

1.3.1	Sitagliptin/Metformin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

PËRMBLEDHJE E KARAKTERISTIKAVE TË PRODUKTIT

1. EMRI I PRODUKTIT MEDICINAL

Maymetsi 50 mg/850 mg film tableta të mbështjellura
Maymetsi 50 mg/1000 mg film tableta të mbështjellura

2. PËRBËRJA CILËSORE DHE SASIORE

Maymetsi 50 mg/850 mg film tableta të mbështjellura

1 film tabletë e mbështjellur përmban 50 mg sitagliptin dhe 850 mg metformin hidroklorur.

Maymetsi 50 mg/1000 mg film tableta të mbështjellura

1 film tabletë e mbështjellur përmban 50 mg sitagliptin dhe 1000 mg metformin hidroklorur.

Për listën e plotë të ekscipientëve, shihni pjesën 6.1.

3. FORMA FARMACEUTIKE

Film tableta të mbështjellura (tableta)

Maymetsi 50 mg/850 mg film tableta të mbështjellura: tableta ngjyrë rozë, ovale, bikonvekse, film tableta të mbështjellura të shënuar me C4 në njërën anë të tabletës (dimensionet përafërsisht: 20 x 11 mm).

Maymetsi 50 mg/1000 mg film tableta të mbështjellura: tableta ngjyrë rozë e mbyllët, ovale, bikonvekse, film tableta të mbështjellura të shënuar me C3 në njërën anë të tabletës (dimensionet përafërsisht: 21 x 11 mm).

4. VEÇORITË KLINIKE

4.1 Indikacionet terapeutike

Për pacientë të rritur me diabet mellitus të tipit 2:

Maymetsi përshkruhet si shtesë e dietës dhe ushtrimeve për të përmirësuar kontrollin glikemik në pacientët nën kontroll joadekuat dhe që marrin dozën maksimale të toleruar vetëm me metforminë, ose në ata që tashmë trajtohen me kombinimin e sitagliptinës dhe metforminës.

Maymetsi përshkruhet në kombinim me sulfonilure (d.m.th., terapi me kombinim të trefishtë) si një shtesë e dietës dhe ushtrimeve në pacientët nën kontroll joadekuat dhe që marrin dozën e tyre maksimale të toleruar të metforminës dhe sulfoniluresë.

Maymetsi përshkruhet si terapi me kombinim të trefishtë me një agonist gama me receptor të aktivizuar nga proliferatori i peroksisomit (PPAR γ) (d.m.th., një tiazolidinedion) si një shtesë e dietës dhe ushtrimeve në pacientët nën kontroll joadekuat dhe që marrin dozën e tyre maksimale të toleruar të metforminës dhe një agonist PPAR γ .

Maymetsi përshkruhet gjithashtu si shtesë e insulinës (d.m.th., terapi me kombinim të trefishtë) si një shtesë e dietës dhe ushtrimeve për të përmirësuar kontrollin e glikemisë në pacientët kur doza stabile vetë me insulinë dhe metforminë nuk siguron kontroll adekuat glikemik.

1.3.1	Sitagliptin/Metformin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

4.2. Dozimi dhe metoda e administrimit

Dozimi

Doza e terapisë antihiperglikemike me Maymetsi duhet të individualizohet në bazë të regjimit aktual të pacientit, efektshmërisë dhe tolerancës, duke mos tejkaluar dozën maksimale të rekomanduar ditore prej 100 mg sitagliptin.

Të rritur me funksion normal të veshkave (GFR ≥ 90 mL/min)

Për pacientët nën kontroll joadekuat dhe që marrin dozën maksimale të toleruar të monoterapisë me metforminë

Për pacientët që nuk kontrollohen në mënyrë adekuate dhe që marrin vetëm metformin, doza e zakonshme fillestare duhet të sigurojë sitagliptin të dozuar në masën 50 mg dy herë në ditë (doza totale ditore 100 mg) plus dozën e metforminës që veç merret.

Për pacientët që kalojnë nga administrimi i njëkohshëm i sitagliptinës dhe metforminës

Për pacientët që kalojnë nga administrimi i njëkohshëm i sitagliptinës dhe metforminës, Maymetsi duhet të fillohet me dozën e sitagliptinës dhe metforminës që veç merret.

Për pacientët nën kontroll joadekuat dhe që marrin terapi me kombinim të dyfishtë me dozën maksimale të toleruar të metforminës dhe një sulfonilure

Doza duhet të sigurojë sitagliptin të dozuar në masën 50 mg dy herë në ditë (doza totale ditore 100 mg) dhe një dozë metformin të ngjashme me dozën që veç merret. Kur Maymetsi përdoret në kombinim me një sulfonilure, mund të kërkohet një dozë më e ulët e sulfoniluresë për të zvogëluar riskun e hipoglikemisë (shiko seksionin 4.4).

Për pacientët nën kontroll joadekuat dhe që marrin terapi me kombinim të dyfishtë me dozën maksimale të toleruar të metforminës dhe një agonist PPAR γ

Doza duhet të sigurojë sitagliptin të dozuar në masën 50 mg dy herë në ditë (doza totale ditore 100 mg) dhe një dozë metformin të ngjashme me dozën që veç merret.

Për pacientët nën kontroll joadekuat dhe që marrin terapi me kombinim të dyfishtë me insulinë dhe dozën maksimale të toleruar të metforminës

Doza duhet të sigurojë sitagliptin të dozuar në masën 50 mg dy herë në ditë (doza totale ditore 100 mg) dhe një dozë metformin të ngjashme me dozën që veç merret. Kur Maymetsi kur përdoret në kombinim me insulinë, mund të kërkohet një dozë më e ulët e insulinës për të zvogëluar riskun e hipoglikemisë (shiko seksionin 4.4).

Për doza të ndryshme të metforminës, Maymetsi është i disponueshëm në sasi të fortësisë prej 50 mg sitagliptin dhe 850 mg metformin hidroklorur ose 1000 mg metformin hidroklorur.

Të gjithë pacientët duhet të vazhdojnë dietën e tyre të rekomanduar me shpërndarje adekuate të marrjes së karbohidrateve gjatë ditës.

Dëmtimi i veshkave

Nuk nevojitet rregullim i dozës për pacientët me dëmtim të lehtë të veshkave (shkalla e filtrimit glomerular [GFR] ≥ 60 mL/min). GFR-ja duhet të vlerësohet përpara fillimit të trajtimit me produkte që përmbajnë metformin dhe më pas të paktën një herë në vit. Në pacientët me risk të shtuar të përparimit të mëtejshëm të dëmtimit të veshkave dhe në të moshuarit, funksioni i veshkave duhet të vlerësohet më shpesh, p.sh. çdo 3-6 muaj.

1.3.1	Sitagliptin/Metformin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Doza maksimale ditore e metforminës preferohet të ndahet në 2-3 doza ditore. Faktorët që mund ta rrisin riskun e acidozës laktike (shiko seksionin 4.4) duhet të shqyrtohen përpara se të konsiderohet fillimi i metforminës në pacientët me GFR < 60 ml/min.

Nëse është e disponueshme fortësi adekuate e Maymetsi, duhet të përdoren monokomponentë individualë në vend të kombinimit me dozë fikse.

<u>GFR mL/min</u>	<u>Metformina</u>	<u>Sitagliptina</u>
60-89	<i>Doza maksimale ditore është 3000 mg. Ulja e dozës mund të merret në konsideratë në lidhje me uljen e funksionit të veshkave.</i>	<i>Doza maksimale ditore është 100 mg.</i>
45-59	<i>Doza maksimale ditore është 2000 mg. Doza fillestare është më së shumti gjysma e dozës maksimale.</i>	<i>Doza maksimale ditore është 100 mg.</i>
30-44	<i>Doza maksimale ditore është 1000 mg. Doza fillestare është më së shumti gjysma e dozës maksimale.</i>	<i>Doza maksimale ditore është 50 mg.</i>
< 30	<i>Metformina është e kundërlinduar.</i>	<i>Doza maksimale ditore është 25 mg.</i>

Dëmtimi i mëlçisë

Maymetsi nuk duhet të përdoret në pacientët me dëmtim të mëlçisë (shiko seksionin 5.2).

Të moshuarit

Meqenëse metformina dhe sitagliptina ekskretohen nga veshkat, Maymetsi duhet të përdoret me kujdes me rritjen e moshës. Monitorimi i funksionit të veshkave është i nevojshëm për të ndihmuar në parandalimin e acidozës laktike të lidhur me metforminën, veçanërisht në të moshuarit (shiko seksionet 4.3 dhe 4.4).

Popullata pediatrike

Maymetsi nuk duhet të përdoret në fëmijë dhe adoleshentë 10 deri në 17 vjeç për shkak të efikasitetit të pamjaftueshëm. Të dhënat aktualisht të disponueshme përshkruhen në seksionet 4.8, 5.1 dhe 5.2. Maymetsi nuk është studiuar në pacientë pediatrikë nën 10 vjeç.

Metoda e administrimit

Maymetsi duhet të merret dy herë në ditë me shujtat për t'i reduktuar efektet e padëshirueshme gastrointestinale të lidhura me metforminën.

4.3. Kundërlindikacionet

Mbindjeshmëria ndaj substancave aktive ose ndaj ndonjë prej ekscipientëve të listuar në seksionin 6.1 (shiko seksionet 4.4. dhe 4.8.)

Çdo lloj acidoze metabolike akute (si acidoza laktike, ketoacidoza diabetike).

Para-koma diabetike.

Dështimi i rëndë i veshkave (GFR < 30 mL/min) (shiko seksionin 4.4).

Gjendjet akute me potencial për ta ndryshuar funksionin e veshkave, siç janë:

- dehidratimi,
- infeksioni i rëndë,
- gjendje shoku,
- administrimi intravaskular i agentëve të kontrastit me jod (shiko seksionin 4.4);

Sëmundje akute ose kronike që mund të shkaktojnë hipoksi të indeve, siç janë:

1.3.1	Sitagliptin/Metformin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

- dështimi kardiak ose i frymëmarrjes,
- infarkti i miokardit gjatë kohëve të fundit,
- gjendje shoku.

Dëmtimi i mëlçisë.

Helmimi akut nga alkooli, alkoolizmi.

Ushqyerja me gji.

4.4. Paralajmërimet të veçanta dhe masat paraprake për përdorim

Të përgjithshme

Maymetsi nuk duhet të përdoret në pacientët me diabet të tipit 1 dhe nuk duhet të përdoret për trajtimin e ketoacidozës diabetike.

Pankreatiti akut

Përdorimi i frenuesve DPP-4 është përcaktuar se ndikon në riskun e zhvillimit të pankreatitit akut. Pacientët duhet të informohen për simptomat karakteristike të pankreatitit akut: dhimbje të vazhdueshme dhe të rënda abdominale. Zgjidhja e pankreatitit është vërejtur pas ndërprerjes së sitagliptinës (me ose pa trajtim mbështetës), por janë raportuar raste shumë të rralla të pankreatitit nekrotik ose hemorragjik dhe/ose vdekje. Nëse dyshohet për pankreatit, duhet të ndërpritet marrja e Maymetsi dhe produkteve të tjera medicinale potencialisht të dyshuara; nëse konfirmohet pankreatiti akut, nuk duhet të riniset marrja e Maymetsi.

Duhet ushtruar kujdes në pacientët me historik të pankreatitit.

Acidoza laktike

Acidoza laktike, një ndërlikim metabolik i rrallë por i rëndë, më së shpeshti shfaqet kur ka përkeqësim akut të funksionit të veshkave ose sëmundje kardiorespiratore ose sepsë. Akumulimi i metforminës ndodh kur ka përkeqësim akut të funksionit të veshkave dhe rrit riskun e acidozës laktike.

Në rast dehidrimi (të vjella të rënda, diarre, ethe ose marrje e reduktuar e lëngjeve), metformina duhet të ndërpritet përkohësisht dhe të rekomandohet kontakti me një profesionist të kujdesit shëndetësor.

Në pacientët që trajtohen me metformin duhet të fillohen me kujdes përdorimi i produkteve medicinale që mund ta dëmtojnë në mënyrë akute funksionin e veshkave (siç janë antihipertensivët, diuretikët dhe NSAID). Faktorë të tjerë risku për acidozën laktike janë përdorimi i tepruar i pijeve alkoolike, pamjaftueshmëria hepatike, diabeti nën kontroll joadekuat, ketoza, agjërimi i zgjatur dhe çdo sëmundje e lidhur me hipoksinë, si dhe përdorimi i njëkohshëm i produkteve medicinale që mund të shkaktojnë acidozë laktike (shiko seksionet 4.3 dhe 4.5).

Pacientët dhe/ose kujdestarët duhet të informohen për riskun e acidozës laktike. Acidoza laktike karakterizohet nga dispnea acidotike, dhimbje barku, ngërçe muskulore, asteni dhe hipotermi e ndjekur nga koma. Në rast të simptomave të dyshuara, pacienti duhet ta ndërpresë marrjen e metforminës dhe të kërkojë kujdes të menjëhershëm mjekësor. Gjetjet laboratorike diagnostike janë ulja e pH të gjakut (< 7.35), rritja e niveleve të laktatit plazmatik (> 5 mmol/L) dhe rritja e hendekut të anionit dhe raportit laktat/piruvat.

Funksioni i veshkave

GFR-ja duhet të vlerësohet përpara fillimit të trajtimit dhe rregullisht më pas (shiko seksionin 4.2). Maymetsi është i kundërlindikuar në pacientët me GFR < 30 ml/min dhe duhet të ndërpritet përkohësisht gjatë sëmundjeve me potencial për ta ndryshuar funksionin e veshkave (shiko seksionin 4.3).

Hipoglikemia

1.3.1	Sitagliptin/Metformin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Pacientët që marrin Maymetsi në kombinim me një sulfonilure ose me insulinë, mund të jetë në risk për hipoglikemi. Prandaj, mund të jetë e nevojshme ulja e dozës së sulfoniluresë ose insulinës.

Reaksionet e mbindjeshmërisë

Janë paraqitur raporte pas marketingut për reaksione të rënda të mbindjeshmërisë në pacientët e trajtuar me sitagliptin. Këto reaksione përfshijnë anafilaksinë, angioedema dhe sëmundjet eksfoliative të lëkurës, duke përfshirë sindromën Stevens-Johnson. Fillimi i këtyre reaksioneve ndodhi brenda 3 muajve të parë pas fillimit të trajtimit me sitagliptinë, me disa raporte që ka ndodhur pas dozës së parë. Nëse dyshohet për një reaksion të mbindjeshmërisë, Maymetsi duhet të ndërpritet, duhet të vlerësohen shkaqe të tjera të mundshme të ngjarjes dhe duhet të fillohet trajtimi alternativ për diabetin (shiko seksionin 4.8).

Pemfigoidi bulloz

Ka pasur raporte pas marketingut për pemfigoid bulloz në pacientët që marrin frenues DPP-4, përfshirë sitagliptinën. Nëse dyshohet për pemfigoid bulloz, Maymetsi duhet të ndërpritet.

Intervenimi kirurgjik

Maymetsi duhet të ndërpritet në kohën e intervenimit kirurgjik nën anestezi të përgjithshme, spinale ose epidurale. Terapia mund të rifillojë jo më herët se 48 orë pas intervenimit kirurgjik ose rifillimit të të ushqyerit oral dhe me kusht që funksioni i veshkave të jetë rivlerësuar dhe të jetë konstatuar se është i qëndrueshëm.

Administrimi i agjentit të kontrastit me jod

Administrimi intravaskular i agjentëve të kontrastit me jod mund të çojë në nefropati të shkaktuar nga kontrasti, duke rezultuar në akumulimin e metforminës dhe risk të shtuar të acidozës laktike.

Maymetsi do të duhej të ndërpritet përpara ose në momentin e procedurës së imazherisë dhe të mos rifillojë deri në të paktën 48 orë pas, me kusht që funksioni i veshkave të jetë rivlerësuar dhe të jetë konstatuar se është i qëndrueshëm (shiko seksionet 4.3 dhe 4.5).

Ndryshimi në statusin klinik të pacientëve me diabet të tipit 2 nën kontroll më parë

Një pacient me diabet të tipit 2 nën kontroll të mirë më parë dhe që merr Maymetsi, i cili zhvillon anomali laboratorike ose sëmundje klinike (veçanërisht sëmundje të paqarta dhe të përcaktuara dobët) duhet të vlerësohet menjëherë për prova të ketoacidozës ose acidozës laktike. Vlerësimi duhet të përfshijë elektrolitet dhe ketonet e serumit, glukozën në gjak dhe, nëse kërkohet, pH në gjak, nivelet e laktatit, piruvatit dhe metforminës. Nëse shfaqet acidoza e secilës formë, trajtimi duhet të ndërpritet menjëherë dhe të ndërmerren masa të tjera të përshtatshme korrigjuese.

Maymetsi përmban natrium.

Ky bar përmban më pak se 1 mmol natrium (23 mg) për tabletë, domethënë është praktikisht “pa natrium”.

4.5. Ndërveprimi me produktet tjera medicinale dhe format tjera të ndërveprimeve

Përdorimi i njëkohshëm i dozave të shumëfishta të sitagliptinës (50 mg dy herë në ditë) dhe metforminës (1000 mg dy herë në ditë) nuk e ndryshoi ndjeshëm farmakokinetikën e sitagliptinës ose të metforminës në pacientët me diabet të tipit 2.

Nuk janë kryer studimet për ndërveprimin farmakokinetik të barnave me Maymetsi; megjithatë, studime të tilla janë kryer me substancat individuale aktive, sitagliptinën dhe metforminën.

Nuk rekomandohet përdorimi i njëkohshëm

Alkooli

1.3.1	Sitagliptin/Metformin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Helmimi nga alkooli shoqërohet me një risk të shtuar të acidozës laktike, veçanërisht në rastet e agjërimit, kequshqyerjes ose dëmtimit të mëlçisë.

Agjentët e kontrastit me jod

Maymetsi duhet të ndërpritet përpara ose në momentin e procedurës së imazherisë dhe të mos rifillojë deri në të paktën 48 orë pas, me kusht që funksioni i veshkave të jetë rivlerësuar dhe të jetë konstatuar se është i qëndrueshëm (shiko seksionet 4.3 dhe 4.4).

Kombinime që kërkojnë masa paraprake për përdorim

Disa produkte medicinale mund të ndikojnë negativisht në funksionin e veshkave, çka mund ta rrisë riskun e acidozës laktike, p.sh. NSAID, duke përfshirë frenuesit selektivë të ciklo-oksigenazës (COX) II, frenuesit ACE, antagonistët e receptorit të angiotenzinës II dhe diuretikët, veçanërisht diuretikët me lak. Kur filloni ose përdorni produkte të tilla në kombinim me metforminë, është i nevojshëm monitorimi i kujdesshëm i funksionit të veshkave.

Përdorimi i njëkohshëm i barnave që ndërhyjnë në sistemet e përbashkëta të transportit me gypa renale të përfshira në eliminimin renal të metforminës (p.sh. transportuesi kationik organik-2 [OCT2] / frenuesit e nxjerrjes së shumë barnave dhe toksinave [MATE] si ranolazina, vandetaniba, dolutegraviri dhe cimetidina) mund të rrisë ekspozimin sistematik ndaj metforminës dhe mund të rrisë riskun për acidozë laktike. Konsideroni përfitimet dhe risqet e përdorimit të njëkohshëm. Kur këto produkte administrohen njëkohësisht duhet të konsiderohen monitorimi i kujdesshëm i kontrollit të glikemisë, rregullimi i dozës brenda dozimit të rekomanduar dhe ndryshimet në trajtimin e diabetit.

Glukokortikoidet (të marra në rrugë sistemike dhe lokale) beta-2-agonistët dhe diuretikët kanë aktivitet hiperglikemik të vetvetishëm. Pacienti duhet të informohet dhe të bëhet monitorim më i shpeshtë i glukozës në gjak, veçanërisht në fillim të trajtimit me produkte të tilla medicinale. Nëse është e nevojshme, doza e produktit medicinal kundër hiperglikemisë duhet të rregullohet gjatë terapisë me produktin tjetër medicinal dhe pas ndërprerjes së tij.

Frenuesit ACE mund të ulin nivelet e glukozës në gjak. Nëse është e nevojshme, doza e produktit medicinal kundër hiperglikemisë duhet të rregullohet gjatë terapisë me produktin tjetër medicinal dhe pas ndërprerjes së tij.

Efektet e produkteve të tjera medicinale në sitagliptin

Të dhënat *in vitro* dhe klinike të përshkruara më poshtë sugjerojnë se është i ulët risku për ndërveprime klinike domethënëse pas administrimit të njëkohshëm të produkteve të tjera medicinale.

Studimet *in vitro* treguan se enzima kryesore përgjegjëse për metabolizmin e kufizuar të sitagliptinës është CYP3A4, me kontribut nga CYP2C8. Në pacientët me funksion normal të veshkave, metabolizmi, duke përfshirë CYP3A4, luan vetëm një rol të vogël në pastrimin e sitagliptinës. Metabolizmi mund të luajë një rol më të rëndësishëm në eliminimin e sitagliptinës në kushtet e dëmtimit të rëndë të veshkave ose sëmundjes renale në fazën përfundimtare (ESRD). Për këtë arsye, është e mundur që frenuesit e fuqishëm të CYP3A4 (d.m.th., ketokonazoli, itrakonazoli, ritonaviri, klaritromicina) mund ta ndryshojnë farmakokinetikën e sitagliptinës në pacientët me dëmtim të rëndë të veshkave ose ESRD. Nuk janë vlerësuar me studim klinik efektet e frenuesve të fuqishëm të CYP3A4 ndaj krijimit të dëmtimit të veshkave.

Studimet e transportit *in vitro* treguan se sitagliptina është një substrat për p-glikoproteinën dhe transportuesin organik të anionit-3 (OAT3). Transporti i sitagliptinës i ndërmjetësuar nga OAT3 u frenua *in vitro* nga probenecidi, megjithëse risku i ndërveprimeve klinike domethënëse konsiderohet të jetë i ulët. Administrimi i njëkohshëm i frenuesve OAT3 nuk është vlerësuar *in vivo*.

1.3.1	Sitagliptin/Metformin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Ciklosporina: U krye një studim për të vlerësuar efektin e ciklosporinës, një frenues i fuqishëm i p-glikoproteinës, në farmakokinetikën e sitagliptinës. Administrimi i njëkohshëm i një doze të vetme orale prej 100 mg të sitagliptinës dhe një doze të vetme orale prej 600 mg të ciklosporinës e rriti AUC dhe C_{max} të sitagliptinës për afërsisht 29% dhe 68%, përkatësisht. Këto ndryshime në farmakokinetikën e sitagliptinës nuk u konsideruan si klinikisht domethënëse. Pastrimi renal i sitagliptinës nuk u ndryshua ndjeshëm. Prandaj, nuk do të priten ndërveprime domethënëse me frenuesit e tjerë të p-glikoproteinës.

Efektet e sitagliptinës në produkte të tjera medicinale

Digoksina: Sitagliptina kishte efekt të vogël në përqendrimet e digoksinës plazmatike. Pas administrimit të njëkohshëm të 0.25 mg digoksinë me 100 mg sitagliptin në ditë për 10 ditë, AUC plazmatike e digoksinës u rrit mesatarisht për 11%, dhe C_{max} plazmatike mesatarisht për 18%. Nuk rekomandohet rregullimi i dozës së digoksinës. Megjithatë, pacientët në risk ndaj toksicitetit të digoksinës duhet të monitorohen për këtë kur sitagliptina dhe digoksina administrohen njëkohësisht.

Të dhënat *in vitro* sugjerojnë që sitagliptina nuk i frenon dhe nuk i indukon izoenzimët CYP450. Në studimet klinike, sitagliptina nuk e ndryshoi në mënyrë domethënëse farmakokinetikën e metforminës, gliburidit, simvastatinës, rosiglitazonës, varfarinës ose kontraktivëve oralë, duke siguruar *in vivo* një prirje të ulët për të shkaktuar ndërveprime me substratet e transportit CYP3A4, CYP29, CYP29 organik dhe CYP29, (OCT). Sitagliptina mund të jetë frenues i lehtë i p-glikoproteinës *in vivo*.

4.6. Fertiliteti, shtatzënia dhe ushqyerja me gji

Shtatzënia

Nuk ka të dhëna adekuate nga përdorimi i sitagliptinës në gratë shtatzëna. Studimet në kafshë kanë treguar toksicitet riprodhues në doza të larta të sitagliptinës (shiko seksionin 5.3).

Një sasi e kufizuar e të dhënave sugjeron se përdorimi i metforminës në gratë shtatzëna nuk shoqërohet me risk të shtuar të keqformimeve kongjenitale. Studimet në kafshë me metformin nuk tregojnë efekte të dëmshme në lidhje me shtatzëninë, zhvillimin embrional ose fetal, lindjen ose zhvillimin pas lindjes (shiko gjithashtu seksionin 5.3).

Maymetsi nuk duhet të përdoret gjatë shtatzënisë. Nëse një paciente dëshiron të mbetet shtatzënë ose nëse ndodh një shtatzëni, trajtimi duhet të ndërpritet dhe pacientja të kalojë në trajtimin me insulinë sa më shpejt që të jetë e mundur.

Ushqyerja me gji

Nuk janë kryer studime në kafshë në laktacion me substancat aktive të kombinuara të këtij produkti medicinal. Në studimet e kryera me substancat aktive individuale, sitagliptina dhe metformina ekskretohen në qumështin e minjve në laktacion. Metformina ekskretohet në qumështin e gruas në sasi të vogla. Nuk dihet nëse sitagliptina ekskretohet në qumështin e gruas. Prandaj, Maymetsi nuk duhet të përdoret në gratë gjidhënëse (shiko seksionin 4.3).

Fertiliteti

Të dhënat prej kafshëve nuk sugjerojnë efekt të trajtimit me sitagliptin në fertilitetin e meshkujve dhe femrave. Mungojnë të dhënat për njerëzit.

4.7. Efektet mbi aftësinë për të drejtuar automjetin dhe përdorimin e makinerive

Maymetsi nuk ka asnjë ndikim ose ka ndikim të papërfillshëm në aftësinë për të drejtuar automjete dhe përdorimin e makinerive. Megjithatë, kur drejtoni automjetin ose përdorni makineri, duhet të merret parasysh se janë raportuar marramendje dhe përgjumje gjatë marrjes së sitagliptinës.

1.3.1	Sitagliptin/Metformin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Veç kësaj, pacientët duhet të paralajmëron për riskun e hipoglikemisë kur Maymetsi përdoret në kombinim me një sulfonilure ose me insulinë.

4.8. Efektet e padëshirueshme

Përmbledhje e profilit të sigurisë

Nuk ka pasur prova klinike terapeutike të kryera me kombinimin e sitagliptinës/metforminës, megjithatë është demonstruar bioekuivalenca e kombinimit sitagliptin/metformin me sitagliptinën dhe metforminën të marra me administrim të njëkohshëm (shiko seksionin 5.2).

Janë raportuar efekte të rënda të padëshirueshme, duke përfshirë pankreatitin dhe reaksionet e mbindjeshmërisë.

Hipoglikemia është raportuar në kombinim me sulfonilure (13.8 %) dhe insulinë (10.9 %).

Sitagliptina dhe metformina

Lista e tabuluar e efekteve të padëshirueshme

Efektet e padëshiruara renditen më poshtë si terma të preferuar MedDRA sipas klasës së organeve të sistemit dhe shpeshtësisë absolute (Tabela 1). Shpeshtësitë definoohen se: shumë të zakonshme ($\geq 1/10$), të zakonshme ($\geq 1/100$ deri në $< 1/10$), të pazakonta ($\geq 1/1,000$ deri $< 1/100$), të rralla ($\geq 1/10,000$ deri $< 1/1,000$); shumë të rralla ($< 1/10,000$ dhe të panjohura (nuk mund të vlerësohet nga të dhënat e disponueshme).

Tabela 1: Shpeshtësia e efekteve të padëshirueshme të identifikuar nga studimet klinike të kontrolluara me placebo të vetëm sitagliptinës dhe metforminës, dhe përvoja pas marketingut

Efekt i padëshirueshëm	Shpeshtësia e efekteve të padëshirueshme
Çrregullime të gjakut dhe sistemit limfatik	
trombocitopeni	Rrallë
Çrregullime të sistemit imunitar	
reaksiione të mbindjeshmërisë duke përfshirë reagimet anafilaktike ^{*,†}	Shpeshtësia nuk dihet
Çrregullime të metabolizmit dhe të ushqyerit	
Hipoglikemia	Të zakonshme
Çrregullime të sistemit nervor	
përgjumje	Të pazakonta
Çrregullime të frymëmarrjes, krahavorit dhe mediastinale	
sëmundje intersticiale të mushkërive [*]	Shpeshtësia nuk dihet
Çrregullime gastrointestinale	
diarre	Të pazakonta
të përziera	Të zakonshme
gazra	Të zakonshme
kapsllëk	Të pazakonta
dhimbje në pjesën e sipërme të barkut	Të pazakonta
të vjella	Të zakonshme
pankreatiti akut ^{*,†,‡}	Shpeshtësia nuk dihet
hemorragjike dhe nekrotizuese fatale dhe jo fatale	Shpeshtësia nuk dihet

1.3.1	Sitagliptin/Metformin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

pankreatiti ^{*,†}	
Çrregullime të lëkurës dhe indit nënlëkuror	
kruarje [*]	Të pazakonta
angioedema ^{*,†}	Shpeshtësia nuk dihet
skuqje ^{*,†}	Shpeshtësia nuk dihet
urtikarie ^{*,†}	Shpeshtësia nuk dihet
vaskuliti i lëkurës ^{*,†}	Shpeshtësia nuk dihet
kushtet eksfoliative të lëkurës duke përfshirë sindroma Stevens-Johnson ^{*,†}	Shpeshtësia nuk dihet
pemfigoid bulloz [*]	Shpeshtësia nuk dihet
Çrregullime muskuloskeletore dhe të indit lidhor	
artralgi [*]	Shpeshtësia nuk dihet
mialgi [*]	Shpeshtësia nuk dihet
dhimbje në gjymtyrë [*]	Shpeshtësia nuk dihet
dhimbje shpine [*]	Shpeshtësia nuk dihet
artropati [*]	Shpeshtësia nuk dihet
Çrregullime të veshkave dhe urinare	
funksioni i dëmtuar i veshkave [*]	Shpeshtësia nuk dihet
dështimi akut i veshkave [*]	Shpeshtësia nuk dihet

^{*}Efektet e padëshirueshme u identifikuan përmes mbikëqyrjes pas marketingut.

[†] **Shiko seksionin 4.4.**

[‡] Shiko *Studimin e Sigurisë Kardiovaskulare TECOS* më poshtë.

Përshkrimi i efekteve të padëshirueshme të përzgjedhura

Disa efekte të padëshirueshme janë vërejtur më shpesh në studimet e përdorimit të kombinuar të sitagliptinës dhe metforminës me barna të tjera antidiabetike sesa në studimet me vetëm sitagliptin dhe metformin. Këto përfshinin hipoglikeminë (shpeshtësi shumë e zakonshme me sulfonilure ose insulinë), kapsllëk (i zakonshëm me sulfonilure), edemë periferike (e zakonshme me pioglitazonë) dhe dhimbje koke dhe tharje të gojës (jo e zakonshme me insulinë).

Sitagliptina

Në studimet e monoterapisë me sitagliptinë 100 mg vetëm një herë në ditë krahasuar me placebo, efektet e padëshirueshme të raportuara ishin dhimbje koke, hipoglikemia, kapsllëk dhe marramendje. Mes këtyre pacientëve, ngjarjet e padëshiruara të raportuara pavarësisht nga lidhja shkakësore me produktin medicinal që ndodhin në të paktën 5 %, përfshinin infeksionin e rrugës së sipërme të frymëmarrjes dhe nazofaringitin. Veç kësaj, osteoartriti dhe dhimbja në gjymtyrë u raportuan me shpeshtësi të pazakontë (> 0.5 % më e lartë në mesin e përdoruesve të sitagliptinës sesa ajo në grupin e kontrollit).

Metformina

Simptomat gastrointestinale janë raportuar shumë shpesh në studimet klinike dhe përdorimin pas marketingut të metforminës. Simptomat gastrointestinale si të përzierat, të vjellat, diarreje, dhimbjet e barkut dhe humbja e oreksit, shfaqen më shpesh gjatë fillimit të terapisë dhe në shumicën e rasteve zhduken vetvetiu. Efektet e padëshirueshme shpesh të shoqëruara me metforminën përfshijnë shijen metalike (e zakonshme); acidozën laktike, çrregullime të funksionit të mëlçisë, hepatitin, urtikariet, eritemën dhe kruarjet (shumë e rrallë). Trajtimi afatgjatë me metforminë është përcaktuar se ndikon në uljen e përrithjes së vitaminës B12, gjë që shumë rrallë mund të rezultojë në mungesë klinike të rëndësishme të vitaminës B12 (p.sh. anemi megaloblastike). Kategoritë e shpeshtësisë bazohen në informacionin e disponueshëm nga Përmbledhja e Karakteristikave të Produktit të metforminës që disponohet në BE.

1.3.1	Sitagliptin/Metformin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Popullata pediatrike

Në provat klinike me sitagliptin/metformin në pacientët pediatrikë me diabet mellitus të tipit 2 dhe të moshës 10 deri në 17 vjeç, profili i efekteve të padëshirueshme ishte përgjithësisht i krahasueshëm me atë të vërejtur tek të rriturit. Në pacientët pediatrikë që marrin ose nuk marrin insulinë bazale, sitagliptina është përcaktuar se ndikon në rritje të riskut të hipoglikemisë.

Studimi i Sigurisë Kardiovaskulare TECOS

Prova për Vlerësimin e Rezultateve Kardiovaskulare me Sitagliptinë (TECOS) përfshiu 7,332 pacientë të trajtuar me sitagliptin, 100 mg në ditë (ose 50 mg në ditë nëse eGFR bazë ishte ≥ 30 dhe < 50 ml/min/1.73 m²), dhe 7,3399 pacientë të trajtuar me placebo në popullatën që synohet të trajtohet. Të dy trajtimet iu shtuan kujdesit të zakonshëm që targeton standardet rajonale për faktorët e riskut të HbA_{1c} dhe CV. Incidenca e përgjithshme e efekteve të rënda të padëshirueshme në pacientët që merrnin sitagliptinë ishte e ngjashme me atë në pacientët që merrnin placebo.

Në popullatën që synohet të trajtohet, në mesin e pacientëve që përdornin insulinë dhe/ose një sulfonilure në nivel bazë, incidenca e hipoglikemisë së rëndë ishte 2.7 % në pacientët e trajtuar me sitagliptin dhe 2.5 % në pacientët e trajtuar me placebo; në mesin e pacientëve që nuk përdornin insulinë dhe/ose një sulfonilure në nivel bazë, incidenca e hipoglikemisë së rëndë ishte 1.0% në pacientët e trajtuar me sitagliptin dhe 0.7% në pacientët e trajtuar me placebo. Incidenca e ngjarjeve të pankreatitit të konfirmuara nga gjykimi ishte 0.3% në pacientët e trajtuar me sitagliptin dhe 0.2% në pacientët e trajtuar me placebo.

Raportimi i efekteve të padëshirueshme të dyshuara

Është e rëndësishme të bëhet raportimi i efekteve të padëshiruara të dyshuara pas autorizimit të produktit medicinal. Ai lejon monitorimin e vazhdueshëm të bilancit përfitim/risk të produktit medicinal. Profesionistëve të kujdesit shëndetësor u kërkohet të raportojnë çdo efekt të padëshiruar të dyshuar nëpërmjet sistemit kombëtar të raportimit.

4.9 Mbidozimi

Gjatë provave klinike të kontrolluara në subjekte të shëndetshme, u administruan doza të vetme deri në 800 mg sitagliptinë. Rritje minimale të QTc, të cilat nuk konsiderohen të rëndësishme klinikisht, janë vërejtur në një studim në një dozë prej 800 mg sitagliptin. Nuk ka përvojë me doza mbi 800 mg në studimet klinike. Në studimet e Fazës I me doza të shumëfishta, nuk u vërejtën efekte të padëshirueshme klinike të lidhura me dozën me sitagliptinë me doza deri në 600 mg në ditë për periudha deri në 10 ditë dhe 400 mg në ditë për periudha deri në 28 ditë.

Një mbidozë e madhe e metforminës (ose risqe bashkëekzistuese të acidozës laktike) mund të çojë në acidozë laktike, e cila është emergjencë mjekësore dhe duhet të trajtohet në spital. Metoda më efektive për ta hequr laktatin dhe metforminën është hemodializa.

Në studimet klinike, afërsisht 13.5% e dozës u hoq gjatë një seance hemodialize 3-4-orëshe. Hemodializa e zgjatur mund të konsiderohet nëse është klinikisht e përshtatshme. Nuk dihet nëse sitagliptina mund të dializohet me dializë peritoneale.

Në rast mbidozimi, është e arsyeshme të përdoren masat e zakonshme mbështetëse, p.sh. heqja e materialit të papërthithur nga trakti gastrointestinal, monitorimi klinik (duke përfshirë marrjen e një elektrokardiogrami) dhe fillimi i terapisë mbështetëse nëse kërkohet.

5. VETITË FARMAKOLOGJIKE

1.3.1	Sitagliptin/Metformin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

5.1. Vetitë farmakodinamike

Grupi farmakoterapeutik: Barnat e përdorura për diabetin, Kombinimet e barnave orale për uljen e glukozës në gjak, kodi ATC: A10BD07.

Maymetsi kombinon dy produkte medicinale antihyperglikemike me mekanizmat plotësues të veprimit për të përmirësuar kontrollin e glikemisë në pacientët me diabet të tipit 2: sitagliptina, frenues dipeptidil peptidase 4 (DPP-4) dhe hidrokloruri i metforminës, anëtar i klasës së biguanideve.

Sitagliptina

Mekanizmi i veprimit

Fosfati i sitagliptinës është një frenues oral aktiv, i fuqishëm dhe shumë selektiv, i enzimës dipeptidil peptidase 4 (DPP-4) për trajtimin e diabetit të tipit 2. Frenuesit DPP-4 janë një klasë agjentësh që veprojnë si përforcues inkretine. Duke frenuar enzimën DPP-4, sitagliptina rrit nivelet e dy hormoneve të njohura aktive të inkretinës, peptidit-1 të ngjashëm me glukagonin (GLP-1) dhe polipeptidit insulinotropik të varur nga glukozja (GIP). Inkretinat janë pjesë e një sistemi endogjen të përfshirë në rregullimin fiziologjik të homeostazës së glukozës. Kur përqendrimet e glukozës në gjak janë normale ose të ngritura, GLP-1 dhe GIP rrisin sintezën e insulinës dhe çlirimin nga qelizat beta të pankreasit. GLP-1 gjithashtu ul sekretimin e glukagonit nga qelizat alfa të pankreasit, duke çuar në uljen e prodhimit të glukozës hepatike.

Kur nivelet e glukozës në gjak janë të ulëta, nuk rritet lirimi i insulinës dhe nuk ulet sekretimi i glukagonit. Sitagliptina është një frenues i fuqishëm dhe shumë selektiv i enzimës DPP-4 dhe nuk i frenon enzimën e lidhura ngushtë DPP-8 ose DPP-9 në përqendrime terapeutike. Sitagliptina ndryshon në strukturën kimike dhe veprimin farmakologjik nga analogët e GLP-1, insulina, sulfoniluret ose meglitinidet, biguanidet, agonistët gama me receptor të aktivizuar nga proliferatori i peroksisomit (PPAR γ), frenuesit e alfa-glukozidazës dhe analogët e amilinës.

Në një studim dy-ditor në subjekte të shëndetshëm, sitagliptina vetëm rriti përqendrimet aktive të GLP-1, ndërsa vetëm metformina rriti përqendrimet aktive dhe totale të GLP-1 në përmasa të ngjashme.

Përdorimi i njëkohshëm i sitagliptinës dhe metforminës kishte një efekt shtesë në përqendrimet aktive të GLP-1.

Sitagliptina, por jo metformina, i rriti përqendrimet aktive të GIP.

Efikasiteti dhe siguria klinike

Në përgjithësi, sitagliptina e përmirësoi kontrollin e glikemisë kur përdoret si monoterapi ose si trajtim i kombinuar në pacientët e rritur me diabet të tipit 2.

Në provat klinike, sitagliptina si monoterapi e përmirësoi kontrollin e glikemisë me ulje të ndjeshme të hemoglobinës A_{1c} (HbA_{1c}) dhe të glukozës nga agjërimi dhe pas ngrënies. Ulja e glukozës plazmatike nga agjërimi (FPG) u vu re në 3 javë, momenti i parë kohor në të cilin u mat FPG. Incidenca e vëzhguar e hipoglikemisë në pacientët e trajtuar me sitagliptin, ishte e ngjashme me ata me placebo. Pësha trupore nuk u rrit nga fillimi me terapinë me sitagliptin. Janë vërejtur përmirësime në shënuesit zëvendësues të funksionit të qelizave beta, duke përfshirë HOMA- β (Vlerësimi i Modelit të Homeostazës- β), raporti i proinsulinës ndaj insulinës dhe masat e reagimit të qelizave beta nga testi me mostra të shpeshta i tolerancës së shujtave.

Studimet e sitagliptinës në kombinim me metformin

Në një studim klinik 24-javor, nën kontroll me placebo, për të vlerësuar efikasitetin dhe sigurinë e shtimit të sitagliptinës 100 mg një herë në ditë në metforminën e vazhdueshme, sitagliptina siguroi përmirësime të rëndësishme në parametrat e glikemisë në krahasim me placebo. Ndryshimi nga vlera fillestare në peshën trupore ishte i ngjashëm për pacientët e trajtuar me sitagliptin krahasuar me ata me

1.3.1	Sitagliptin/Metformin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

placebo. Në këtë studim u raportua një incidencë e ngjashme e hipoglikemisë për pacientët e trajtuar me sitagliptin ose placebo.

Në një studim faktorial 24-javor nën kontroll me placebo të terapisë fillestare, sitagliptin 50 mg dy herë në ditë në kombinim me metformin (500 mg ose 1000 mg dy herë në ditë), siguroi përmirësime të rëndësishme në parametrat e glikemisë krahasuar me secilën monoterapi. Ulja e peshës trupore me kombinimin e sitagliptinës dhe metforminës ishte e ngjashme me atë të vërejtur vetëm me metforminën ose me placebo; nuk kishte asnjë ndryshim nga niveli fillestar për pacientët që merrnin vetëm sitagliptinën. Incidenca e hipoglikemisë ishte e ngjashme në të gjitha grupet e trajtimit.

Studimi i sitagliptinës në kombinim me metformin dhe një sulfonilure

U dizajnuar një studim 24-javor nën kontroll me placebo për të vlerësuar efikasitetin dhe sigurinë e sitagliptinës (100 mg një herë në ditë) e shtuar në glimepiride (vetëm ose në kombinim me metforminën). Shtimi i sitagliptinës në glimepiride dhe metforminën siguroi përmirësime të konsiderueshme në parametrat e glikemisë. Pacientët e trajtuar me sitagliptin patën një rritje modeste të peshës trupore (+1.1 kg) krahasuar me ata që morën placebo.

Studimi i sitagliptinës në kombinim me metformin dhe një agonist PPAR γ

U dizajnuar një studim 26-javor nën kontroll me placebo për të vlerësuar efikasitetin dhe sigurinë e sitagliptinës (100 mg një herë në ditë) e shtuar në kombinimin e pioglitazonës dhe metforminës. Shtimi i sitagliptinës në pioglitazonë dhe metforminën siguroi përmirësime të konsiderueshme në parametrat e glikemisë. Ndryshimi nga vlera fillestare në peshën trupore ishte i ngjashëm për pacientët e trajtuar me sitagliptin krahasuar me ata me placebo. Incidenca e hipoglikemisë ishte gjithashtu e ngjashme në pacientët e trajtuar me sitagliptin ose placebo.

Studimi i sitagliptinës në kombinim me metformin dhe insulinë

U dizajnuar një studim 24-javor nën kontroll me placebo për të vlerësuar efikasitetin dhe sigurinë e sitagliptinës (100 mg një herë në ditë) e shtuar në insulinë (në një dozë stabile për të paktën 10 javë) me ose pa metforminë (të paktën 1500 mg). Në pacientët që merrnin insulinë të përzier paraprakisht, doza mesore ditore ishte 70.9 U/ditë. Në pacientët që merrnin insulinë jo të përzier (me veprim të ndërmjetëm/të gjatë), doza mesore ditore ishte 44.3 U/ditë. Të dhënat nga 73 % e pacientëve që merrnin metforminën paraqiten në Tabelën 2. Shtimi i sitagliptinës në insulinë siguroi përmirësime të konsiderueshme në parametrat e glikemisë. Nuk kishte asnjë ndryshim domethënës nga vlera fillestare në peshën trupore në asnjërin grup.

Tabela 2: HbA_{1c} rezulton në studime të terapisë së kombinuar të sitagliptinës dhe metforminës* nën kontroll me placebo

Studimi	Niveli bazë mesor HbA _{1c} (%)	Ndryshimi mesor nga niveli bazë i HbA _{1c} (%)	Ndryshimi mesor i korrigjuar me placebo në HbA _{1c} (%) (95 % CI)
Sitagliptin 100 mg një herë në ditë e shtuar në terapinë e vazhdueshme me metformin (N=453)	8.0	-0.7 [†]	-0.7 ^{†,‡} (-0.8, -0.5)
Sitagliptin 100 mg një herë në ditë e shtuar në terapinë e vazhdueshme	8.3	-0.6 [†]	-0.9 ^{†,‡}

1.3.1	Sitagliptin/Metformin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

me glimepiride + metformin (N=115)			(-1.1, -0.7)
Sitagliptin 100 mg një herë në ditë i shtohet terapisë së vazhdueshme me pioglitazone + metformin (N=152)	8.8	-1.2 [†]	-0.7 ^{†,‡} (-1.0, -0.5)
Sitagliptin 100 mg një herë në ditë i shtohet terapisë së vazhdueshme me insulinë + metformin (N=223)	8.7	-0.7 [§]	-0.5 ^{§,‡} (-0.7, -0.4)
Terapia fillestare (dy herë në ditë) : Sitagliptin 50 mg + metformin 500 mg (N=183)	8.8	-1.4 [†]	-1.6 ^{†,‡} (-1.8, -1.3)
Terapia fillestare (dy herë në ditë) : Sitagliptin 50 mg + metformin 1,000 mg (N=178)	8.8	-1.9 [†]	-2.1 ^{†,‡} (-2.3, -1.8)

*Popullata e të gjithë pacientëve të trajtuar (analiza e synimit për trajtim).

[†]Mesorja e katrorëve më të pakët e rregulluar për statusin e terapisë antihiperglikemike të mëparshme dhe vlerën bazë.

[‡] p< 0.001 krahasuar me trajtimin me placebo ose placebo + kombinim.

^{||} HbA_{1c} (%) në javën e 24-të.

[¶] HbA_{1c} (%) në javën e 26-të.

[§]Mesatarja e katrorëve më të pakët e rregulluar për përdorim të insulinës në Vizitën 1 (e përzier paraprakisht kundrejt jo e përzier paraprakisht [me veprim të ndërmjetëm ose të gjatë]), dhe vlera bazë.

Në një studim 52-javor për krahasim të efikasitetit dhe sigurisë së shtimit të sitagliptinës 100 mg një herë në ditë ose glipizid (një sulfonilure) në pacientët nën kontroll joadekuat të glikemisë në monoterapi me metformin, sitagliptina ishte e ngjashme me glipizidin në uljen e HbA_{1c} (-0.7% ndryshim mesor nga vlerat bazë në javën e 52-të, me HbA_{1c} bazë prej afërsisht 7.5 % në të dy grupet). Doza mesatare e glipizidit e përdorur në grupin krahasues ishte 10 mg në ditë me afërsisht 40 % të pacientëve që kërkonin një dozë glipizidi ≤ 5 mg/ditë gjatë gjithë studimit. Megjithatë, më shumë pacientë në grupin e sitagliptinës e ndërprejnë terapinë për shkak të mungesës së efikasitetit, sesa në grupin e glipizidit. Pacientët e trajtuar me sitagliptin shfaqën një ulje mesatare të konsiderueshme të peshës trupore (-1.5 kg) nga niveli bazë krahasuar me një shtim të konsiderueshëm të peshës në pacientët të cilëve iu administruan glipizid (+1.1 kg). Në këtë studim, raporti i proinsulinës ndaj

1.3.1	Sitagliptin/Metformin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

insulinës, një shënues i efikasitetit të sintezës dhe çlirimit të insulinës, u përmirësua me sitagliptin dhe u përkeqësua me trajtimin me glipizid. Incidenca e hipoglikemisë në grupin me sitagliptin (4.9%) ishte dukshëm më e ulët se ajo në grupin me glipizid (32,0%).

U dizajnuar një studim 24-javor nën kontroll me placebo, i cili përfshinte 660 pacientë, për të vlerësuar efikasitetin e kursimit të insulinës dhe sigurinë së sitagliptinës (100 mg një herë në ditë) e shtuar në insulinë glargine me ose pa metformin (të paktën 1500 mg) gjatë intensifikimit të terapisë me insulinë. Ndër pacientët që merrnin metformin, HbA_{1c} fillestare ishte 8.70 % dhe doza bazë e insulinës ishte 37 IU/ditë. Pacientët u udhëzuan ta titronin dozën e tyre të insulinës glargine bazuar në vlerat e glukozës pas agjërimit të marra në gisht. Ndër pacientët që merrnin metformin, në javën e 24-të, rritja e dozës ditore të insulinës ishte 19 IU/ditë në pacientët e trajtuar me sitagliptin dhe 24 IU/ditë në pacientët e trajtuar me placebo. Reduktimi i HbA_{1c} për pacientët e trajtuar me sitagliptin, metformin dhe insulinë ishte -1.35 % krahasuar me -0.90 % për pacientët e trajtuar me placebo, metformin dhe insulinë, një ndryshim prej -0.45 % [95 % CI: -0.62, -0.29]. Incidenca e hipoglikemisë ishte 24.9 % për pacientët e trajtuar me sitagliptin, metformin dhe insulinë, dhe 37.8 % për pacientët e trajtuar me placebo, metformin dhe insulinë. Dallimi ishte kryesisht për shkak të një përqindje më të lartë të pacientëve në grupin me placebo që përjetuan 3 ose më shumë episode të hipoglikemisë (9.1 kundrejt 19.8 %). Nuk kishte dallime në incidencën e hipoglikemisë së rëndë.

Metformina

Mekanizmi i veprimit

Metformina është një biguanid me efekte antihiperglikemike, që e ul glukozën plazmatike si atë bazale ashtu edhe ato pas ngrënies. Nuk stimulon sekretimin e insulinës dhe për këtë arsye nuk prodhon hipoglikemi.

Metformina mund të veprojë nëpërmjet tre mekanizmave:

- duke reduktuar prodhimin hepatic të glukozës duke frenuar glukoneogjenezën dhe glikogjenolizën
- në muskuj, duke rritur në mënyrë modeste ndjeshmërinë ndaj insulinës, duke përmirësuar marrjen dhe përdorimin periferik të glukozës
- duke vonuar përthithjen e glukozës në zorrë.

Metformina stimulon sintezën ndërqelizore të glikogjenit duke vepruar në sintazën e glikogjenit. Metformina rrit kapacitetin transportues të llojeve të veçanta të transportuesve të glukozës në membranë (GLUT-1 dhe GLUT-4).

Efikasiteti dhe siguria klinike

Tek njerëzit, pavarësisht nga veprimi i saj në glikemi, metformina ka efekte të favorshme në metabolizmin e lipideve. Kjo është treguar në doza terapeutike në studime klinike të kontrolluara, afatmesme ose afatgjata: metformina ul kolesterolin total, LDLc dhe nivelet e triglicerideve.

Studimi i randomizuar i mundësve (UKPDS) ka përcaktuar se ka përfitim afatgjatë të kontrollit intensiv të glukozës në gjak në diabetin e tipit 2. Analiza e rezultateve për pacientët mbipeshë të trajtuar me metformin pas dështimit të trajtimit vetëm me dietë, tregoi:

- ulje të ndjeshme të riskut absolut të ndonjë ndërlikimi të lidhur me diabetin në grupin me metforminë (29.8 ngjarje/1,000 pacient-vite) kundrejt vetëm dietës (43.3 ngjarje/1.000 pacient-vite), p=0.0023, si dhe kundrejt grupeve me sulfonilure të kombinuara dhe të monoterapisë me insulinë (40.1 ngjarje/1,000 pacient-vite), p=0.0034
- ulje të ndjeshme të riskut absolut të çdo vdekshmërie të lidhur me diabetin: metformina 7.5 ngjarje/1,000 pacient-vite, vetëm dieta 12.7 ngjarje/1,000 pacient-vite, p=0.017
- ulje të ndjeshme të riskut absolut të vdekshmërisë së përgjithshme: metformin 13.5 ngjarje/1,000 pacient-vite kundrejt trajtimit vetëm me dietë 20.6 ngjarje/1,000 pacient-vit,

1.3.1	Sitagliptin/Metformin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

- ($p=0.011$), dhe kundërt grupeve me sulfonilure të kombinuar dhe monoterapisë me insulinë 18.9 ngjarje/1,000 pacient-vite ($p=0.021$)
- ulje të ndjeshme të riskut absolut të infarktit të miokardit: metformina 11 ngjarje/1,000 pacient-vite, vetëm dieta 18 ngjarje/1,000 pacient-vite, ($p=0.01$).

TECOS ishte një studim i radomizuar me 14,671 pacientë në popullatën me synim për trajtim me një HbA_{1c} prej ≥ 6.5 deri në 8.0 % me sëmundje të konstatuar CV, të cilët morën sitagliptin (7,332) 100 mg në ditë (ose 50 mg në ditë nëse eGFR bazë ishte ≥ 30 dhe < 50 mL/min/1.73 m²) ose placebo (7,339) të shtuar në standardet rajonale të kujdesit të zakonshëm për HbA_{1c} dhe faktorët e riskut CV. Pacientët me një eGFR < 30 mL/min/1.73 m² nuk duhej të regjistroheshin në studim. Popullata e studimit përfshinte 2,004 pacientë ≥ 75 vjeç dhe 3,324 pacientë me dëmtim të veshkave (eGFR < 60 mL/min/1.73 m²).

Gjatë rrjedhës së studimit, diferenca e përgjithshme mesore e vlerësuar (SD) në HbA_{1c} midis grupeve me sitagliptin dhe placebo ishte 0.29 % (0.01), 95 % CI (-0.32, -0.27); $p < 0.001$.

Pika fundore parësore kardiovaskulare ishte një përbërje e shfaqjes së parë të vdekjes kardiovaskulare, infarktit jofatal të miokardit, sulmit jo fatal në tru, ose shtrimit në spital për anginë të paqëndrueshme. Pikat fundore dytësore kardiovaskulare përfshinin shfaqjen e parë të vdekjes kardiovaskulare, infarktit jofatal të miokardit ose sulmit jofatal; shfaqja e parë e përbërësve individualë të përbërjes parësore; vdekshmëria nga të gjitha shkaqet; dhe shtrimet në spital për dështimin kongjektiv të zemrës.

Pas përcjelljes mesore prej 3 vitesh, sitagliptina, kur i shtohet kujdesit të zakonshëm, nuk rrit riskun e ngjarjeve të padëshiruara dhe të rënda kardiovaskulare ose riskun e shtrimit në spital për dështimin e zemrës në krahasim me kujdesin e zakonshëm pa sitagliptin në pacientët me diabet të tipit 2 (Tabela 3).

Tabela 3: Normat e rezultateve të përbëra kardiovaskulare dhe rezultatet kyçe dytësore

	Sitagliptin 100 mg		Placebo		Raporti i rrezikut (95 % CI)	p- vlera [†]
	N (%)	Norma e inciden cës për 100 pacient vite [*]	N (%)	Norma e incidencë s për 100 pacient- vite		
Analiza në popullatën me synim për trajtim						
Numri i pacientëve	7,332		7,339			
Pika fundore parësore e përbërë (Vdekja kardiovaskulare, infarkti jofatal i miokardit, sulmi jo fatal në tru, ose shtrimi në spital për anginë të paqëndrueshme)	839 (11.4)	4.1	851 (11.6)	4.2	0.98 (0.89–1.08)	<0.001

1.3.1	Sitagliptin/Metformin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Pika fundore dytësore e përbërë (Vdekja kardiovaskulare, infarkti jofatal i miokardit, ose sulmi jo fatal në tru)	745 (10.2)	3.6	746 (10.2)	3.6	0.99 (0.89–1.10)	<0.001
Rezultati dytësor						
Vdekja kardiovaskulare	380 (5.2)	1.7	366 (5.0)	1.7	1.03 (0.89–1.19)	0.711
Të gjithë infarktet e miokardit (fatalë dhe jofatalë)	300 (4.1)	1.4	316 (4.3)	1.5	0.95 (0.81–1.11)	0.487
Të gjitha sulmet në tru (fatale dhe jofatale)	178 (2.4)	0.8	183 (2.5)	0.9	0.97 (0.79–1.19)	0.760
Shtrim në spital për anginë të paqëndrueshme	116 (1.6)	0.5	129 (1.8)	0.6	0.90 (0.70–1.16)	0.419
Vdekje nga çdo shkak	547 (7.5)	2.5	537 (7.3)	2.5	1.01 (0.90–1.14)	0.875
Shtrim në spital për dështim të zemrës [‡]	228 (3.1)	1.1	229 (3.1)	1.1	1.00 (0.83–1.20)	0.983

*Shkalla e incidencës për 100 pacient-vite llogaritet si $100 \times (\text{numri total i pacientëve me } \geq 1 \text{ ngjarje gjatë periudhës së pranueshme të ekspozimit për totalin e pacient-vite të përcjelljes})$.

[†] Bazuar në një model Cox të shtresuar sipas rajonit. Për pikat fundore të përbëra, vlerat p korrespondojnë me një test të joinferioritetit duke kërkuar të tregojë se raporti i rrezikut është më i vogël se 1.3. Për të gjitha pikat e tjera fundore, vlerat p korrespondojnë me një test të diferencave në shkallët e riskut.

[‡] Analiza e shtrimit në spital për dështimin e zemrës u rregullua për historikun e dështimit të zemrës në nivel bazë.

Popullata pediatrike

Agjencia Evropiane e Barnave ka hequr dorë nga obligimi për të paraqitur rezultatet e studimeve me produktin medicinal të referencës që përmban sitagliptin dhe metformin hidroklorur në të gjitha nëngrupet e popullatës pediatrike me diabet mellitus të tipit 2 (shiko seksionin 4.2 për informacion mbi përdorimin pediatrik).

Siguria dhe efikasiteti i shtimit të sitagliptinës në pacientët pediatrikë të moshës 10 deri në 17 vjeç me diabet të tipit 2 dhe nën kontroll të pamjaftueshëm të glikemisë së metforminës me ose pa insulinë, u vlerësua në dy studime mbi 54 javë. Shtimi i sitagliptinës (e administruar si sitagliptin + metformin ose sitagliptin + metformin me çlirim të zgjatur (XR)) u krahasua me shtimin e placebos në metformin ose metformin XR.

Teksa superioriteti i reduktimit të HbA1c u demonstrua për sitagliptin + metformin / sitagliptin + metformin XR ndaj metforminës në javën e 20-të në analizën e bashkuar të këtyre dy studimeve, rezultatet nga studimet individuale ishin jokonsistente. Për më tepër, në javën 54 nuk u vu re efikasitet më i madh për sitagliptin + metformin / sitagliptin + metformin XR krahasuar me metformin. Prandaj, sitagliptina/metformina nuk duhet të përdoret në pacientët pediatrikë të moshës 10 deri në 17 vjeç për shkak të efikasitetit të pamjaftueshëm (shiko seksionin 4.2 për informacion mbi përdorimin pediatrik).

5.2 Vetitë farmakokinetike

1.3.1	Sitagliptin/Metformin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Sitagliptina/metformina

Një studim i bioekuivalencës në subjekte të shëndetshëm tregoi se tabletat e kombinimit sitagliptin/metformin hidroklorur i janë bioekuivalente me administrimin e njëkohshëm të fosfatit të sitagliptinës dhe metformin hidroklorurit si tableta individuale.

Deklaratat e mëposhtme pasqyrojnë vetitë farmakokinetike të substancave individuale aktive të Maymetsi.

Sitagliptina

Përthithja

Pas administrimit oral të një doze prej 100 mg në subjekte të shëndetshëm, sitagliptina u përthit shpejt, me përqendrimet maksimale plazmatike (T_{max} mesore) që ndodhin 1 deri në 4 orë pas dozës, AUC mesatare plazmatike e sitagliptinës ishte $8.52 \mu M \cdot orë$, C_{max} ishte 950 nM. Biodisponueshmëria absolute e sitagliptinës është afërsisht 87%. Meqenëse administrimi i njëkohshëm i një shujte me yndyrna të larta me sitagliptinë nuk kishte asnjë efekt në farmakokinetikën, sitagliptina mund të administrohet me ose pa ushqim.

AUC plazmatike e sitagliptinës u rrit në një mënyrë proporcionale me dozën. Proporcionaliteti i dozës nuk u përcaktua për C_{max} dhe C_{24} orë (C_{max} u rrit në mënyrë më të madhe se proporcionale me dozën dhe C_{24} orë u rrit në mënyrë më pak se proporcionale me dozën).

Shpërndarja

Vëllimi mesor i shpërndarjes në gjendje të qëndrueshme pas një doze të vetme 100 mg intravenoze të sitagliptinës në subjektet e shëndetshme është afërsisht 198 litra. Pjesa e sitagliptinës e lidhur në mënyrë të kthyeshme me proteinat e plazmës është e ulët (38%).

Biotransformimi

Sitagliptina eliminohet kryesisht e pandryshuar në urinë dhe metabolizmi është rrugë e vogël. Përafërsisht 79% e sitagliptinës ekskretohet e pandryshuar në urinë.

Pas një doze orale [^{14}C] sitagliptinë, afërsisht 16% e radioaktivitetit ekskretohet si metabolitë të sitagliptinës. Gjashtë metabolitë u zbuluan në nivele gjurmë dhe nuk pritet të kontribuojnë në aktivitetin frenues plazmatik të DPP-4 të sitagliptinës. Studimet *in vitro* treguan se enzima kryesore përgjegjëse për metabolizmin e kufizuar të sitagliptinës është CYP3A4, me kontribut nga CYP2C8.

Të dhënat *in vitro* treguan se sitagliptina nuk është frenues i izoenzimave CYP CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 ose 2B6, dhe nuk është nxitës i CYP3A4 dhe CYP1A2.

Eliminimi

Pas administrimit të një doze orale [^{14}C] sitagliptinë në subjektet e shëndetshme, afërsisht 100% e radioaktivitetit të administruar u eliminua në feçe (13%) ose urinë (87%) brenda një jave nga marrja e dozës. $T_{1/2}$ terminale e dukshme pas një doze orale prej 100 mg të sitagliptinës ishte afërsisht 12.4 orë. Sitagliptina akumulohet vetëm minimalisht me doza të shumëfishta. Pastrimi i veshkave ishte afërsisht 350 ml/min.

Eliminimi i sitagliptinës ndodh kryesisht nëpërmjet sekretimit renal dhe përfshin sekretim aktiv tubular. Sitagliptina është një substrat për transportuesin organik të anionit njerëzor-3 (hOAT-3), i cili mund të përfshihet në eliminimin renal të sitagliptinës. Nuk është vërtetuar relevanca klinike e hOAT-3 në transportin e sitagliptinës. Sitagliptina është gjithashtu një substrat i p-glikoproteinës, i cili gjithashtu mund të përfshihet në ndërmjetësimin e eliminimit nga veshkat të sitagliptinës. Sidoqoftë, ciklosporina, një frenues i p-glikoproteinës, nuk e zvogëloi pastrimin renal të sitagliptinës. Sitagliptina nuk është një substrat për transportuesit OCT2 ose OAT1 ose PEPT1/2. *In vitro*, sitagliptina nuk e frenoi transportin e ndërmjetësuar nga OAT3 ($IC_{50}=160 \mu M$) ose p-glikoproteina (deri në $250 \mu M$) në

1.3.1	Sitagliptin/Metformin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

përqendrimet plazmatike relevante terapeutike. Në një studim klinik, sitagliptina kishte një efekt të vogël në përqendrimet e digoksinës plazmatike, duke treguar se sitagliptina mund të jetë frenues i lehtë i p-glikoproteinës.

Karakteristikat në pacientë

Farmakokinetika e sitagliptinës ishte përgjithësisht e ngjashme në subjekte të shëndetshme dhe në pacientët me diabet të tipit 2.

Dëmtimi i veshkave

U krye një studim me etiketë të hapur dhe me dozë të vetme për të vlerësuar farmakokinetikën e një doze të ulur të sitagliptinës (50 mg) në pacientët me shkallë të ndryshme të dëmtimit kronik të veshkave në krahasim me subjekte normalë të shëndetshëm të kontrollit. Studimi përfshiu pacientë me dëmtim të butë, të moderuar dhe të rëndë të veshkave, si dhe pacientë me ESRD në hemodializë. Për më tepër, efektet e dëmtimit të veshkave në farmakokinetikën e sitagliptinës në pacientët me diabet të tipit 2 dhe me dëmtim të butë, të moderuar ose të rëndë të veshkave (përfshirë ESRD), u vlerësuan duke përdorur analizat farmakokinetike të popullatës.

Krahasuar me subjektet normal të shëndetshëm të kontrollit, AUC plazmatike e sitagliptinës u rrit për afërsisht 1.2 dhe 1.6 herë në pacientët me dëmtim të lehtë të veshkave ($\text{GFR} \geq 60$ deri < 90 ml/min) dhe pacientët me dëmtim të moderuar të veshkave ($\text{GFR} \geq 45$ deri < 60 ml/min), përkatësisht. Për shkak se rritjet e kësaj shkalle nuk janë klinikisht relevante, rregullimi i dozës në këta pacientë nuk është i nevojshëm.

AUC plazmatike e sitagliptinës u rrit afërsisht 2 herë në pacientët me dëmtim të moderuar të veshkave ($\text{GFR} \geq 30$ në < 45 ml/min) dhe afërsisht 4 herë në pacientët me dëmtim të rëndë të veshkave ($\text{GFR} < 30$ ml/min), duke përfshirë pacientët me ESRD në hemodializë. Sitagliptina u hoq në mënyrë modeste nga hemodializa (13.5 % gjatë një seance hemodialize 3-4-orëshe, duke filluar 4 orë pas dozës).

Dëmtimi i mëlçisë

Nuk nevojitet rregullim i dozës së sitagliptinës për pacientët me dëmtim të butë ose të moderuar të mëlçisë (nota Child-Pugh ≤ 9). Nuk ka përvojë klinike në pacientët me dëmtim të rëndë të mëlçisë (nota Child-Pugh > 9). Megjithatë, për shkak se sitagliptina eliminohet kryesisht nga veshkat, dëmtimi i rëndë i mëlçisë nuk pritet të ndikojë në farmakokinetikën e sitagliptinës.

Të moshuarit

Nuk kërkohet rregullim i dozës bazuar në moshë. Moshë nuk pati ndikim klinikisht domethënës në farmakokinetikën e sitagliptinës bazuar në të dhënat e një analize farmakokinetike të popullatës të Fazës I dhe Fazës II. Subjektet e moshuar (65 deri në 80 vjeç) kishin afërsisht 19% përqendrimet plazmatike më të larta të sitagliptinës në krahasim me subjektet më të rinj.

Popullata pediatrike

Farmakokinetika e sitagliptinës (dozë e vetme prej 50 mg, 100 mg ose 200 mg) është hulumtuar në pacientët pediatrikë (10 deri në 17 vjeç) me diabet të tipit 2. Në këtë popullatë, AUC e rregulluar me dozë e sitagliptinës në plazmë ishte afërsisht 18% më e ulët në krahasim me pacientët e rritur me diabet të tipit 2 për një dozë 100 mg. Nuk është kryer asnjë studim me sitagliptinë në pacientët pediatrikë nën 10 vjeç.

Karakteristikat e tjera të pacientit

Nuk nevojitet rregullim i dozës bazuar në gjininë, racën ose indeksin e masës trupore (BMI). Këto karakteristika nuk patën efekt klinikisht domethënës në farmakokinetikën e sitagliptinës bazuar në të dhënat e një analize të përbërë farmakokinetike të Fazës I dhe në të dhënat e një analize farmakokinetike të popullatës të Fazës I dhe Fazës II.

1.3.1	Sitagliptin/Metformin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Metformina

Përthithja

Pas një doze orale të metforminës, T_{max} arrihet në 2.5 orë. Biodisponueshmëria absolute e një tablete metformine 500 mg është afërsisht 50-60 % në subjekte të shëndetshme. Pas një doze orale, pjesa e papërthithur e gjetur në feçe ishte 20-30 %.

Pas administrimit oral, përthithja e metforminës është e ngopur dhe jo e plotë. Supozohet se farmakokinetika e përthithjes së metforminës është jolineare. Në dozat e zakonshme të metforminës dhe skemat e dozimit, përqendrimet plazmatike të gjendjes së qëndrueshme arrihen brenda 24-48 orëve dhe në përgjithësi janë më pak se 1 µg/mL. Në provat klinike të kontrolluara, nivelet maksimale plazmatike të metforminës (C_{max}) nuk i kalonin 5 µg/mL, edhe në doza maksimale.

Ushqimi zvogëlon masën dhe vonon pak përthithjen e metforminës. Pas administrimit të një doze prej 850 mg, u vu re një përqendrim maksimal i plazmës 40% më i ulët, një rënie në AUC për 25% dhe një zgjatje e kohës deri në përqendrimin maksimal plazmatik për 35 minuta. Relevanca klinike e kësaj uljeje është e panjohur.

Shpërndarja

Lidhja me proteinat plazmatike është e papërfillshme. Metformina ndahet në eritrocite. Piku i gjakut është më i ulët se ai i plazmës dhe shfaqet afërsisht në të njëjtën kohë. Qelizat e kuqe të gjakut me shumë mundësi përfaqësojnë një ndarje dytësore të shpërndarjes. Vd mesore varionte mes 63 - 276 L.

Biotransformimi

Metformina ekskretohet e pandryshuar në urinë. Tek njerëzit nuk është identifikuar asnjë metabolit.

Eliminimi

Pastrimi renal i metforminës është > 400 ml/min, çka tregon se metformina eliminohet nga filtrimi glomerular dhe sekretimi tubular. Pas një doze orale, gjysmë-jeta terminale e dukshme e eliminimit është afërsisht 6.5 orë. Kur është i dëmtuar funksioni i veshkave, pastrimi i veshkave zvogëlohet në proporcion me atë të kreatininës dhe kështu zgjatet gjysmë-jeta e eliminimit, duke çuar në një rritje të niveleve të metforminës në plazmë.

5.3. Të dhënat paraklinike të sigurisë

Me Maymetsi nuk është kryer asnjë studim me kafshë.

Në studimet 16-javore në të cilat qentë u trajtuan vetëm me metforminë ose me një kombinim të metforminës dhe sitagliptinës, nuk u vu re asnjë toksicitet shtesë nga kombinimi. NOEL në këto studime u vu vëzhgues në ekspozime ndaj sitagliptinës afërsisht 6 herë më të larta se ekspozimi i njeriut dhe ndaj metforminës afërsisht 2.5 herë më të larta se ekspozimi i njeriut.

Të dhënat e mëposhtme janë gjetje në studimet e kryera individualisht me sitagliptinë ose metforminë.

Sitagliptina

Toksiciteti i veshkave dhe i mëlçisë u vu re te brejtësit në vlerat e ekspozimit sistematik 58 herë më të larta se niveli i ekspozimit të njeriut, ndërsa niveli pa efekt u konstatua në 19 herë më të lartë se niveli i ekspozimit të njeriut. Anomalitë e dhëmbëve prerës u vunë re te minjtë në nivele ekspozimi 67 herë më të larta se niveli i ekspozimit klinik; niveli pa efekt për këtë gjetje ishte 58-fish bazuar në studimin 14-javor të minjve. Rëndësia e këtyre gjetjeve për njerëzit është e panjohur. Shenjat fizike kalimtare të lidhura me trajtimin, disa prej të cilave sugjerojnë toksicitet nervor, siç janë frymëmarrja me gojë të hapur, pështyma, vjellja me shkumë të bardhë, ataksi, dridhje, ulje e aktivitetit dhe/ose qëndrim i përkulur, janë vërejtur te qentë në nivele ekspozimi afërsisht 23 herë më të larta se niveli i ekspozimit klinik. Përveç kësaj, u vëzhgues histologjikisht degjenerim shumë i lehtë ose i lehtë i muskujve skeletik

1.3.1	Sitagliptin/Metformin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

në doza që rezultuan në nivele të ekspozimit sistematik afërsisht 23 herë më të larta se niveli i ekspozimit të njeriut. Një nivel pa efekt për këto gjetje u konstatua në një ekspozim 6-fish të nivelit të ekspozimit klinik.

Sitagliptina nuk është demonstruar të jetë gjenotoksike në studimet paraklinike. Sitagliptina nuk ishte kancerogjene te minjtë. Tek minjtë, pati një incidencë të shtuar të adenomave dhe karcinomave hepatike në nivele të ekspozimit sistematik 58 herë më të larta se niveli i ekspozimit të njeriut. Meqenëse hepatotoksiciteti është treguar të lidhet me induksionin e neoplazisë hepatike tek minjtë, kjo rritje e incidencës së tumoreve hepatike tek minjtë ka gjasa të jetë dytësore ndaj toksicitetit kronik hepatic në këtë dozë të lartë. Për shkak të marzhit të lartë të sigurisë (19-fish në këtë nivel pa efekt), këto ndryshime neoplazike nuk konsiderohen relevante për situatën tek njerëzit.

Asnjë efekt i lidhur me trajtimin në fertilitet nuk u vërejt në minjtë meshkuj dhe femra të cilëve iu dha sitagliptinë para dhe gjatë çiftëzimit.

Në një studim të zhvillimit para/pas lindjes, i kryer te minjtë, sitagliptina nuk tregoi efekte të padëshirueshme.

Studimet e toksicitetit riprodhues treguan një rritje të lehtë të incidencës së keqformimeve të brinjëve të fetusit (të munguara, hipoplastike dhe të valëzuara) te pasardhësit e minjve në nivele të ekspozimit sistematik, më shumë se 29 herë më të larta se nivelet e ekspozimit të njeriut. Toksiciteti i nënës u pa te lepujt në nivele më shumë se 29 herë sesa ekspozimi i njeriut. Për shkak të marzheve të larta të sigurisë, këto gjetje nuk sugjerojnë një risk relevant për riprodhimin njerëzor. Sitagliptina sekretohet në sasi të konsiderueshme në qumështin e minjve në laktacion (raporti qumësht/plazmë: 4:1).

Metformina

Të dhënat paraklinike për metforminën nuk tregojnë ndonjë rrezik të veçantë për njerëzit bazuar në studimet konvencionale të farmakologjisë së sigurisë, toksicitetit me doza të përsëritura, gjenotoksicitetit, potencialit kancerogjen, toksicitetit ndaj riprodhimit.

6. VEÇORITË FARMACEUTIKE

6.1. Lista e ekscipientëve

Bërthama e tabletës

povidon
celuloza mikrokristaline
manitol
laurilsulfat natriumi
stearat magnezi.

Film mbështjellësi

hipromeloza
dioksid titani (E171)
talk
propilen glikoli
oksid hekuri i kuq (E172)

6.2. Papajtueshmëritë e mëdha

Nuk aplikohet.

1.3.1	Sitagliptin/Metformin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

6.3. Afati i përdorimit

3 vjet

6.4. Masat e veçanta për ruajtje

PVC/PE/PVDC/PE/PVC//Alu blistera:

Të ruhet në temperaturë deri në 30°C. Ruajeni në paketimin origjinal të mbrojtur nga lagështia.

6.5 Natyra dhe përmbajtja e kontejnerit

Blister (PVC/PE/PVDC/PE/PVC//Alu): 56 film tableta të mbështjellura, në një kuti.

Blister (PVC/PE/PVDC/PE/PVC//Alu), paketë kalendarike: 56 film tableta të mbështjellura, në një kuti.

6.6. Masat e veçanta për asgjësim

Nuk ka kërkesa të veçanta për asgjësimin.

7. BARTËSI I AUTORIZIMIT TË MARKETINGUT

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slloveni

8. NUMRAT E AUTORIZIMIT TË MARKETINGUT

MA-0351/24/10/2023

MA-0352/24/10/2023

9. DATA E AUTORIZIMIT TË PARË OSE RIPËRTËRITJES SË AUTORIZIMIT

Data e autorizimit të parë: 24.10.2023

10. DATA E REVIDIMIT TË TEKSTIT

12/2023