сут (или 50 мг 1 р/сут, если исходный показатель рСКФ был ≥30 и <50 мл/мин/1,73 м^2), и 7339 пациентов, принимавших плацебо, в общей популяции пациентов, которым было назначено лечение (“intention-to-treat”). Исследуемый препарат (ситаглиптин или плацебо) добавлялся к стандартной терапии согласно существующим национальным стандартам по выбору целевого уровня HbA_{1C} и контролю сердечно-сосудистых факторов риска. Общая частота возникновения серьезных НР у пациентов, принимавших ситаглиптин, была такой же, как у пациентов, принимавших плацебо.

В популяции пациентов, которым было назначено лечение (“intention-to-treat”), среди тех, кто исходно получал инсулинотерапию и/или препараты сульфонилмочевины, частота возникновения эпизодов тяжелой гипогликемии составила 2,7% у пациентов, принимавших ситаглиптин, и 2,5% у пациентов, принимавших плацебо. Среди пациентов, исходно не получавших инсулин и/или препараты сульфонилмочевины, частота возникновения эпизодов тяжелой гипогликемии составила 1,0% у пациентов, принимавших ситаглиптин, и 0,7% у пациентов, принимавших плацебо. Частота возникновения подтвержденных экспертизой случаев панкреатита составила 0,3% у пациентов, принимавших ситаглиптин, и 0,2% у пациентов, принимавших плацебо.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 06.03.2023 № 4270
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Российская Федерация
Адрес: 109074, Москва, Славянская площадь, д.4, стр. 1.
Уполномоченный орган (уполномоченная организация) в Российской Федерации:
Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)
Телефон: +7 (495) 698-45-38, +7 (499) 578-02-30
Электронная почта: info@roszdravnadzor.ru
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.roszdravnadzor.ru

4.9. Передозировка.

Симптомы

Во время клинических исследований у здоровых добровольцев однократный прием ситаглиптина в дозе до 800 мг в целом хорошо переносился. Минимальные изменения интервала QT, не считающиеся клинически значимыми, отмечались в одном из исследований ситаглиптина в суточной дозе 800 мг. Доза свыше 800 мг в сутки у людей не изучалась.

В клинических исследованиях многократного приема препарата (I фазы) каких-либо связанных с лечением ситаглиптином НР при приеме препарата в суточной дозе до 400 мг на протяжении 28 дней не отмечали.

Большая передозировка метформина может привести к лактоацидозу, который является неотложной ситуацией и требует экстренной госпитализации в стационар. Развитие лактоацидоза наблюдалось примерно в 32% всех случаев передозировки метформина (см. раздел 4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении. Лактоацидоз).

Лечение

В случае передозировки целесообразно проведение стандартных вспомогательных мероприятий (удаление еще невсосавшегося препарата из ЖКТ, мониторирование показателей жизнедеятельности, включая ЭКГ), а также назначение симптоматической терапии при необходимости.

Ситаглиптин умеренно диализируется: по данным клинических исследований в течение 3–4 часового сеанса диализа выводилось только 13,5% дозы. В случае клинической необходимости назначают пролонгированный гемодиализ. Данных об эффективности перитонеального диализа ситаглиптина нет.

Самый эффективный метод удаления лактата и метформина - гемодиализ.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства.

Фармакотерапевтическая группа

Гипогликемическое средство для перорального применения комбинированное (бигуанид + дипептидилпептидазы-4-ингибитор)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 06.03.2023 № 4270
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Код АТХ: A10BD07

Препарат Янумет представляет собой комбинацию двух гипогликемических препаратов со взаимодополняющим (комплементарным) механизмом действия, предназначенную для улучшения контроля гликемии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2): ситаглиптина- ингибитора фермента дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) и метформина- представителя класса бигуанидов.

Ситаглиптин

Механизм действия

Ситаглиптин является активным при пероральном приеме, высокоселективным ингибитором ДПП-4, предназначенным для лечения СД2. Фармакологическое действие класса препаратов-ингибиторов ДПП-4 обусловлено активацией инкретинов. Ингибируя ДПП-4, ситаглиптин повышает концентрацию двух известных активных гормонов семейства инкретинов: глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП). Инкретины являются частью внутренней физиологической системы регуляции гомеостаза глюкозы. При нормальной или повышенной концентрации глюкозы крови ГПП-1 и ГИП способствуют увеличению синтеза и секреции инсулина бета-клетками поджелудочной железы. ГПП-1 также подавляет секрецию глюкагона альфа-клетками поджелудочной железы, снижая, таким образом, синтез глюкозы в печени. Этот механизм действия отличается от механизма действия производных сульфонилмочевины, которые стимулируют высвобождение инсулина и при низких концентрациях глюкозы крови, что чревато развитием сульфонил-индуцированной гипогликемии не только у пациентов с СД2, но и у здоровых людей. Будучи высокоселективным и эффективным ингибитором фермента ДПП-4, ситаглиптин в терапевтических концентрациях не подавляет активности родственных ферментов ДПП-8 или ДПП-9. Ситаглиптин отличается по химической структуре и фармакологическому действию от аналогов ГПП-1, инсулина, производных сульфонилмочевины или меглитинидов, бигуанидов, агонистов гамма-рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (PPARγ), ингибиторов альфа-гликозидазы и аналогов амилина.

Метформин

Механизм действия

Метформин является гипогликемическим препаратом, повышающим толерантность к глюкозе у пациентов с СД2, снижая базальную и постпрандиальную концентрацию глюкозы в крови. Его фармакологические механизмы действия отличаются от механизмов действия пероральных гипогликемических препаратов других классов. Метформин снижает синтез глюкозы в печени и всасывание глюкозы в кишечнике и повышает чувствительность к инсулину путем усиления периферического захвата и утилизации глюкозы. В отличие от производных сульфонилмочевины метформин не вызывает гипогликемии ни у пациентов с СД2, ни у здоровых людей (за исключением некоторых обстоятельств, см. раздел 4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении) и не вызывает гиперинсулинемии. Во время приема метформином секреция инсулина не

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 06.03.2023 № 4270
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

изменяется, при этом концентрация инсулина натощак и суточное значение плазменной концентрации инсулина могут снизиться.

Пероральный прием одной дозы ситаглиптина пациентами с СД2 приводит к подавлению активности фермента ДПП-4 на 24 ч, что сопровождается 2-3-кратным увеличением концентрации циркулирующих активных ГПП-1 и ГИП, увеличением плазменной концентрации инсулина и С-пептида, снижением концентрации глюкагона и плазменной концентрации глюкозы натощак, а также уменьшением амплитуды колебаний гликемии после глюкозной или пищевой нагрузки.

Прием ситаглиптина в суточной дозе 100 мг в течение 4–6 месяцев значительно улучшал функцию бета-клеток поджелудочной железы у пациентов с СД2, о чем свидетельствовали соответствующие изменения таких маркеров, как HOMA-β (оценка гомеостаза в модели-β), соотношение проинсулин/инсулин, оценка реакции бета-клеток поджелудочной железы по данным панели повторных тестов на толерантность к пище. По данным клинических исследований II и III фазы эффективность гликемического контроля ситаглиптина в режиме 50 мг 2 раза в сутки (р/сут) была сопоставимой с эффективностью режима 100 мг один р/сут.

Клиническая эффективность и безопасность

В рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом с двойной имитацией 4-периодном перекрестном исследовании у здоровых добровольцев изучали влияние ситаглиптина в комбинации с метформином, либо только ситаглиптина, либо только метформина, либо плацебо на изменение плазменных концентраций активного и общего ГПП-1 и глюкозы после приема пищи. Средневзвешенные значения концентрации активного ГПП-1 через 4 ч после приема пищи увеличивались примерно в 2 раза после приема только ситаглиптина или только метформина в сравнении с плацебо. Сочетанный прием ситаглиптина и метформина обеспечивал суммирование эффекта с 4-кратным увеличением концентрации активного ГПП-1 по сравнению с динамикой в группе плацебо. Прием только ситаглиптина сопровождался увеличением концентрации только активного ГПП-1 вследствие ингибирования фермента ДПП-4, в то время как прием только метформина сопровождался симметричным увеличением концентрации общего и активного ГПП-1. Полученные данные отражают различные механизмы, лежащие в основе увеличения концентрации активного ГПП-1 после приема этих двух препаратов. Результаты исследования также продемонстрировали, что именно ситаглиптин, а не метформин, обеспечивает прирост концентрации активного ГПП-1.

В исследованиях у здоровых добровольцев прием ситаглиптина не сопровождался снижением концентрации глюкозы и не вызывал гипогликемии, что подтверждает глюкозозависимый характер инсулинотропного действия, и подавления синтеза глюкагона.

Исследование по оценке сердечно-сосудистой безопасности ситаглиптина (TECOS)

В исследовании по оценке сердечно-сосудистой безопасности ситаглиптина (TECOS) пациенты принимали препарат ситаглиптин 100 мг в день (или 50 мг в день, если исходный показатель расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) был ≥30 и <50 мл/мин/1,73 м^2) или плацебо, которые добавлялись к стандартной терапии согласно

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 06.03.2023 № 4270
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

существующим национальным стандартам по определению целевых уровней HbA_{1C} и контролю сердечно-сосудистых факторов риска. По завершении среднего периода наблюдения, составлявшего 3 года, у пациентов с СД2 прием препарата ситаглиптин в дополнение к стандартному лечению не увеличил риск серьезных НР со стороны сердечно-сосудистой системы (соотношение рисков 0,98; 95% доверительный интервал, 0,89–1,08; p<0,001 для доказательства отсутствия превосходства) или риск госпитализации по причине сердечной недостаточности (соотношение рисков 1,00; 95% доверительный интервал 0,83–1,20; p=0,98 для различия частоты рисков), по сравнению со стандартным лечением без дополнительного приема препарата ситаглиптин.

5.2. Фармакокинетические свойства.

Ситаглиптин

Всасывание

Абсолютная биодоступность ситаглиптина составляет примерно 87%. Прием ситаглиптина одновременно с жирной пищей не оказывает влияния на фармакокинетику препарата.

Распределение

Средний объем распределения в равновесном состоянии после однократного в/в введения 100 мг ситаглиптина у здоровых добровольцев составляет примерно 198 л. Фракция обратимо связывающегося с белками плазмы ситаглиптина относительно невелика (38%).

Метаболизм

Приблизительно 79% ситаглиптина выводится в неизмененном виде почками, метаболическая трансформация препарата минимальна.

После введения ^{14}C-меченного ситаглиптина внутрь примерно 16% введенной радиоактивности экскретировалось в виде метаболитов ситаглиптина. Были выявлены следовые концентрации 6 метаболитов ситаглиптина, не вносящие какого-либо вклада в плазменную ДПП-4-ингибирующую активность ситаглиптина. В исследованиях *in vitro* изоферменты системы цитохрома CYP3A4 и CYP2C8 определены в качестве основных ферментов, участвующих в ограниченном метаболизме ситаглиптина.

Выведение

После приема ^{14}C-меченного ситаглиптина внутрь здоровыми добровольцами практически вся введенная радиоактивность была выведена из организма в течение недели, в том числе 13% – через кишечник и 87% – почками. Средний период полувыведения ($T_{1/2}$) ситаглиптина при пероральном приеме 100 мг составляет примерно 12,4 ч, почечный клиренс – примерно 350 мл/мин.

Выведение ситаглиптина осуществляется преимущественно путем почечной экскреции по механизму активной канальцевой секреции. Ситаглиптин является субстратом транспортера органических анионов человека третьего типа (hOAT-3), участвующего в процессе элиминации ситаглиптина почками. Клиническая значимость участия hOAT-3 в транспорте ситаглиптина не установлена. Возможно участие Р-гликопротеина в почечной

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 06.03.2023 № 4270
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

элиминации ситаглиптина (в качестве субстрата), однако ингибитор Р-гликопротеина циклоспорин не уменьшает почечный клиренс ситаглиптина.

Данные исследований *in vitro* показали, что ситаглиптин не является ингибитором изоферментов системы цитохрома Р450 (CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 и CYP2D6).

Метформин

Всасывание

После приема внутрь метформин абсорбируется из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) достаточно полно. Абсолютная биодоступность метформина у здоровых добровольцев составляет 50-60%. Время достижения максимальной концентрации в плазме крови ($ТС_{max}$) после перорального приема составляет 2,5 часа. После приема внутрь 20-30% неабсорбированной фракции метформина выводится через кишечник. Процесс всасывания метформина характеризуется насыщаемостью. Предполагается, что фармакокинетика его всасывания нелинейна. При применении в рекомендуемых дозах равновесная концентрация метформина в плазме крови достигается в течение 24-48 ч и, как правило, не превышает 1 мкг/мл. При одновременном приеме пищи абсорбция метформина снижается и задерживается.

Распределение

Метформин быстро распределяется в ткани, связывание метформина с белками плазмы незначительно. Метформин распределяется в эритроцитах. Вероятно, эритроциты представляют собой вторичный компартмент распределения метформина. Среднее значение $С_{max}$ метформина в цельной крови ниже, чем $С_{max}$ в плазме и достигается через такое же время. Средний объем распределения (Vd) колеблется в диапазоне 63-276 л.

Метаболизм

Метаболиты метформина у человека не идентифицированы.

Выведение

Метформин выводится почками в неизменном виде. Почечный клиренс метформина составляет >400 мл/мин, что указывает на выведение метформина за счет клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. После перорального приема период полувыведения ($Т_{1/2}$) составляет 6,5 ч. При нарушении функции почек клиренс метформина снижается пропорционально клиренсу креатинина, увеличивая $Т_{1/2}$, что может приводить к увеличению концентрации метформина в плазме крови.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Пациенты с сахарным диабетом 2 типа

Ситаглиптин

Фармакокинетика ситаглиптина у пациентов с СД2 в целом сходна с фармакокинетикой у здоровых добровольцев.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 06.03.2023 № 4270
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Метформин

При сохранной функции почек фармакокинетические параметры после однократного и повторных приемов метформина у пациентов с СД2 и здоровых добровольцев одинаковы, кумуляции метформина при приеме терапевтических доз не происходит.

Пациенты с нарушением функции почек

Ситаглиптин

У пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ) от 30 до <45 мл/мин/1,73 м^2 отмечали примерно 2-кратное увеличение плазменной AUC ситаглиптина, а у пациентов с тяжелой и терминальной стадией (на гемодиализе) увеличение значения AUC было 4-кратным по сравнению с контрольными значениями у добровольцев с нормальной функцией почек.

Метформин

У пациентов со сниженной почечной функцией период полувыведения препарата удлиняется, а почечный клиренс снижается (см. разделы 4.3. Противопоказания и 4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении).

Пациенты с нарушением функции печени

Ситаглиптин

У пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести (7–9 баллов по шкале Чайлд–Пью) средние значения AUC и C_{max} ситаглиптина после однократного приема 100 мг увеличиваются примерно на 21% и 13% соответственно по сравнению со здоровыми добровольцами. Подобная разница не является клинически значимой.

Нет клинических данных о применении ситаглиптина у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени тяжести (более 9 баллов по шкале Чайлд–Пью). Однако, учитывая преимущественно почечный путь выведения препарата, значимые изменения фармакокинетики ситаглиптина у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени тяжести не прогнозируются.

Метформин

Исследования фармакокинетических параметров метформина у пациентов с печеночной недостаточностью не проводились.

Пол

Ситаглиптин

По данным анализа фармакокинетических данных клинических исследований I и II фазы половая принадлежность не оказывала клинически значимого влияния на фармакокинетические параметры ситаглиптина.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 06.03.2023 № 4270
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Метформин

Фармакокинетические параметры метформина не отличались существенно у здоровых добровольцев и пациентов с СД2 исходя из половой принадлежности. По данным контролируемых клинических исследований гипогликемические эффекты метформина у мужчин и женщин были аналогичными.

Пожилые пациенты

Ситаглиптин

По данным популяционного фармакокинетического анализа данных клинических исследований I и II фазы возраст пациентов не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетические параметры ситаглиптина. Концентрация ситаглиптина у пожилых пациентов (65–80 лет) была примерно на 19% выше, чем у более молодых пациентов.

Метформин

Ограниченные данные из контролируемых фармакокинетических исследований метформина у здоровых пожилых добровольцев позволяют заключить, что общий плазменный клиренс препарата у них снижается, период полувыведения удлиняется, а значение C_{max} увеличивается по сравнению с молодыми здоровыми добровольцами. Эти данные означают, что возрастные изменения фармакокинетики препарата обусловлены снижением выделительной функции почек.

Дети и подростки до 18 лет

Ситаглиптин

Фармакокинетика ситаглиптина (однократная доза 50 мг, 100 мг или 200 мг) была исследована у детей (в возрасте от 10 до 17 лет) с сахарным диабетом 2 типа. В этой популяции скорректированная по дозе AUC ситаглиптина в плазме была примерно на 18% ниже по сравнению со взрослыми пациентами с сахарным диабетом 2 типа при приеме дозы 100 мг. Это не считается клинически значимым различием, основанным на плоском соотношении ФК/ФД между дозами 50 мг и 100 мг у взрослых.

Исследований с применением ситаглиптина у детей младше 10 лет не проводилось.

Расовая принадлежность

Ситаглиптин

По данным анализа фармакокинетических данных клинических исследований I и II фазы расовая принадлежность не оказывала клинически значимого влияния на фармакокинетические параметры ситаглиптина, в том числе у представителей европеоидной и монголоидной рас, представителей латиноамериканских стран и других этнических и расовых групп.

Метформин

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 06.03.2023 № 4270
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Исследований по потенциальному влиянию расовой принадлежности на фармакокинетические параметры метформина не проводили. По данным контролируемых исследований метформина у пациентов с СД2 гипогликемическое действие препарата было сравнимым у представителей европеоидной, негроидной рас и латиноамериканских стран.

Индекс массы тела (ИМТ)

Ситаглиптин

По данным сложного и популяционного анализа фармакокинетических параметров из клинических исследований I и II фазы ИМТ не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетические параметры ситаглиптина.

5.3. Данные доклинической безопасности.

Исследования препарата Янумет на животных не проводились.

В исследованиях, проводимых в течение 16 недель, в которых собаки получали либо только метформин, либо комбинацию метформина и ситаглиптина, добавочной токсичности при применении комбинации выявлено не было. Уровень, не вызывающий видимых отрицательных эффектов (УНВОЭ), в этих исследованиях наблюдался при степени воздействия ситаглиптина, примерно 6-кратно превышающей степень воздействия у человека, и метформина при приблизительно в 2,5 раза превышающей степень воздействия у человека.

Результатами исследований, проведенных с применением ситаглиптина или метформина по отдельности являются следующие данные.

Ситаглиптин

Токсическое воздействие на почки и печень наблюдалось у грызунов при системном воздействии, в 58 раз превышающем уровень воздействия на человека, в то же время было обнаружено, что при уровне в 19 раз превышающем уровень воздействия на человека токсический эффект отсутствовал. По данным исследования на крысах, проводимого в течение 14-недель, аномалии резцов зубов наблюдались у крыс при уровнях воздействия, в 67 раз превышающих уровень клинического воздействия; уровень отсутствия эффекта для этого показателя был 58-кратным. Значение этих данных для людей неизвестно. При уровне воздействия, приблизительно в 23 раза превышающем уровень клинического воздействия, у собак наблюдались транзиторные физические признаки, связанные с применением препаратов, некоторые из которых свидетельствуют о токсическом воздействии на нервную систему, такие как дыхание открытым ртом, слюнотечение, белые пенистые рвотные массы, атаксия, дрожь, сниженная активность, и/или сгорбленная поза. Кроме того, гистологически наблюдалась очень легкая или легкая дегенерация скелетной мускулатуры

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 06.03.2023 № 4270
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

при дозах, приводящих к уровням системного воздействия, приблизительно в 23 раза превышающим уровни воздействия у людей. Уровень отсутствия эффекта для этих показателей наблюдался при 6-кратном увеличении уровня клинического воздействия.

В доклинических исследованиях не было продемонстрировано генотоксическое действие ситаглиптина. Ситаглиптин не оказывал канцерогенное действие у мышей. Увеличение частоты возникновения аденомы и карциномы печени у крыс наблюдалось при уровнях системного воздействия, в 58 раз превышающих уровень воздействия у людей. Поскольку было показано, что гепатотоксичность коррелирует с индукцией неопластических процессов в печени у крыс, повышенная частота опухолей печени у крыс, вероятно, была вторичной по отношению к хроническому токсическому воздействию на печень при такой высокой дозе. Из-за высокого резерва безопасности (уровень отсутствия эффекта при 19-кратном увеличении степени воздействия) эти неопластические изменения не считаются актуальными для ситуации у людей.

У самцов и самок крыс, получавших ситаглиптин до и во время спаривания, не наблюдалось связанного с лечением воздействия на фертильность.

В исследовании пре/постнатального развития, проведенном у крыс, нежелательных эффектов ситаглиптина выявлено не было.

Исследования токсического воздействия на репродуктивную функцию показали небольшое связанное с лечением повышение частоты возникновения пороков развития ребер плода (отсутствие, недоразвитые и изогнутые ребра) у потомства крыс при уровнях системного воздействия, более чем в 29 раз превышающих уровни воздействия на человека. Токсическое воздействие на материнский организм наблюдалось у кроликов при превышении воздействия более чем 29 раз по сравнению с уровнем воздействия на человека. Из-за высокого резерва безопасности эти результаты не предполагают значимого риска для репродукции человека. Ситаглиптин в значительном количестве выделяется в молоко лактирующих крыс (соотношение молоко/плазма: 4:1).

Метформин

На основании общепринятых фармакологических исследований безопасности, токсичности при многократном введении, генотоксичности, канцерогенного потенциала, токсического воздействия на репродуктивную функцию, доклинические данные исследования метформина не выявляют особых рисков для людей.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ.

Ядро таблетки:

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 06.03.2023 № 4270
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

целлюлоза микрокристаллическая,

повидон,

натрия стеарилфумарат,

натрия лаурилсульфат.

Оболочка таблетки:

поливиниловый спирт,

титана диоксид (Е 171),

макрогол 3350 (полиэтиленгликоль),

тальк,

краситель железа оксид черный (Е 172),

краситель железа оксид красный (Е 172).

6.2. Несовместимость.

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения).

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг + 500 мг:

3 года.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг + 850 мг и 50 мг + 1000 мг:

2 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении.

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки.

По 14 таблеток в блистер из пленки ПВХ/ПЭ/ПВДХ и алюминиевой фольги.

По 1, 2, 4, 6 или 7 блистеров вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом.

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Нидерланды

Мерк Шарп и Доум Б.В.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 06.03.2023 № 4270
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, the Netherlands

тел.: 31(0)23-5153153

факс: 31(0)23-5148000

адрес электронной почты: info@msd.nl

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения.

Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия

ООО «МСД Фармасьютикалс»

ул. Тимура Фрунзе, д. 11, стр. 1.

г. Москва, Россия 119021

тел.: (495) 916-71-00

факс: (495) 916-70-94

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Янумет доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» http://www.eurasiancommission.org/