ЛП-N=(001109)-(РГ-RU) от 07.11.2022

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.11.2022 № 25732
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Янувия, 25 мг, таблетки покрытые пленочной оболочкой

Янувия, 50 мг, таблетки покрытые пленочной оболочкой

Янувия, 100 мг, таблетки покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: ситаглиптина фосфата моногидрат

Янувия, 25 мг, таблетки покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит ситаглиптина фосфата 32.13 мг (эквивалентно 25 мг ситаглиптина);

Янувия, 50 мг, таблетки покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит ситаглиптина фосфата 64,25 мг (эквивалентно 50 мг ситаглиптина);

Янувия, 100 мг, таблетки покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит ситаглиптина фосфата 127,5 мг (эквивалентно 100 мг ситаглиптина);

Данный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на одну таблетку, то есть практически не содержит натрий.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки покрытые пленочной оболочкой

Янувия, 25 мг, таблетки покрытые пленочной оболочкой

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

Янувия, 50 мг, таблетки покрытые пленочной оболочкой

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

Янувия, 100 мг, таблетки покрытые пленочной оболочкой

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.11.2022 № 25732
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. 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 в комбинации с метформином показан пациентам с сахарным диабетом 2 типа для улучшения гликемического контроля в качестве стартовой терапии или когда диета и физическая нагрузка в сочетании с монотерапией одним из перечисленных препаратов не приводят к адекватному гликемическому контролю.

Комбинирование с производными сульфонилмочевины

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

Комбинирование с агонистами PPAR-γ

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

Комбинирование с метформином и производными сульфонилмочевины

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

Комбинирование с метформином и агонистами PPAR-γ

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

Комбинирование с инсулином

Препарат Янувия показан пациентам с сахарным диабетом 2 типа в качестве дополнения к инсулину (с или без метформина) в тех случаях, когда диета, физические нагрузки и стабильная доза инсулина не приводят к адекватному гликемическому контролю.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.11.2022 № 25732
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Рекомендуемая доза препарата Янувия составляет 100 мг 1 раз в сутки внутрь в качестве монотерапии, или в комбинации с метформином, или производными сульфонилмочевины, или агонистами PPAR γ (тиазолидиндионами), или инсулином (с или без метформина), либо в комбинации с метформином и производным сульфонилмочевины, или метформином и агонистами PPAR γ.

Режим дозирования метформина, производных сульфонилмочевины и агонистов PPAR-γ должен подбираться исходя из рекомендованных доз для этих лекарственных средств.

При комбинировании препарата Янувия с производными сульфонилмочевины или с инсулином традиционно рекомендуемую дозу производного сульфонилмочевины или инсулина целесообразно уменьшить для снижения риска развития сульфон-индуцированной или инсулин-индуцированной гипогликемии (см. раздел 4.4 «Гипогликемия»).

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

Недопустим приём двойной дозы препарата Янувия в один и тот же день.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

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

Пациентам с нарушением функции почек легкой степени тяжести (расчетная скорость клубочковой фильтрации (eGFR) от ≥60 мл/мин/1,73 м^2 до <90 мл/мин/1,73 м^2) коррекции дозы препарата Янувия не требуется.

Для пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести (eGFR от ≥45 мл/мин/1,73 м^2 до <60 мл/мин/1,73 м^2) коррекции дозы препарата Янувия не требуется.

Для пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести (eGFR от ≥30 мл/мин/1,73 м^2 до <45 мл/мин/1,73 м^2) доза препарата Янувия составляет 50 мг 1 раз в сутки.

Для пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени тяжести (eGFR от ≥15 мл/мин/1,73 м^2 до <30 мл/мин/1,73 м^2) или с терминальной стадией ХБП (eGFR <15 мл/мин/1,73 м^2), нуждающихся в гемодиализе или перитонеальном диализе, доза

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.11.2022 № 25732
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

препарата Янувия составляет 25 мг 1 раз в сутки. Препарат Янувия может применяться вне зависимости от расписания процедуры диализа.

Пациенты с нарушением функции печени

Не требуется коррекции дозы препарата Янувия у пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести. Препарат не исследовался у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени тяжести.

Пациенты пожилого возраста

Не требуется коррекции дозы препарата Янувия у пациентов пожилого возраста.

Дети и подростки в возрасте до 18 лет

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

Способ применения

Принимают внутрь независимо от приёма пищи.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к ситаглиптину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- беременность, период грудного вскармливания;
- сахарный диабет 1 типа;
- диабетический кетоацидоз;
- детский 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

Нарушение функции почек

Основной путь выведения ситаглиптина из организма – почечная экскреция. Для достижения таких же плазменных концентраций, как и у пациентов с нормальной функцией почек, пациентам с eGFR <45 мл/мин/1,73 м2, а также пациентам с терминальной стадией ХБП, требующей гемодиализа или перитонеального диализа, требуется проводить коррекцию (снижение) дозы препарата Янувия (см. раздел 4.2 «Пациенты с нарушением функции почек»).

Панкреатит

Были получены сообщения о развитии острого панкреатита, включая геморрагический или некротический с летальным и без летального исхода, у пациентов, принимающих ситаглиптин (см. раздел 4.8). Пациенты должны быть проинформированы о характерных

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.11.2022 № 25732
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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.

Гипогликемия

По данным клинических исследований препарата Янувия частота возникновения гипогликемии при монотерапии и комбинированной терапии с препаратами, не вызывающими гипогликемию (метформин, пиоглитазон), была сопоставима с частотой развития гипогликемии в группе плацебо. Как и в случае приема других гипогликемических препаратов совместно с сульфонилмочевиной или инсулином, частота возникновения гипогликемии при применении ситаглиптина в комбинации с инсулином или производными сульфонилмочевины была выше, чем при приеме плацебо (см. раздел 4.8). С целью снижения риска развития инсулин– или сульфон-индуцированной гипогликемии дозу инсулина или производного сульфонилмочевины следует уменьшить (см. раздел 4.2).

Реакции гиперчувствительности

В ходе пострегистрационного мониторинга применения препарата Янувия были выявлены серьезные реакции гиперчувствительности. Данные реакции включали анафилаксию, ангионевротический отек, эксфолиативные кожные заболевания, включая синдром Стивенса–Джонсона. Поскольку эти данные были получены добровольно от популяции неопределенного размера, частоту и причинно-следственную связь данных реакций с терапией определить невозможно. Данные реакции возникали в течение первых 3 месяцев после начала лечения препаратом Янувия, некоторые наблюдались после приема первой дозы препарата. Если подозревается развитие реакции гиперчувствительности, необходимо прекратить прием препарата Янувия, оценить другие возможные причины развития нежелательного явления и назначить другую медикаментозную терапию для лечения сахарного диабета (см. раздел 4.3 и раздел 4.8).

Применение у лиц пожилого возраста

В клинических исследованиях эффективность и безопасность препарата Янувия у пациентов пожилого возраста (≥65 лет, 409 пациентов) были сравнимы с этими показателями у пациентов моложе 65 лет. Коррекции дозы в зависимости от возраста не требуется. Пациенты пожилого возраста чаще склонны к развитию нарушения функции почек. Соответственно, как и в других возрастных группах, необходима коррекция дозы у пациентов с выраженным нарушением функции почек (см. раздел 4.2).

Буллезный пемфигоид

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.11.2022 № 25732
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

У пациентов, принимавших ДПП-4 ингибиторы, сообщались пострегистрационные случаи возникновения буллезного пемфигоида, требующего госпитализации. В сообщенных случаях пациенты выздоравливали либо от местной, либо от системной иммуносупрессивной терапии и отмены ДПП-4 ингибитора. Пациенты должны быть проинформированы о необходимости сообщать о развитии волдырей или изъязвлений в ходе лечения препаратом Янувия. В случае подозрения на буллезный пемфигоид необходимо прекратить прием препарата Янувия и обратиться к дерматологу для диагностики и назначения соответствующего лечения.

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

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 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.11.2022 № 25732
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

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.

Лактация

Отсутствуют данные о проникновении ситаглиптина в грудное молоко. Следовательно, препарат Янувия не должен назначаться в период грудного вскармливания.

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

Не проводилось исследований по изучению влияния препарата Янувия на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Тем не менее, не ожидается отрицательного влияния препарата Янувия на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности Сообщалось о серьезных нежелательных явлениях, включавших панкреатит и реакции гиперчувствительности. Гипогликемию регистрировали при приеме препарата в сочетании с сульфонилмочевиной (4,7%-13,8%) и инсулином (9,6%) (см. раздел 4.4).

Табличное резюме нежелательных реакций Нежелательные явления перечислены ниже (Таблица 1) по системно-органным классам и частоте. Частоты определены как: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100 - <1/10); нечасто (≥1/1000 - <1/100); редко (≥1/10000 - <1/1000); очень

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.11.2022 № 25732
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

редко (<1/10000) и частота не установлена (нельзя установить на основании доступных данных).

Таблица 1. Частота нежелательных явлений, выявленных в плацебо-контролируемых клинических исследованиях ситаглиптина в монотерапии и при пострегистрационном наблюдении.

Нежелательное явление	**Частота нежелательного явления**
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
тромбоцитопения	Редко
Нарушения со стороны иммунной системы	
реакции гиперчувствительности, в том числе анафилаксия [*,†]	Частота не установлена
Нарушения метаболизма и питания	
гипогликемия [†]	Часто
Нарушения со стороны нервной системы	
головная боль	Часто
головокружение	Нечасто
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
интерстициальное заболевание легких [*]	Частота не установлена
Желудочно-кишечные нарушения	
запор	Нечасто
рвота [*]	Частота не установлена
острый панкреатит [*,†,‡]	Частота не установлена
фатальный и нефатальный геморрагический и некротический панкреатит [*,†]	Частота не установлена
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 мышечной, скелетной и соединительной ткани	
артралгия [*]	Частота не установлена
миалгия [*]	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 явления были выявлены в ходе пострегистрационного наблюдения.
[†] См. раздел «Особые указания».
[‡] См. информацию по *Исследованию сердечно-сосудистой безопасности TECOS* ниже.

Описание отдельных нежелательных явлений

Помимо связанных с препаратом нежелательных явлений, описанных выше, нежелательные явления регистрировали независимо от наличия связи с препаратом, если

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.11.2022 № 25732
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

они развивались как минимум у 5% и более пациентов, получавших ситаглиптин, в том числе инфекции верхних дыхательных путей и назофарингит. Нежелательными явлениями, подлежавшими регистрации дополнительно, вне зависимости от наличия связи с препаратом, были реакции, которые чаще развивались у пациентов, получавших ситаглиптин (частота не достигала уровня 5%, но была более чем на 0,5% выше в группах ситаглиптина по сравнению с контрольной группой); они включали остеоартроз и боль в конечностях.

Некоторые нежелательные явления регистрировались чаще в исследованиях с комбинированным применением ситаглиптина и других гипогликемических препаратов, нежели в исследованиях монотерапии ситаглиптином. Они включали гипогликемию. (частота: очень часто в комбинации с производными сульфонилмочевины и метформином), грипп (часто на фоне приема инсулина (с метформином и без него)), тошнота и рвота (часто в комбинации с метформином), вздутие живота (часто при применении вместе с метформином или пиоглитазоном), запор (часто при применении в сочетании с производными сульфонилмочевины и метформином), периферические отеки (часто при применении в сочетании с пиоглитазоном или комбинацией пиоглитазона и метформина), сонливость и диарея (нечасто при комбинации с метформином), и сухость во рту (нечасто при комбинации с инсулином (с метформином и без него)).

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 в день (или 50 мг в день, если исходный показатель расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) 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 нежелательных явлений 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 производные 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 производные сульфонилмочевины, частота возникновения эпизодов тяжелой гипогликемии составила 1,0% у пациентов, принимавших ситаглиптин,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.11.2022 № 25732
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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.

Сообщения 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.

Российская Федерация Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Уполномоченная организация: Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 (499) 578 06 70, +7 (499) 578 02 20

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: http://www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка.

Во время клинических исследований на здоровых добровольцах разовая доза 800 мг препарата Янувия в целом хорошо переносилась. Минимальные изменения интервала QT, 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 нежелательных 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.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.11.2022 № 25732
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа**:** гипогликемическое средство – дипептидилпептидазы 4 ингибитор.

Код АТХ: A10BH01

Препарат Янувия (ситаглиптин) является активным при пероральном приеме, высокоселективным 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 глюкозозависимого 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 глюкозозависимый выброс инсулина

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.11.2022 № 25732
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 HbA1C 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.

Влияние на артериальное давление

В рандомизированном плацебо-контролируемом перекрестном исследовании с участием пациентов с артериальной гипертензией сочетанный прием гипотензивных препаратов (одного или более из списка: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина II, блокаторы кальциевых каналов, бета адреноблокаторы, диуретики) с препаратом Янувия в целом хорошо переносился пациентами. У этой категории пациентов препарат Янувия продемонстрировал незначительное гипотензивное действие: в суточной дозе 100 мг ситаглиптин снижал среднесуточное амбулаторное значение систолического артериального давления (АД) на 2 мм ртутного столба по сравнению с группой плацебо. У пациентов с нормальным АД не наблюдали гипотензивного эффекта.

Влияние на электрофизиологию сердца

В рандомизированном плацебо-контролируемом перекрестном исследовании у здоровых добровольцев препарат Янувия принимался однократно в дозе 100 мг или 800 мг (8 кратное превышение рекомендуемой дозы), либо плацебо. После приема рекомендуемой терапевтической дозы 100 мг, какого либо влияния препарата на продолжительность интервала QT как в момент его максимальной плазменной концентрации, так и в других точках проверки на протяжении всего исследования не наблюдали. После приема 800 мг максимальное увеличение скорректированного по плацебо среднего изменения длительности интервала QT по сравнению с исходным значением через 3 ч после приема препарата составило 8,0 мсек. Подобное незначительное увеличение было оценено как клинически незначимое. После приема дозы 800 мг значение максимальной плазменной концентрации ситаглиптина примерно в 11 раз превышало соответствующее значение после приема терапевтической дозы 100 мг.

Исследование по оценке сердечно-сосудистой безопасности ситаглиптина (TECOS)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.11.2022 № 25732
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

В исследовании по оценке сердечно-сосудистой безопасности ситаглиптина (TECOS) пациенты принимали препарат Янувия 100 мг в день (или 50 мг в день, если исходный показатель расчетной скорости клубочковой фильтрации (eGFR) был ≥30 и <50 мл/мин/1,73 м^2) или плацебо, которые добавлялись к стандартной терапии согласно существующим национальным стандартам по определению целевых уровней HbA1C и контролю сердечно-сосудистых факторов риска. По завершении среднего периода наблюдения, составившего 3 года, у пациентов с сахарным диабетом 2 типа прием препарата Янувия в дополнение к стандартному лечению не увеличил риск серьезных нежелательных явлений 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 Янувия.

5.2. Фармакокинетические свойства

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 мкмоль/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%.

Биотрансформация

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.11.2022 № 25732
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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.

Элиминация

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 нарушением функции почек

Открытое исследование препарата Янувия в дозе 50 мг в сутки было проведено с целью изучения его фармакокинетики у пациентов с различной степенью тяжести хронического нарушения функции почек в сравнении с контрольной группой здоровых добровольцев. В исследование были включены пациенты с нарушениями функции почек легкой, средней и тяжелой степени тяжести, а также пациенты с терминальной стадией хронической болезни почек (ХБП), нуждающиеся в диализе. Кроме того, влияние нарушения функции почек на фармакокинетику ситаглиптина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и нарушением функции почек легкой, средней или тяжелой степени тяжести (включая пациентов с терминальной стадией ХБП) оценивали с использованием популяционных фармакокинетических анализов.

Увеличение плазменной AUC ситаглиптина приблизительно в 1,2 и 1,6 раз по сравнению с контрольной группой отмечалось у пациентов с нарушением функции почек легкой степени

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.11.2022 № 25732
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

тяжести (eGFR от ≥60 мл/мин/1,73 м^2 до <90 мл/мин/1,73 м^2) и у пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести (eGFR от ≥45 мл/мин/1,73 м^2 до <60 мл/мин/1,73 м^2), соответственно. Поскольку увеличение этой величины не является клинически значимым, корректировка дозы у этих пациентов не требуется. Приблизительно двукратное увеличение плазменной AUC ситаглиптина отмечалось у пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести (eGFR от ≥30 мл/мин/1,73 м^2 до <60 мл/мин/1,73 м^2) и приблизительно четырехкратное у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени тяжести (eGFR <30 мл/мин/1,73 м^2), включая пациентов с терминальной стадией ХБП, нуждающихся в диализе. Ситаглиптин в незначительном количестве удалялся во время процедуры гемодиализа: только 13,5% от введенной дозы было выведено из организма в течение 3–4 часового сеанса диализа, начатого через 4 часа после введения препарата. Таким образом, для достижения терапевтической концентрации ситаглиптина в плазме крови (сходной с таковой у пациентов с нормальной функцией почек) у пациентов с eGFR <45 мл/мин/1,73 м^2 рекомендованы более низкие дозы (см. раздел 4.2).

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести (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, в сравнении с контрольной группой здоровых добровольцев. Таким образом, коррекции дозы препарата при нарушениях функции печени легкой и средней степени тяжести не требуется.

Нет клинических данных о применении ситаглиптина у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени тяжести (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 нарушением функции печени тяжелой степени тяжести.

Пациенты пожилого возраста

Возраст пациентов не оказывал клинически значимого воздействия на фармакокинетические параметры ситаглиптина. По сравнению с молодыми пациентами, у пациентов пожилого возраста (65–80 лет) концентрация ситаглиптина приблизительно на 19% выше. Коррекции дозы препарата в зависимости от возраста не требуется.

Дети и подростки до 18 лет

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%

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.11.2022 № 25732
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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.

5.3. Данные доклинической безопасности

Почечная и печеночная токсичность наблюдалась у грызунов при значениях системной экспозиции, в 58 превышающих уровень экспозиции у человека, при этом максимальная экспозиция, не приводящая к развитию нежелательных эффектов, была в 19 раз выше уровня экспозиции у человека. При экспозиции, в 67 раз превышающей уровень клинической экспозиции, у крыс наблюдались аномалии резцовых зубов; по данным 14-недельного исследования на крысах максимальная экспозиция, не приводящая к развитию нежелательных эффектов, была в 58 раз выше уровня экспозиции у человека. Значимость этих наблюдений для человека неизвестна. При экспозиции, превышающей уровень клинической экспозиции приблизительно в 23 раза, у собак наблюдались связанные с лечением преходящие физические признаки, некоторые из которых указывают на токсическое действие на нервную систему, например дыхание через открытый рот, слюнотечение, рвота пенистыми массами белого цвета, атаксия, дрожь, снижение активности и (или) сгорбленная поза. Кроме того, при дозах, приводящих к системной экспозиции, которая превышает уровень экспозиции у человека приблизительно в 23 раза, гистологически также наблюдалась очень слабая или слабая мышечная дегенерация. Максимальной экспозицией, не приводящей к развитию этого нежелательного эффекта, была экспозиция, в 6 раз превышающая уровень клинической экспозиции.

В доклинических исследованиях ситаглиптин не продемонстрировал генотоксичности. Ситаглиптин не продемонстрировал канцерогенного потенциала у мышей. У крыс повышалась частота случаев аденом и карцином печени при уровнях системной экспозиции, 58-кратно превышающих уровень экспозиции у человека. Поскольку гепатотоксичность коррелировала с возникновением неоплазии печени у крыс, это увеличение частоты опухолей печени у крыс, вероятно, было вторичным к хронической гепатотоксичности при этой высокой дозе. В связи с высоким резервом безопасности (19-кратно при этом уровне, не приводящем к развитию нежелательных эффектов) эти неопластические изменения не расцениваются как имеющие отношение к человеку.

Нежелательное воздействие на репродуктивную функцию не наблюдалось у самцов и самок крыс, которым давали ситаглиптин до и в течение периода спаривания.

В исследовании по изучению пренатального/постнатального развития у крыс ситаглиптин не оказывал нежелательного воздействия.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.11.2022 № 25732
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

В исследованиях по изучению воздействия на репродуктивную функцию было выявлено незначительное связанное с лечением увеличение частоты пороков утробного развития ребер (отсутствие, гипоплазия и волнистость ребер) у потомства крыс при уровнях системной экспозиции, превышающих уровни экспозиции у человека более чем в 29 раз. Токсическое воздействие на материнский организм было выявлено у кроликов при уровнях системной экспозиции, превышающих

уровни экспозиции у человека более чем в 29 раз. В связи с высоким резервом безопасности эти результаты не расцениваются как представляющие риск для человека. Ситаглиптин в значительном количестве проникает в молоко кормящих крыс (соотношение молоко/плазма: 4:1).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Дозировка 25 мг

целлюлоза микрокристаллическая

кальция гидрофосфат неизмельченный

кроскармеллоза натрия

магния стеарат

натрия стеарилфумарат

оболочка таблетки:

Опадрай II розовый, 85F97191

Дозировка 50 мг

целлюлоза микрокристаллическая

кальция гидрофосфат неизмельченный

кроскармеллоза натрия

магния стеарат

натрия стеарилфумарат 6

оболочка таблетки:

Опадрай II светло-бежевый, 85F17498

Дозировка 100 мг

целлюлоза микрокристаллическая

кальция гидрофосфат неизмельченный

кроскармеллоза натрия

магния стеарат

натрия стеарилфумарат

оболочка таблетки:

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.11.2022 № 25732
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Опадрай II бежевый, 85F17438 16,00 мг,

6.2. Несовместимость

Не применимо

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 25 °С

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

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

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

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

В случае производства на АО «АКРИХИН»

Таблетки покрытые пленочной оболочкой 100 мг.

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

По 2 блистера помещают в картонную пачку вместе с инструкцией по применению.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним.

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Нидерланды
Мерк Шарп и Доум Б.В.

Merck Sharp & Dohme B.V.,

Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, the Netherlands

тел: 31 (0)23-5153153

факс: 31 (0)23-5148000

адрес электронный почты: info@msd.nl

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения.

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «МСД Фармасьютикалс»

ул. Тимура Фрунзе, д. 11, стр. 1.

г. Москва, Россия 119021

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.11.2022 № 25732
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

тел.: +7 (495) 916-71-00

факс: +7 (495) 916-70-94

электронная почта: dpoc.russia@merck.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Янувии доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» https://eec.eaeunion.org