

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Janumet 50 mg/850 mg pilloli miksijin b'rita

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola fiha sitagliptin phosphate monohydrate ekwivalenti għal 50 mg ta' sitagliptin u 850 mg ta' metformin hydrochloride.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Pillola roża miksija b'rita, forma ta' kapsula b' "515" imnaqqxa fuq naħa waħda.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Għal pazjenti adulti b'dijabete mellitus tip 2:

Janumet huwa indikat bħala zieda mad-dieta u ma' l-eżerċizzju biex itejjeb il-kontroll glicemiku għal pazjenti mhux ikkontrollati adegwament, fuq id-doża massima ttollerata ta' metformin waħdu jew għal dawk li diġà qegħdin jiġu kkurati b'kumbinazzjoni ta' sitagliptin u metformin.

Janumet huwa indikat f'kumbinazzjoni ma' sulphonylurea (jiġifieri, terapija ta' kumbinazzjoni tripla) bħala zieda mad-dieta u l-eżerċizzju f'pazjenti mhux ikkontrollati adegwament fuq id-doża massima ttollerata ta' metformin u sulphonylurea.

Janumet huwa indikat bħala terapija tripla kombinata ma' agonist ta' peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR $\gamma$ ) (jiġifieri, thiazolidinedione) bħala zieda mad-dieta u l-eżerċizzju f'pazjenti mhux ikkontrollati adegwament b'metformin u agonist ta' PPAR $\gamma$  bid-doża massima ttollerata tagħhom.

Janumet huwa indikat ukoll bħala zieda mal-insulina (jiġifieri, terapija tripla kombinata) bħala zieda mad-dieta u mal-eżerċizzju biex jitjeb il-kontroll taz-zokkor fid-demm f'pazjenti meta doża stabbli ta' insulina u ta' metformin waħdu ma jipprovdix kontroll adegwat.

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

#### Pożoloġija

Id-doża ta' terapija kontra l-iperqliċemija b'Janumet għandha tkun individwalizzata fuq il-baži tal-kors kurrenti, l-effettività, u t-tolerabbiltà tal-pazjent waqt li ma tinqabizx id-doża massima ta' kuljum irrakkomandata ta' 100 mg sitagliptin.

*Adulti b'funzjoni renali normali (GFR  $\geq$  90 mL/min)*

Għal pazjenti mhux ikkontrollati adegwament fuq id-doża massima ttollerata ta' monoterapija b' metformin

Għal pazjenti mhux ikkontrollati adegwament fuq metformin waħdu, id-doża tal-bidu tas-soltu għandha tkun ta' 50 mg sitagliptin darbtejn kuljum (doża totali ta' kuljum 100 mg) kif ukoll id-doża ta' metformin li tkun diġà bdiet tittiehed.

Għal pazjenti li sejrjn jaqilbu minn għoti konkomitanti ta' sitagliptin u metformin

Għal pazjenti li sejrjn jaqilbu minn għoti konkomitanti ta' sitagliptin u metformin, Janumet għandu jinbeda fid-doża ta' sitagliptin u metformin li tkun diġà bdiet tittiehed.

Għal pazjenti mhux ikkontrollati adegwament fuq terapija doppja kombinata bid-doża massima ttollerata ta' metformin u sulphonylurea

Id-doża għandha tipprovdi sitagliptin 50 mg darbtejn kuljum (doża totali ta' kuljum 100 mg) u doża ta' metformin simili għad-doża li diġà qegħda tittiehed. Meta Janumet jintuża f' kombinazzjoni ma' sulphonylurea, tista' tkun meħtieġa doża aktar baxxa ta' sulphonylurea biex tnaqqas ir-riskju ta' ipoglicemija (ara sezzjoni 4.4).

Għal pazjenti mhux ikkontrollati adegwament fuq terapija doppja kombinata bid-doża massima ttollerata ta' metformin u agonist ta' PPAR $\gamma$

Id-doża għandha tipprovdi sitagliptin mogħti bhala 50 mg darbtejn kuljum (doża totali ta' kuljum 100 mg) u doża ta' metformin simili għad-doża li diġà qiegħda tittiehed.

Għal pazjenti mhux ikkontrollati adegwament fuq terapija doppja kombinata b' insulina u d-doża massima ttollerata ta' metformin

Id-doża għandha tipprovdi sitagliptin b' doża ta' 50 mg darbtejn kuljum (doża totali ta' kuljum ta' 100 mg) u doża ta' metformin simili għad-doża li diġà qiegħda tittiehed. Meta Janumet jintuża flimkien mal-insulina, tista' tkun meħtieġa doża aktar baxxa biex jitnaqqas ir-riskju ta' ipoglicemija (ara sezzjoni 4.4).

Għal doži differenti ta' metformin, Janumet jinsab bhala 50 mg sitagliptin u 850 mg metformin hydrochloride jew 1,000 mg metformin hydrochloride.

Il-pazjenti kollha għandhom ikomplu bid-dieta rrakkomandata tagħhom li tinkludi t-tqassim adegwat ta' karboidrat matul il-jum.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment renali

Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment hafif tal-kliwi (rata ta' filtrazzjoni mill-glomeruli [GFR - *glomerular filtration rate*]  $\geq 60$  mL/min). Il-GFR għandha tiġi evalwata qabel jinbeda t-trattament bi prodotti li jkun fihom metformin u mill-inqas kull sena wara dan. F'pazjenti b'riskju akbar ta' aktar progressjoni ta' indeboliment renali u fl-anzjani, il-funzjoni renali għandha tkun evalwata b' mod aktar frekwenti, eż. kull 3-6 xhur.

Id-doża massima ta' kuljum ta' metformin preferibbilment għandha tinqasam fi 2-3 doži kuljum. F'pazjenti b'GFR  $<60$  mL/min fatturi li jistgħu jżidu r-riskju ta' aċidoži lattika (ara sezzjoni 4.4) għandhom jiġu analizzati qabel ma jiġi kkunsidrat il-bidu ta' metformin.

Jekk ma tkunx disponibbli qawwa adegwata ta' Janumet, għandhom jiġu użati monokomponenti individwali minflok il-kombinazzjoni ta' doża fissa.

<u>GFR mL/min</u>	<u>Metformin</u>	<u>Sitagliptin</u>
60-89	<u>Doża massima ta' kuljum hi 3000 mg. F'konnessjoni ma' funzjoni renali li qed tonqos, jista' jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża.</u>	<u>Doża massima ta' kuljum hi 100 mg.</u>

45-59	<u>Doża massima ta' kuljum hi 2000 mg. L-oghla doża inizjali hi daqs nofs id-doża massima.</u>	<u>Doża massima ta' kuljum hi 100 mg.</u>
30-44	<u>Doża massima ta' kuljum hi 1000 mg. L-oghla doża inizjali hi daqs nofs id-doża massima.</u>	<u>Doża massima ta' kuljum hi 50 mg.</u>
< 30	<u>Metformin huwa kontraindikat.</u>	<u>Doża massima ta' kuljum hi 25 mg.</u>

#### *Indeboliment tal-fwied*

Janumet m'għandux jintuża f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied (ara sezzjoni 5.2).

#### *Anzjani*

Minhabba li metformin u sitagliptin huma eliminati mill-kliwi, Janumet għandu jintuża b'kawtela fuq pazjenti li huma akbar fl-età. Sorveljanza tal-funzjoni tal-kliwi hija neċessarja biex tgħin fil-prevenzjoni ta' aċidożi lattika assoċjata ma' metformin, partikolarment fl-anzjani (ara sezzjonijiet 4.3 and 4.4).

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Janumet fit-tfal u adoloxxenti mit-twelid sal-età ta' < 18-il sena ma għewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

#### Metodu ta' kif għandu jingħata

Janumet għandu jingħata darbtejn kuljum mal-ikel sabiex jitnaqqsu r-reazzjonijiet gastrointestinali avversi assoċjati ma' metformin.

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Janumet huwa kontraindikat f'pazjenti b':

- sensitività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1 (ara sezzjonijiet 4.4 and 4.8);
- kull tip ta' aċidożi metabolika akuta (bħal aċidożi lattika, ketoaċidożi dijabetika);
- stat ta' qabel koma tad-dijabete;
- insuffiċjenza renali severa (GFR < 30 mL/min) (ara sezzjoni 4.4);
- kundizzjonijiet akuti bil-potenzjal li jibddu l-funzjoni tal-kliwi bħalma huma:
  - deidratazzjoni,
  - infezzjoni severa,
  - xokk,
  - għoti intravaskulari ta' mediċini ta' kuntrast li fihom il-jodju (ara sezzjoni 4.4);
- mard akut jew kroniku li jista' jikkaġuna ipoksja tat-tessut bħalma huwa:
  - falliment kardijaku jew respiratorju,
  - infart majokardjali reċenti,
  - xokk;
- indeboliment epatiku;
- intossikazzjoni akuta bl-alkoħol, alkoħoliżmu;
- treddiġh.

### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

#### Generali

Janumet m'għandux jintuża f'pazjenti b'dijabete tip 1 jew għall-kura ta' ketoaċidożi dijabetika.

### Pankreatite akuta

L-użu ta' inibituri ta' DPP-4 għe assoċjat ma' riskju li tiżviluppa pankreatite akuta. Il-pazjenti għandhom jiġu infurmata bis-sintomu li huwa karatteristiku tal-pankreatite akuta: uġiġh addominali persistenti u sever. Riżoluzzjonijiet tal-pankreatite għew osservati wara l-waqfien ta' sitagliptin (bi jew minghajr kura ta' appoġġ), iżda għew irrapporati każijiet rari ħafna ta' pankreatite nekrotizzanti jew emorraġika u/jew mewt. Jekk ikun hemm suspett ta' pankreatite, Janumet u prodotti mediċinali oħrajn li potenzjalment huma suspettużi għandhom jitwaqqfu; jekk tiġi kkonfermata pankreatite akuta, Janumet m'għandux jinbeda mill-ġdid. Għandu jkun hemm kawtela f'pazjenti bi storja ta' pankreatite.

### Aċidożi lattika

Aċidożi lattika, komplikazzjoni metabolika rari ħafna iżda serja, il-biċċa l-kbira sseħħ ma' aggravar akut tal-funzjoni renali jew mard kardjorespiratorju jew sepsi. Akkumulazzjoni ta' metformin isseħħ ma' aggravar akut tal-funzjoni renali u żżid ir-riskju ta' aċidożi lattika.

F'każ ta' deidratazzjoni (rimettar sever, dijarea, deni jew tnaqqis fit-teħid ta' fluwidu), metformin għandu jitwaqqaf b'mod temporanju u huwa rakkomandat kuntatt ma' professjonist fil-kura tas-saħħa.

Prodotti mediċinali li jistgħu jfixklu l-funzjoni renali b'mod akut (bħal sustanzi kontra l-pressjoni għolja, diuretici u NSAIDs) għandhom jinbdew b'kawtela f'pazjenti ttrattati b'metformin. Fatturi oħra ta' riskju għal aċidożi lattika huma konsum eċċessiv ta' alkohol, insuffiċjenza epatika, dijabete ikkontrollata b'mod mhux adegwat, ketożi, sawm fit-tul u kwalunkwe kundizzjoni assoċjata ma' nuqqas ta' ossiġnu fit-tessuti, kif ukoll l-użu fl-istess waqt ta' prodotti mediċinali li jistgħu jikkawżaw aċidożi lattika (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.5).

Pazjenti u/jew dawk li jikkurawhom għandhom jiġu infurmata dwar ir-riskju ta' aċidożi lattika. Aċidożi lattika hija kkaratterizzata minn qtugħ ta' nifs aċidotiku, uġiġh addominali, bughawwieġ fil-muskoli, astenija u ipotermija segwiti minn koma. F'każ ta' sintomi suspettati, il-pazjent għandu jieqaf jiehdu metformin u jfittex attenzjoni medika immedjata. Sejbiet dijanjostiċi tal-laboratorju huma tnaqqis fil-pH tad-demem (< 7.35), zieda fil-livelli ta' lactate fil-plażma (>5 mmol/l) u zieda fl-anion gap u l-proporzjon ta' lactate/pyruvate.

### Funzjoni renali

Il-GFR għandha tiġi evalwata qabel jinbeda t-trattament u b'mod regolari wara dan (ara sezzjoni 4.2). Janumet huwa kontraindikata f'pazjenti b'GFR <30 mL/min u għandu jitwaqqaf temporanjament fil-preżenza ta' kundizzjonijiet li jibdlu l-funzjoni renali (ara sezzjoni 4.3).

### Ipoglicemija

Pazjenti li qegħdin jirċievu Janumet flimkien ma' sulphonylurea jew mal-insulina, jistgħu jkunu f'riskju għal ipoglicemija. Għaldaqstant, jista' jkun meħtieġ tnaqqis fid-doża tas-sulphonylurea jew tal-insulina.

### Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva

Wara t-tqegħid fis-suq kien hemm rapporti ta' reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva serji f'pazjenti kkurati b'sitagliptin. Dawn ir-reazzjonijiet inkludew anafilassi, angioedima, u kundizzjonijiet esfoljattivi tal-ġilda nkluż is-sindromu ta' Stevens-Johnson. Dawn ir-reazzjonijiet seħħew fi żmien l-ewwel 3 xhur wara l-bidu ta' kura b'sitagliptin, b'xi rapporti li graw ukoll wara l-ewwel doża. Jekk tkun issuspettata reazzjoni ta' sensitività eċċessiva, Janumet għandu jitwaqqaf, għandhom jiġu stmata kawżi potenzjali oħrajn għall-avveniment, u għandha tinbeda kura alternattiva għad-dijabete (ara sezzjoni 4.8).

### Pemfigojd bulluż

Wara t-tqegħid fis-suq kien hemm rapporti ta' pemfigojd bulluż f'pazjenti li kienu qed jieħdu inibituri ta' DPP-4 inkluz sitagliptin. Jekk ikun issuspettat pemfigojd bulluż, Janumet għandu jitwaqqaf.

### Kirurgija

Janumet għandu jitwaqqaf fil-ħin ta' kirurgija taħt anestesija ġenerali, fis-sinla tad-dahar jew epidurali. It-terapija tista' terġa' tinbeda mill-ġdid mhux qabel 48 siegħa wara l-kirurgija jew wara li

tinbeda mill-ġdid nutrizzjoni orali u bil-patt li l-funzjoni renali tkun ġiet evalwata mill-ġdid u nstabet li hija stabbli.

#### Għoti ta' sustanzi ta' kuntrast jodinati

Għoti intravaskulari ta' sustanzi ta' kuntrast jodinati jista' jwassal għal nefropatija kkawżata mill-kuntrast, li twassal għal akkumulazzjoni ta' metformin u riskju akbar ta' aċidożi lattika. Janumet għandu jitwaqqaf qabel jew fil-ħin tal-proċedura tat-tehid tal-immaġni u m'għandux jerga' jinbeda qabel mill-inqas 48 siegħa wara, bil-patt li l-funzjoni renali tkun ġiet evalwata mill-ġdid u nstabet li hija stabbli (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.5).

#### Bidla fl-istat kliniku ta' pazjenti b' dijabete tip 2 li diġà kienu kkontrollati

Pazjent b' dijabete tip 2 li diġà kien ikkontrollat sewwa fuq Janumet li jiżviluppa anormalitajiet tal-laboratorju jew mard kliniku (speċjalment mard vag u mard mhux ċar biżżejjed) għandu jiġi evalwat minnufih għal evidenza ta' ketoaċidożi jew aċidożi lattika. L-evalwazzjoni għandha tinkludi elettroliti u ketoni fis-serum, zokkor fid-demm, u, jekk indikati, livelli ta' pH, lactate, pyruvate, u metformin fid-demm. Jekk issehh aċidożi ta' forma waħda jew l-oħra, il-kura għandha titwaqqaf minnufih u jinbdew miżuri korrettivi adattati.

#### Sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

### **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

L-għoti konkomitanti ta' dozi multipli ta' sitagliptin (50 mg darbtejn kuljum) u metformin (1,000 mg darbtejn kuljum) ma biddilx b'mod sinifikanti l-farmakokinetika ta' sitagliptin jew ta' metformin f'pazjenti b' dijabete tip 2.

Ma sarux studji farmakokinetiċi ta' interazzjoni ta' mediċini b'Janumet; madankollu, studji bħal dawn saru individwalment bis-sustanzi attivi, sitagliptin u metformin.

#### Użu fl-istess waqt mhuwiex rakkomandat

##### Alkoħol

Intossikazzjoni bl-alkoħol hija assoċjata ma' riskju akbar ta' aċidożi lattika, b'mod partikolari f'każijiet ta' sawm, malnutrizzjoni jew indeboliment epatiku.

##### Sustanzi ta' kuntrast jodinati

Janumet irid jitwaqqaf qabel jew fil-ħin tal-proċedura tat-tehid tal-immaġni u m'għandux jerga' jinbeda qabel mill-inqas 48 siegħa wara, bil-patt li l-funzjoni renali tkun ġiet evalwata mill-ġdid u nstabet li hija stabbli (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

#### Taħlitiet li jeħtieġu prekawzjonijiet għall-użu

Xi prodotti mediċinali jistgħu jaffettwaw il-funzjoni renali b'mod hażin u dan jista' jżid ir-riskju ta' aċidożi lattika, eż. NSAIDs, inklużi inibituri selettivi ta' cyclo-oxygenase (COX) II, inibituri ta' ACE, antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II u diuretiki, speċjalment diuretiki *loop*. Meta tibda jew tuża prodotti bħal dawn flimkien ma' metformin, huwa meħtieġ monitoraġġ mill-qrib tal-funzjoni renali.

L-użu konkomitanti ta' mediċini li jinterferixxu mas-sistemi komuni ta' trasport mit-tubuli tal-kliewi involuti fl-eliminazzjoni ta' metformin mill-kliewi (eż., it-trasportatur organiku katjoniku 2 [OCT2 - organic cationic transporter-2] / inibituri ta' hafna mediċini u ta' estrużjoni ta' tossini [MATE multidrug and toxin extrusion] bħal ranolazine, vandetanib, dolutegravir, u cimetidine) jista' jżid l-esponiment sistemiku għal metformin u jista' jżid ir-riskju għal aċidożi lattika. Qis il-benefiċċji u r-riskji tal-użu konkomitanti. Għandu jitqies monitoraġġ mill-qrib tal-kontroll glicemiku, aġġustament tad-doża fil-pożoloġija rakkomandata u bidliet fit-trattament tad-dijabete meta prodotti bħal dawn jingħataw fl-istess ħin.

Il-glukokortikosteroidi (mogħtija permezz ta' rotot sistemiċi u lokali), agonisti tar-riċetturi ta' beta 2, u diuretiki għandhom attività iperglicemika minnhom infushom. Il-pazjenti għandhom ikunu infurmati u għandha ssir sorveljanza aktar frekwenti taz-zokkor fid-demm, speċjalment fil-bidu ta' kura bi prodotti mediċinali bħal dawn. Jekk meħtieġ, id-doża ta' prodott mediċinali kontra l-iperglicemija bil-prodott mediċinali l-ieħor għandha tkun aġġustata waqt it-terapija u wara li jitwaqqaf.

Impedituri-ACE jistgħu jnaqqsu l-livelli ta' zokkor fid-demm. Jekk meħtieġ, id-doża ta' prodott mediċinali kontra l-iperglicemija bil-prodott mediċinali l-ieħor għandha tkun aġġustata waqt it-terapija u wara li jitwaqqaf.

#### Effetti ta' prodotti mediċinali oħrajn fuq sitagliptin

Dejta *in vitro* u klinika hawn taħt tissuggerixxi li hemm ftit riskju għal interazzjonijiet klinikament sinifikanti wara l-ġħoti ta' prodotti mediċinali oħra.

Studji *in vitro* indikaw li l-enzima primarja responsabbli għall-metaboliżmu limitat ta' sitagliptin hija CYP3A4, b'kontribuzzjoni minn CYP2C8. F'pazjenti b'funzjoni tal-kliewi normali, il-metaboliżmu, inkluż dak permezz ta' CYP3A4, għandu biss rwol żgħir fir-rata ta' eliminazzjoni ta' sitagliptin. Il-metaboliżmu jista' jkollu rwol aktar sinifikanti fl-eliminazzjoni ta' sitagliptin fl-isfond ta' indeboliment tal-kliewi sever jew mard tal-kliewi tal-aħħar fażi (ESRD). Għal din ir-raġuni, huwa possibbli li impedituri qawwija ta' CYP3A4 (jigifieri, ketoconazole, itraconazole, ritonavir, clarithromycin) jistgħu jbiddu l-farmakokinetika ta' sitagliptin f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi sever jew ESRD. L-effetti ta' impedituri qawwija ta' CYP3A4 fl-isfond ta' indeboliment tal-kliewi ma ġewx stmati fi studju kliniku.

Studji ta' trasport *in vitro* urew li sitagliptin huwa sottostrat għal p-glycoprotein u organic anion transporter-3 (OAT3). Trasport ta' sitagliptin medjat minn OAT3 kien imfikkell minn probenecid *in vitro*, għalkemm hemm ftit riskju ta' interazzjoni klinikament sinifikanti. Għoti konkomitanti ta' impedituri OAT3 ma kienx evalwat *in vivo*.

*Cyclosporin*: Sar studju biex jistma l-effett ta' ciclosporin, impeditur qawwi tal-glikoproteina p, fuq il-farmakokinetika ta' sitagliptin. Għoti flimkien ta' doża orali waħda ta' 100 mg ta' sitagliptin u doża orali waħda ta' 600 mg ta' ciclosporin ziedet l-AUC u s-C<sub>max</sub> ta' sitagliptin b'madwar 29 % u 68 %, rispettivament. Dawn il-bidliet fil-farmakokinetika ta' sitagliptin ma kinux ikkunsidrati li għandhom sinifikat kliniku. It-tneħħija ta' sitagliptin mill-kliewi ma kinitx mibdula b'mod sinifikanti. Għalhekk, mhumiex mistennija interazzjonijiet sinifikanti b'impedituri oħrajn tal-glikoproteina p.

#### Effetti ta' sitagliptin fuq prodotti mediċinali oħrajn

*Digoxin*: Sitagliptin kellu effett żgħir fuq il-koncentrazzjonijiet ta' digoxin fil-plażma. Wara l-ġħoti ta' 0.25 mg digoxin flimkien ma' 100 mg ta' sitagliptin kuljum għal 10 ijiem, l-AUC ta' digoxin fil-plażma żdiedet b'medja ta' 11 %, u s-C<sub>max</sub> tal-plażma b'medja ta' 18 %. Ma huwa rrakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża ta' digoxin. Madankollu, pazjenti b'riskju ta' tossiċità ta' digoxin għandhom ikunu mmonitorjati għal dan meta sitagliptin u digoxin jingħataw flimkien.

Dejta *in vitro* tissuggerixxi li sitagliptin ma jfikkilx u lanqas jinduċi iżoenżmi CYP450. Fi studji kliniċi, sitagliptin ma bidilx b'mod sinifikanti l-farmakokinetika ta' metformin, glyburide, simvastatin, rosiglitazone, warfarin, jew kontraċettivi orali, li tipprovdi evidenza *in vivo* ta' tendenza baxxa f'li jikkaguna interazzjonijiet ma' sottostrati ta' CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, u t-trasportatur katjoniku organiku (OCT). Sitagliptin jista' jkun impeditur dgħajjed ta' p-glycoprotein *in vivo*.

## **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

### Tqala

M'hemmx dejta adegwata dwar l-użu ta' sitagliptin f'nisa tqal. Studji f'annimali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva b'doži għoljin ta' sitagliptin (ara sezzjoni 5.3).

Dejta limitata tissuggerixxi li l-użu ta' metformin f'nisa tqal mhuwiex assoċjat ma žieda fir-riskju ta' formazzjoni difettuża. Studji f'animali b'metformin ma jurux li hemm effetti ħżiena fuq it-tqala, l-iżvilupp tal-embriju jew tal-fetu, il-ħlas jew l-iżvilupp ta' wara t-twelid (ara wkoll sezzjoni 5.3).

Janumet m'għandux jintuża waqt it-tqala. Jekk pazjenta tixtieq li tohroġ tqila jew jekk isseħħ tqala, il-kura għandha titwaqqaf u l-pazjenta għandha tinqaleb għal kura bl-insulina mill-aktar fis possibbli.

#### Treddiġh

Ma sar l-ebda studju b'sustanzi attivi kkombinati ta' dan il-prodott mediċinali f'animali li qegħdin irediġh. Fi studji magħmula bis-sustanzi attivi individwali, kemm sitagliptin u kemm metformin jitfaċċaw fil-ħalib ta' firien li jkunu qegħdin irediġh. Metformin johroġ fil-ħalib tal-omm f'ammonti żgħar. Janumet għalhekk m'għandux jintuża f'nisa li qegħdin irediġh (ara sezzjoni 4.3).

#### Fertilità

Dejta dwar l-animali ma tindikax li kura b'sitagliptin għandha effett fuq il-fertilità tal-animali maskili u femminili. M'hemmx dejta dwar il-bnedmin.

### **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Janumet m'għandu l-ebda effett jew fit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Madankollu, waqt is-sewqan u l-użu ta' magni, wieħed għandu jzomm f'moħħu li ġew irrappurtati sturdament u nġhas tqil b'sitagliptin.

Barra minn hekk, il-pazjenti għandhom ikunu mwissija dwar ir-riskju ta' ipoglicemija meta Janumet jintuża f'kombinazzjoni ma' sulphonylurea jew mal-insulina.

### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

#### Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Ma saru l-ebda provi terapewtiċi kliniċi b'pilloli Janumet, madankollu ntweriet il-bijoeqwivalenza ta' Janumet ma' sitagliptin u metformin mgħotijin flimkien (ara sezzjoni 5.2). Ġew irrappurtati reazzjonijiet avversi serji inkluż pankreatite u reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva. Ipoglicemija kienet irrappurtata flimkien ma' sulphonylurea (13.8%) u l-insulina (10.9%).

#### Sitagliptin u metformin

##### *Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella*

Reazzjonijiet avversi huma elenkati hawn taħt bħala terminu ppreferut minn MedDRA permezz ta' klassi ta' sistema ta' organi u frekwenza assoluta (Tabella 1). Il-frekwenzi huma ddefiniti bħala: komuni hafna ( $\geq 1/10$ ); komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ); mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ); rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ); rari hafna ( $< 1/10,000$ ) u mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-dejta disponibbli).

**Tabella 1: Il-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi identifikati minn studji kliniċi kkontrollati bi placebo ta' sitagliptin u metformin waħedhom, u minn esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq**

Reazzjoni avversa	Frekwenza tar-reazzjoni avversa
<b>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</b>	
tromboċitopenija	Rari
<b>Disturbi fis-sistema immuni</b>	
reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva inkluż riżponsi anafilattiċi*†	Frekwenza mhix magħrufa
<b>Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni</b>	
ipoglicemija†	Komuni



<b>Reazzjoni avversa</b>	<b>Frekwenza tar-reazzjoni avversa</b>
<b>Disturbi fis-sistema nervuza</b>	
hedla ta' ngħas	Mhix komuni
<b>Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali</b>	
mard tal-interstizzju tal-pulmun*	Frekwenza mhix magħrufa
<b>Disturbi gastrointestinali</b>	
dijarea	Mhix komuni
nawsja	Komuni
gass	Komuni
stitikezza	Mhix komuni
uġiġh fin-naħa ta' fuq tal-addome	Mhix komuni
rimettar	Komuni
pankreatite akuta <sup>*,†,‡</sup>	Frekwenza mhix magħrufa
pankreatite emorragika u li tinnekrotizza fatali u mhux fatali <sup>*,†</sup>	Frekwenza mhix magħrufa
<b>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda</b>	
prurite <sup>*</sup>	Mhix komuni
angjoedima <sup>*,†</sup>	Frekwenza mhix magħrufa
raxx <sup>*,†</sup>	Frekwenza mhix magħrufa
urtikarja <sup>*,†</sup>	Frekwenza mhix magħrufa
vaskulite kutanja <sup>*,†</sup>	Frekwenza mhix magħrufa
kondizzjonijiet ta' taqbir tal-ġilda inkluż is-sindrome ta' Stevens-Johnson <sup>*,†</sup>	Frekwenza mhix magħrufa
pemfigojd bl-infafet <sup>*</sup>	Frekwenza mhix magħrufa
<b>Disturbi muskoluskeletriċi u tat-tessuti konnettivi</b>	
artralġja <sup>*</sup>	Frekwenza mhix magħrufa
mijalġja <sup>*</sup>	Frekwenza mhix magħrufa
uġiġh fl-idejn u fis-saqajn <sup>*</sup>	Frekwenza mhix magħrufa
uġiġh fid-dahar <sup>*</sup>	Frekwenza mhix magħrufa
artropatija <sup>*</sup>	Frekwenza mhix magħrufa
<b>Disturbi fl-kliewi u fis-sistema urinarja</b>	
indeboliment fil-funzjoni tal-kliewi <sup>*</sup>	Frekwenza mhix magħrufa
insuffiċjenza akuta tal-kliewi <sup>*</sup>	Frekwenza mhix magħrufa

\*Reazzjonijiet avversi li kienu identifikati minn sorveljanza wara t-tqeghid fis-suq.

†Ara sezzjoni 4.4.

‡ Ara l-Istudju TECOS dwar Sigurtà Kardjovaskulari hawn taħt.

#### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Xi reazzjonijiet avversi kienu osservati b' mod aktar frekwenti fi studji fejn sitagliptin intuża flimkien ma' metformin u ma' prodotti mediċinali oħra kontra d-dijabete milli fi studji ta' sitagliptin u metformin waħedhom. Dawn kienu jinkludu ipoglicemija (frekwenza komuni ħafna b' sulphonylurea jew insulina), stitikezza (komuni b' sulphonylurea), edima periferali (komuni b' pioglitazone), u uġiġh ta' ras u ħalq xott (mhux komuni bl-insulina).

#### *Sitagliptin*

Fi studji ta' monoterapija ta' 100 mg ta' sitagliptin mogħti waħdu darba kuljum u mqabbel ma' placebo, reazzjonijiet avversi rappurtati kienu uġiġh ta' ras, ipoglicemija, stitikezza, u sturdament.

Fost dawn il-pazjenti, il-każijiet avversi rappurtati mingħajr ma tqies jekk kinux ikkawżati mill-prodott mediċinali li seħħew f' tal-anqas 5 % tal-pazjenti kienu jinkludu infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-

apparat tan-nifs u nażofaringite. Barra dan, osteoartrite u uġiġh fl-idejn u fis-saqajn kienu rrapportati bi frekwenza mhix komuni (> 0.5 % oġhla fost dawk li jużaw sitagliptin minn dawk fil-grupp ta' kontroll).

### *Metformin*

Sintomi gastrointestinali ġew irrappurtati b' mod komuni hafna minn studji kliniċi ta' metformin u mill-użu tiegħu wara t-tqegħid fis-suq. Sintomi gastrointestinali b'hal nawsja, rimettar, dijarea, uġiġh fl-addome u telf t'aptit iseħħu b' mod l-aktar frekwenti fil-bidu tat-terapija u jitolqu waħedhom fil-biċċa l-kbira tal-każijiet. Reazzjonijiet avversi addizzjonali assoċjati ma' metformin jinkludu toġhma ta' metall (komuni); aċidożi lattika, disturbi fil-funzjoni tal-fwied, epatite, urtikarja, eritema, u ħakk (rari hafna). Kura fit-tul b' metformin ġiet assoċjata ma' tnaqqis fl-assorbiment tal-vitamina B12 li b' mod rari hafna tista' twassal għal defiċjenza sinifikanti b' mod kliniku ta' vitamina B12 (eż., anemija megaloblastika).

Il-kategoriji ta' frekwenza huma bbażati fuq taġrif li hemm fis-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' metformin li jinsab fl-UE.

### *L-Istudju TECOS dwar Sigurtà Kardjovaskulari*

Il-Prova ta' Valutazzjoni tar-Riżultati Kardjovaskulari b' sitagliptin (TECOS - *Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with sitagliptin*) kienet tinkludi 7,332 pazjent ittrattati b' sitagliptin, 100 mg kuljum (jew 50 mg kuljum jekk l-eGFR fil-linja bażi kienet  $\geq 30$  u  $< 50$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), u 7,339 pazjent ittrattati bi placebo fil-popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi trattata. Iż-żewġ trattamenti żdiedu mal-kura tas-soltu li l-mira taġhha kienet l-istandards reġjonali għal HbA<sub>1c</sub> u l-fatturi ta' riskju kardjovaskulari (CV). L-inċidenza totali ta' każijiet avversi serji f'pazjenti li kienu qed jirċievu sitagliptin kienet tixbah dik f'pazjenti li kienu qed jirċievu placebo.

Fil-popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi trattata, fost pazjenti li kienu qed jużaw l-insulina u/jew xi wieħed mis-sulphonylureas fil-linja bażi, l-inċidenza ta' ipoglicemija severa kienet 2.7 % f'pazjenti ttrattati b' sitagliptin u 2.5 % f'pazjenti ttrattati bi placebo; fost pazjenti li ma kinux qed jużaw insulina u/jew xi wieħed mis-sulphonylureas fil-linja bażi, l-inċidenza ta' ipoglicemija severa kienet 1.0 % f'pazjenti ttrattati b' sitagliptin u 0.7 % f'pazjenti ttrattati bi placebo. L-inċidenza ta' każijiet ta' pankreatite kkonfermati permezz ta' aġġudikazzjoni kienet 0.3 % f'pazjenti ttrattati b' sitagliptin u 0.2 % f'pazjenti ttrattati bi placebo.

### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi ssuspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi ssuspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa ssuspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizżla f' [Appendiċi V](#)**.

## **4.9 Doża eċċessiva**

Waqt provi kliniċi kkontrollati f' suġġetti b' saħħithom, ingħataw doži waħdiet sa 800 mg sitagliptin. Żidiet minimi fi QTc, mhux ikkunsidrati klinikament relevanti, kienu osservati fi studju f' doża ta' 800 mg sitagliptin. M'hemm l-ebda esperjenza b' doži ta' aktar minn 800 mg fi studji kliniċi. Fi studji ta' Fażi I b' doži multipli, ma kien hemm l-ebda reazzjoni avversa klinika relatata mad-doża osservata b' sitagliptin b' doži sa 600 mg kuljum għal perjodi sa 10 ijiem u 400 mg kuljum għal perjodi sa 28 jum.

Tehid żejjed ta' metformin (jew flimkien ma' riskji eżistenti ta' aċidożi lattika) jistgħu jwasslu għal aċidożi lattika li tirriżulta f' emergenza medika li teħtieġ kura fl-isptar. L-aktar metodu effettiv biex tneħhi lactate u metformin huwa permezz ta' emodijalizi.

Fi studji kliniċi, madwar 13.5 % tad-doża tneħhiet b' emodijalizi f' medda ta' 3 sa 4 sigħat. Mhux magħruf jekk sitagliptin huwix dijalizabbli permezz ta' dijalizi peritonejali.

Fil-każ li tittiehed doża eċċessiva, huwa raġonevoli li tuża l-miżuri ta' appoġġ tas-soltu, eż., tneħħija ta' materjal mhux assorbit mill-istonku u l-imsaren, tuża sorveljanza klinika (inkluż l-użu ta' elettrokardjogramma), u tistitwixxi terapija ta' appoġġ jekk meħtieġa.

## 5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

### 5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Mediċini użati fid-dijabete, Kumbinazzjonijiet ta' mediċini orali li jbaxxu z-zokkor, Kodiċi ATC: A10BD07

Janumet jikkumbina żewġ prodotti mediċinali kontra l-iperglicemija b'mekkaniżmi ta' azzjoni kumplementari biex jitjeb il-kontroll glicemiku f'pazjenti b'dijabete tip 2: sitagliptin phosphate, li hu impeditur dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4), u metformin hydrochloride, li hu membru tal-klassi biguanide.

#### Sitagliptin

##### *Mekkaniżmu ta' azzjoni*

Sitagliptin phosphate huwa impeditur attiv li jittiehed mill-halq, qawwi, ferm selettiv ta' l-enzim dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) għall-kura ta' diabete tip 2. L-impedituri DPP-4 huma klassi ta' mediċini li jaħdmu billi jtejb l-azzjoni ta' incretin. Sitagliptin iżid il-livelli ta' żewġ ormoni incretin attivi magħrufin, glucagon-like peptide-1 (GLP-1) u glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP), billi jimpedixxi l-enzima DPP-4. L-incretins huma parti minn sistema endoġena nvoluta li tirregola l-fisjoloġija ta' l-omejostażi taz-zokkor. Meta konċentrazzjonijiet ta' zokkor fid-demm huma normali jew għoljin, GLP-1 u GIP iżidu s-sintesi u t-tnixxija ta' insulina miċ-ċelloli alfa pankrejaċi. GLP-1 inaqqas ukoll t-nixxija ta' glukagon miċ-ċelloli alfa pankrejaċi, u jwassal għal tnaqqis fil-produzzjoni ta' zokkor fil-fwied. Meta l-livelli ta' zokkor fid-demm ikunu baxxi, it-tnixxija ta' insulina ma titjebx u t-tnixxija ta' glukagon ma tkunx imrażżna. Sitagliptin huwa impeditur qawwi u selettiv bil-bosta ta' l-enzima DPP-4 u f'konċentrazzjonijiet terapewtiċi ma jimpedixxi l-enzimi relatati mill-qrib DPP-8 jew DPP-9. Sitagliptin huwa differenti fl-istruttura kimika u azzjoni farmakoloġika minn analogi GLP-1, insulin, sulphonylureas jew meglitinides, biguanides, agonisti peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR $\gamma$ ), impedituri alpha-glucosidase, u analogi amylin.

Fi studju ta' jumejn f'individwi b'saħħithom, sitagliptin zied il-konċentrazzjonijiet attivi ta' GLP-1, filwaqt li metformin waħdu zied il-konċentrazzjonijiet attivi u totali ta' GLP-1 f'livelli simili. L-għoti fl-istess hin ta' sitagliptin u metformin kellu effett addittiv fuq il-konċentrazzjonijiet attivi ta' GLP-1. Sitagliptin, iżda mhux metformin, zied il-konċentrazzjonijiet attivi ta' GIP.

##### *Effikaċja u sigurtà klinika*

B'mod ġenerali, sitagliptin tejjeb il-kontroll glicemiku meta użat bħala monoterapija jew f'kura kombinata.

Fi provi kliniċi, sitagliptin bħala monoterapija jtejjeb il-kontroll glicemiku bi tnaqqis sinifikanti fl-emoglobina A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) u z-zokkor imkejjeġ wara sawm jew wara l-ikel. Tnaqqis fiz-zokkor fi stat ta' sawm (FPG) kien osservat fi 3 ġimghat, l-ewwel darba meta tkejjeġ l-FPG. L-inciċenza osservata ta' ipoglicemija f'pazjenti kkurati b'sitagliptin kien simili għal placebo. Il-piż tal-ġisem ma żdiedx mil-linja bażi b'terapija bi sitagliptin. Kien osservat titjib f'markers sostituti tal-funzjoni taċ-ċelloli beta, inklużi HOMA- $\beta$  (Stima ta' Mudell ta' Homeostazi- $\beta$ ), fil-proporzjon ta' proinsulina għal insulina, u f'miżuri ta' reazzjoni ta' ċelloli beta mit-test ta' tolleranza għall-ikla b'kampjuni meħudin spiss.

##### Studji ta' sitagliptin f'kumbinazzjoni ma' metformin

Fi studju kliniku kkontrollat bi placebo ta' 24 ġimgha biex jevalwa l-effikaċja u s-sigurtà taz-żieda ta' 100 mg sitagliptin darba kuljum ma' metformin li diġà jkun qiegħed jittiehed, sitagliptin għab titjib sinifikanti f'parametri glicemiċi meta mqabbel ma' placebo. Bidla mil-linja bażi fil-piż kienet simili

għal pazjenti kkurati b'sitagliptin meta mqabbla ma' placebo. F'dan l-istudju kien hemm incidenza simili ta' ipoglicemija rrapportata f'pazjenti kkurati bi sitagliptin jew bi placebo.

Fi studju fattorjali kkontrollat bi placebo ta' 24 ġimgha ta' terapija tal-bidu, sitagliptin 50 mg darbtejn kuljum f'kombinazzjoni ma' metformin (500 mg jew 1,000 mg darbtejn kuljum) għab titjib sinifikanti f'parametri glicemici meta mqabbel ma' monoterapija kemm wiehed u kemm bl-iehor. It-tnaqqis fil-piż korporali bil-kombinazzjoni ta' sitagliptin u metformin kien simili għal dak osservat b'metformin waħdu jew bi placebo; ma kien hemm l-ebda bidla mil-linja bażi għal pazjenti fuq sitagliptin waħdu. L-incidenza ta' ipoglicemija kienet simili fuq il-medda taż-żewġ gruppi ta' kura.

#### Studju ta' sitagliptin f'kombinazzjoni ma' metformin u sulphonylurea

Ġie mfassal studju kkontrollat bi placebo ta' 24 ġimgha biex jevalwa l-effikaċja u s-sigurtà ta' sitagliptin (100 mg darba kuljum) miżjud ma' glimepiride (waħdu jew f'kombinazzjoni ma' metformin). Iż-żieda ta' sitagliptin ma' glimepiride u metformin għabet titjib sinifikanti fil-parametri glicemici. Pazjenti kkurati b'sitagliptin kellhom żieda modesta fil-piż (+1.1 kg) meta mqabbla ma' dawk li ngħataw placebo.

#### Studju ta' sitagliptin f'kombinazzjoni ma' metformin u agonist ta' PPAR $\gamma$

Ġie mfassal studju ta' 26 ġimgha kkontrollat bil-placebo sabiex jiġu evalwati l-effikaċja u s-sigurtà ta' sitagliptin (100 mg darba kuljum) miżjud mal-kombinazzjoni ta' pioglitazone u metformin. Iż-żieda ta' sitagliptin ma' pioglitazone u metformin għabet titjib sinifikanti fil-parametri glicemici. Il-bidla mil-linja bażi fil-piż tal-ġisem kienet simili għall-pazjenti kkurati b'sitagliptin meta mqabbla mal-placebo. L-incidenza ta' ipoglicemija kienet ukoll simili f'pazjenti kkurati b'sitagliptin jew bi placebo.

#### Studju ta' sitagliptin f'kombinazzjoni ma' metformin u l-insulina

Ġie mfassal studju kkontrollat bi placebo ta' 24 ġimgha sabiex jevalwa l-effikaċja u s-sigurtà ta' sitagliptin (100 mg darba kuljum) miżjud ma' insulina (f'doża stabbli għal mill-inqas 10 ġimghat) flimkien ma' jew mingħajr metformin (għallinqas 1,500 mg). F'pazjenti li kienu qegħdin jiehdu insulina mħallta minn qabel, id-doża medja ta' kuljum kienet 70.9 U/kuljum. F'pazjenti li kienu qegħdin jiehdu insulina mhux imħallta minn qabel (intermedja/tagixxi fit-tul), id-doża medja ta' kuljum kienet 44.3 U/kuljum. Ma kien hemm ebda bidla sinifikanti mil-linja bażi fil-piż tal-ġisem fi grupp jew iehor. Dejta minn 73% tal-pazjenti li kienu qegħdin jiehdu metformin hija pprezentata fit-Tabella 2. Iż-żieda ta' sitagliptin mal-insulina għabet titjib sinifikanti fil-parametri glicemici. Ma kien hemm ebda bidla sinifikanti mil-linja bażi fil-piż tal-ġisem fi grupp jew iehor.

**Tabella 2: Rizultati ta' HbA<sub>1c</sub> fi studji ta' terapija ta' kombinazzjoni kkontrollata bi placebo ta' sitagliptin u metformin\***

Studju	Linja bażi medja HbA <sub>1c</sub> (%)	Bidla medja minn HbA <sub>1c</sub> fil-linja bażi (%)	Bidla medja f'HbA <sub>1c</sub> ikkoreġuta bi placebo (%) (95 % CI)
Sitagliptin 100 mg darba kuljum miżjud ma' terapija b'metformin <sup>II</sup> li diġà tkun qegħda tittiehed (N=453)	8.0	-0.7 <sup>†</sup>	-0.7 <sup>†,‡</sup> (-0.8, -0.5)
Sitagliptin 100 mg darba kuljum miżjud ma' terapija bi glimepiride + metformin <sup>II</sup> li diġà tkun qegħda tittiehed (N=115)	8.3	-0.6 <sup>†</sup>	-0.9 <sup>†,‡</sup> (-1.1, -0.7)

Studju	Linja baži medja HbA <sub>1c</sub> (%)	Bidla medja minn HbA <sub>1c</sub> fil-linja baži (%)	Bidla medja f' HbA <sub>1c</sub> ikkoreġuta bi placebo (%) (95 % CI)
Sitagliptin 100 mg darba kuljum miżjud ma' terapija b'pioglitazone + metformin <sup>¶</sup> li digà tkun qieghda tittiehed (N=152)	8.8	-1.2 <sup>†</sup>	-0.7 <sup>†,‡</sup> (-1.0, -0.5)
Sitagliptin 100 mg darba kuljum miżjud ma' terapija konkomitanti b'insulina u metformin <sup>¶</sup> (N=223)	8.7	-0.7 <sup>§</sup>	-0.5 <sup>§,‡</sup> (-0.7, -0.4)
Terapija tal-bidu (darbtejn kuljum) <sup>¶</sup> : Sitagliptin 50 mg + metformin 500 mg (N=183)	8.8	-1.4 <sup>†</sup>	-1.6 <sup>†,‡</sup> (-1.8, -1.3)
Terapija tal-bidu (darbtejn kuljum) <sup>¶</sup> : Sitagliptin 50 mg + metformin 1,000 mg (N=178)	8.8	-1.9 <sup>†</sup>	-2.1 <sup>†,‡</sup> (-2.3, -1.8)

\* Popolazzjoni Pazjenti Kollha Ikkurati (analizi intenzjoni-li-tikkura).

<sup>†</sup> Least squares tfisser aġġustat għal status ta' qabel kontra l-iperglicemija u l-valur fil-linja baži.

<sup>‡</sup> p < 0.001 imqabbel ma' placebo jew placebo + kura ta' kumbinazzjoni.

<sup>¶</sup> HbA<sub>1c</sub> (%) f' ġimgħa 24.

<sup>¶</sup> HbA<sub>1c</sub> (%) f' ġimgħa 26.

<sup>§</sup> Least squares tfisser aġġustat għall-użu tal-insulina fi Żjara 1 (imhallta minn qabel vs. mhux imhallta minn qabel [tagixxi f' hin intermedju – jew tagixxi għal hin twil]), u valur tal-linja baži.

Fi studju ta' 52 ġimgħa, li qabbel l-effikaċja u s-sigurtà taż-żieda ta' sitagliptin 100 mg darba kuljum jew glipizide (sulphonylurea) f' pazjenti b'kontroll glicemiku inadegwat fuq monoterapija b' metformin, sitagliptin kien simili għal glipizide fit-tnaqqis ta' HbA<sub>1c</sub> (-0.7 % bidla medja mil-linji baži f' ġimgħa 52, b' HbA<sub>1c</sub> fil-linja baži ta' madwar 7.5 % fiż-żewġ gruppi). Id-doża medja ta' glipizide użata fil-grupp ta' tqabbil kienet ta' 10 mg kuljum b' madwar 40 % tal-pazjenti jeħtieġu doża ta' glipizide ta' ≤ 5 mg/kuljum matul l-istudju. Madankollu, aktar pazjenti fil-grupp sitagliptin waqqfuh minhabba nuqqas ta' effikaċja milli fil-grupp ta' glipizide. Pazjenti kkurati b' sitagliptin urew tnaqqis sinifikanti fil-piż (-1.5 kg) mill-medja tal-linja baži meta imqabbel ma' żieda fil-piż f' pazjenti mogħtijin glipizide (+1.1 kg). F'dan l-istudju, il-proporzjon ta' proinsulina għal insulina, marker ta' effiċjenza ta' sintesi u tnixxija ta' insulina, tjeb b' sitagliptin u mar għall-agħar b' kura bi glipizide. L-inċidenza ta' ipoglicemija fil-grupp ta' sitagliptin (4.9 %) kienet ferm aktar baxxa minn dik fil-grupp ta' glipizide (32.0 %).

Studju ta' 24 ġimgħa kkontrollat bi placebo li kien jinvolvi 660 pazjent ġie mfassal biex jevalwa l-effikaċja u s-sigurtà ta' kif sitagliptin (100 mg darba kuljum) inaqas il-bżonn tal-insulina meta jiżdied ma' insulin glargine flimkien ma' metformin (mill-inqas 1,500 mg) jew mingħajru waqt terapija aktar intensa bl-insulina. Fost pazjenti li jieħdu metformin, l-HbA<sub>1c</sub> fil-linja baži kien ta' 8.70 % u d-doża tal-insulina fil-linja baži kienet ta' 37 IU/jum. Il-pazjenti ġew mgħallma biex jagħmlu titrazzjoni tad-doża tagħhom ta' insulin glargine abbażi tal-valuri taz-zokkor fid-demmi waqt is-sawm miksuba minn titqib tas-saba'. Fost pazjenti li kienu qed jieħdu metformin, f' Ġimgħa 24, iż-żieda fid-doża ta' kuljum tal-insulina kienet ta' 19 IU/jum f' pazjenti kkurati b' sitagliptin u ta' 24 IU/jum f' pazjenti kkurati bi placebo. It-tnaqqis fl-HbA<sub>1c</sub> għall-pazjenti kkurati b' sitagliptin, metformin, u insulina kien ta' -1.35 % meta mqabbel ma' -0.90 % għall-pazjenti kkurati bi placebo, metformin, u insulina, differenza ta' -0.45 % [CI ta' 95 %: -0.62, -0.29]. L-inċidenza ta' ipoglicemija kienet ta' 24.9 % għall-pazjenti kkurati b' sitagliptin, metformin, u insulina u ta' 37.8 % f' pazjenti kkurati bi placebo, metformin, u insulina. Id-differenza kienet l-aktar minhabba percentwal oġhla ta' pazjenti fil-grupp ta' placebo li

kellhom 3 episodji jew aktar ta' ipoglicemija (9.1 vs. 19.8 %). Ma kien hemm l-ebda differenza fl-  
incidenza ta' ipoglicemija qawwiya.

### Metformin

#### *Mekkaniżmu ta' azzjoni*

Metformin huwa biguanide b'effetti kontra l-iperglicemija, li jnaqqas kemm iz-zokkor bażali fil-  
plazma kif ukoll dak ta' wara l-ikel. Huwa ma jqanqalx tnixxija ta' insulina u għaldaqstant ma  
jipproduċix ipoglicemija.

Metformin jista' jaħdem permezz ta' tliet mekkanizmi:

- bi tnaqqis fil-produzzjoni ta' zokkor fil-fwiedbilli jimpedixxi glukoneoġenesi u glajkoġenoliżi
- fil-muskolu, billi jżid kemxejn is-sensittività ta' l-insulina, itejjeb it-teħid u l-użu ta' zokkor fil-  
periferija
- billi jittardja l-assorbiment ta' zokkor intestinali.

Metformin jistimola sintesi ta' glajkoġen intraċċellolari billi jaħdem fuq glycogen synthase. Metformin  
iżid il-kapaċità ta' trasport minn ġol-membrana ta' tipi speċifiċi ta' trasportaturi ta' zokkor (GLUT-1  
and GLUT-4).

#### *Effikaċja u sigurtà klinika*

Fil-bnedmin, metformin għandu effetti favorevoli fuq il-metaboliżmu tal-lipidi, indipendentement  
mill-azzjoni tiegħu fuq il-glicemija. Dan intwera f'dozi terapewtiċi fi studji kliniċi kkontrollati, ta'  
żmien medju jew żmien twil: metformin inaqqas il-kolesterol totali, LDLc u l-livelli ta' trigliceridi.

L-istudju prospettiv randomizzat (UKPDS) stabbilixxa l-benefiċċju ta' tul ta' żmien fuq kontroll  
intensiv ta' zokkor fid-demem f'dijabete tip 2. Analizi tar-riżultati għal pazjenti b'piz eċċessiv ikkurati  
b'metformin wara falliment ta' dieta waħidha wrew:

- tnaqqis sinifikanti fir-riskju assolut ta' kwalunkwe kumplikazzjoni relatata mad-dijabete fil-  
grupp ta' metformin (29.8 episodju/1,000 pazjenti-snin) kontra dieta waħidha  
(43.3 episodju/1,000 pazjenti-snin),  $p=0.0023$ , u kontra l-gruppi ta' monoterapija ta'  
kumbinazzjoni ta' sulphonylurea u insulina (40.1 episodju/1,000 pazjenti-snin),  $p=0.0034$
- tnaqqis sinifikanti fir-riskju assolut ta' kwalunkwe mortalità relatata mad-dijabete: metformin  
7.5 episodji/1,000 pazjenti-snin, dieta waħidha 12.7-il episodju/1,000 pazjenti-snin,  $p=0.017$
- tnaqqis sinifikanti fir-riskju assolut ta' mortalità totali: metformin  
13.5-il episodju/1,000 pazjenti-snin kontra dieta waħidha 20.6 episodju/1,000 pazjenti-snin,  
( $p=0.011$ ), u kontra l-gruppi ta' monoterapija ta' kumbinazzjoni ta' sulphonylurea u insulina  
18.9-il episodju/1,000 pazjenti-snin ( $p=0.021$ )
- tnaqqis sinifikanti fir-riskju assolut ta' infart majokardjali: metformin  
11-il episodju/1,000 pazjenti-snin, dieta waħidha 18-il episodju /1,000 pazjenti-snin, ( $p=0.01$ ).

It-TECOS kien studju każwali f'14,671 pazjent fil-popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi ttrattata b'HbA<sub>1c</sub>  
ta'  $\geq 6.5$  sa 8.0 % b'mard CV stabbilit li rievew sitagliptin (7,332) 100 mg kuljum (jew 50 mg kuljum  
jekk l-eGFR fil-linja bażi kienet  $\geq 30$  u  $< 50$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) jew placebo (7,339) miżjud mal-kura  
tas-soltu li l-mira tagħha kienet l-standards reġjonali għal HbA<sub>1c</sub> u fatturi ta' riskju CV. Pazjenti  
b'eGFR  $< 30$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> ma kellhomx jiġu rreġistrati fl-istudju. Il-popolazzjoni tal-istudju kienet  
tinkludi 2,004 pazjenti ta'  $\geq 75$  sena u 3,324 pazjent b'indeboliment tal-kliewi  
(eGFR  $< 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>).

Matul l-istudju, il-medja totali stmata (SD) tad-differenza f'HbA<sub>1c</sub> bejn il-gruppi ta' sitagliptin u l-  
placebo kienet 0.29 % (0.01), CI ta' 95 % (-0.32, -0.27);  $p < 0.001$ .

L-iskop finali kardjovaskulari primarju kien kompost tal-ewwel okkorrenza ta' mewt kardjovaskulari,  
infart mijokardijaku mhux fatali, puplesija mhux fatali, jew rikoverar l-isptar minħabba angina mhux  
stabbli. Skopijiet finali kardjovaskulari sekondarji kienu jinkludu l-ewwel okkorrenza ta' mewt  
kardjovaskulari, infart mijokardijaku mhux fatali, jew puplesija mhux fatali; l-ewwel okkorrenza tal-  
komponenti individwali tal-kompost primarju; mortalità minn kull kawża; u rikoverar l-isptar  
minħabba insuffiċjenza kongestiva tal-qalb.

Wara medjan ta' segwitu sa 3 snin, sitagliptin, meta zdieg mal-kura tas-soltu, ma ziedx ir-riskju ta' kazijiet kardjovaskulari avversi kbar jew ir-riskju ta' rikoverar l-isptar minhabba insufficjenza tal-qalb meta mqabbel mal-kura tas-soltu minghajr sitagliptin f'pazjenti b'dijabete tat-tip 2 (Tabella 3).

**Tabella 3: Rati tar-Rizultati Komposti Kardjovaskulari u Rizultati Sekondarji l-Aktar Importanti**

	Sitagliptin 100 mg		Placebo		Proporzjon ta' Periklu (CI ta' 95%)	Valur p <sup>†</sup>
	N (%)	Rata ta' incidenza ghal kull 100 sena ta' pazjent*	N (%)	Rata ta' incidenza ghal kull 100 sena ta' pazjent*		
<b>Analizi fil-Popolazzjoni bl-Intenzjoni li tiġi Ttrattata</b>						
<b>Numru ta' pazjenti</b>	7,332		7,339			
<b>Skop Finali Kompost Primarju</b> (Mewt kardjovaskulari, infart mijokardijaku mhux fatali, puplesija mhux fatali, jew rikoverar l-isptar ghal angina mhux stabbli)	839 (11.4)	4.1	851 (11.6)	4.2	0.98 (0.89–1.08)	<0.001
<b>Skop Finali Kompost Sekondarju</b> (Mewt kardjovaskulari, infart mijokardijaku mhux fatali, jew	745 (10.2)	3.6	746 (10.2)	3.6	0.99 (0.89–1.10)	<0.001
<b>Rizultat Sekondarju</b>						
Mewt kardjovaskulari	380 (5.2)	1.7	366 (5.0)	1.7	1.03 (0.89–1.19)	0.711
L-infarti mijokardijaci kollha (fatali u mhux fatali)	300 (4.1)	1.4	316 (4.3)	1.5	0.95 (0.81–1.11)	0.487
Il-puplesiji kollha (fatali u mhux fatali)	178 (2.4)	0.8	183 (2.5)	0.9	0.97 (0.79–1.19)	0.760
Rikoverar l-isptar minhabba angina mhux stabbli	116 (1.6)	0.5	129 (1.8)	0.6	0.90 (0.70–1.16)	0.419
Mewt minn kull kawza	547 (7.5)	2.5	537 (7.3)	2.5	1.01 (0.90–1.14)	0.875
Rikoverar l-isptar minhabba insufficjenza tal-qalb <sup>‡</sup>	228 (3.1)	1.1	229 (3.1)	1.1	1.00 (0.83–1.20)	0.983

\* Rata ta' incidenza ghal kull 100 sena ta' pazjent hija kkalkulata bhala  $100 \times (\text{in-numru totali ta' pazjenti b'kaz} \geq 1 \text{ matul il-perjodu eligibbli ta' esponiment ghas-snin totali ta' segwitu tal-pazjenti})$ .

<sup>†</sup> Ibbazat fuq il-mudell Cox stratifikat skont ir-regjun. Ghall-iskopijiet finali komposti, il-valuri p jaqblu ma' test ta' nuqqas ta' inferjorita li jfittex li juri li l-proporzjon ta' periklu huwa inqas minn 1.3. Ghall-iskopijiet finali l-ohrajn kollha, il-valuri p jaqblu ma' test ta' differenzi fir-rati ta' periklu.

<sup>‡</sup> L-analizi ta' rikoverar l-isptar ghal insufficjenza tal-qalb giet aggstata ghal storja ta' insufficjenza tal-qalb fil-linja bazi.

### Popolazzjoni pedjatrika

L-Agenzija Ewropea ghall-Medicini irrinunzjat ghall-obbligu li jigu pprezentati r-rizultati tal-istudji b'Janumet f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fid-dijabete mellitus ta' tip 2 (ara sezzjoni 4.2 ghal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

## 5.2 Taghrif farmakokinetiku

### Janumet

Studju ta' bijoekwivalenza f' suggetti b' sahhithom wera li pilloli ta' kumbinazzjoni Janumet (sitagliptin/metformin hydrochloride) huma bijoekwivalenti ghal ghoti konkomitanti ta' sitagliptin phosphate u metformin hydrochloride bhala pilloli individwali.

L-istqarrijiet li gejjin jirriflettu l-kwalitajiet tas-sustanzi attivi individwali ta' Janumet.

## Sitagliptin

### *Assorbiment*

Wara għoti orali ta' doża ta' 100 mg lil suġġetti b'saħħithom, sitagliptin kien assorbit malajr, bl-oghla konċentrazzjonijiet fil-plażma ( $T_{max}$  medjan) jseħħu l sa 4 sigħat wara d-doża, l-AUC fil-plażma medja ta' sitagliptin kienet ta' 8.52  $\mu\text{M}\cdot\text{siegħa}$ , is- $C_{max}$  kienet ta' 950 nM. Il-bijodisponibilità ta' sitagliptin hija madwar 87 %. Sitagliptin jista' jingħata ma' l-ikel jew fuq stonku vojta, minhabba li l-għoti konkomitanti ma' ikel b'ħafna xaħam ma' sitagliptin ma kellu l-ebda effett fuq il-farmakinetika.

L-AUC ta' sitagliptin żdied b'mod proporzjonali għad-doża. Il-proporzjonalità tad-doża ma kinitx stabbilita għas- $C_{max}$  u s- $C_{24hr}$  ( $C_{max}$  żdiedet b'mod akbar mill-mod proporzjonali għad-doża u s-  $C_{24hr}$  żdiedet b'mod inqas mill-mod proporzjonali għad-doża).

### *Distribuzzjoni*

Il-medja tal-volum ta' distribuzzjoni fi stat fiss wara doża waħda intravenuża ta' 100 mg sitagliptin lil suġġetti b'saħħithom huwa madwar 198 litru. Il-frazzjoni ta' sitagliptin marbut riversibbilment mal-proteini fil-plażma huwa wieħed baxx (38 %).

### *Bijotrasformazzjoni*

Sitagliptin huwa primarjament eliminat mhux mibdul fl-awrina, u l-metaboliżmu huwa passaġġ minuri. Madwar 79% ta' sitagliptin huwa eliminat mhux mibdul fl-awrina.

Wara doża orali ta' [ $^{14}\text{C}$ ]sitagliptin, madwar 16 % tar-radjuattività kienet eliminata bħala metaboliti ta' sitagliptin. Instabu traċċi ta' sitt metaboliti u mhumiex mistennija li jikkontribwixxu għall-attività inibitorja ta' DPP-4 fil-plażma kontra sitagliptin. Studji *in vitro* indikaw li l-enzima primarja responsabbli għall-metaboliżmu limitat ta' sitagliptin kienet CYP3A4, b'kontribuzzjoni minn CYP2C8.

Taġħrif *in vitro* wera li sitagliptin mhuwiex impeditur ta' iżoenzimi CYP CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 jew 2B6, u mhuwiex induttur ta' CYP3A4 u CYP1A2.

### *Eliminazzjoni*

Wara għoti ta' doża [ $^{14}\text{C}$ ]sitagliptin orali lil suġġetti b'saħħithom, madwar 100 % tar-radjuattività kienet eliminata fl-ippurġar (13 %) jew l-awrina (87 %) fi żmien ġimgħa mid-dożaġġ. It-  $t_{1/2}$  terminali apparenti wara doża orali ta' 100 mg ta' sitagliptin kienet madwar 12.4-il siegħa. Sitagliptin jakkumula minimament biss b'doži multipli. Ir-rata ta' eliminazzjoni tal-kliewi kienet ta' madwar 350 mL/min.

Eliminazzjoni ta' sitagliptin isseħħ primarjament permezz ta' eliminazzjoni mill-kliewi u tinvolvi tnixxija tubulari. Sitagliptin huwa sottostrat għal trasportatur-3 anijonju organiku tal-bniedem (hOAT-3), li jista' jkun involut f'eliminazzjoni ta' sitagliptin mill-kliewi. Ir-relevanza klinika ta' hOAT-3 fit-trasport ta' sitagliptin ma gietx stabbilita. Sitagliptin huwa wkoll sottostrat ta' p-glycoprotein, li jista' jkun ukoll involut fil-medjazzjoni ta' l-eliminazzjoni ta' sitagliptin mill-kliewi. Madankollu, ciclosporine, impeditur ta' p-glycoprotein, ma naqqasx ir-rata ta' eliminazzjoni ta' sitagliptin mill-kliewi. Sitagliptin mhuwiex sottostrat għal trasportaturi OCT2 jew OAT1 jew PEPT1/2. *In vitro*, sitagliptin ma impediex trasport medjat minn OAT3 ( $IC_{50}=160 \mu\text{M}$ ) jew p-glycoprotein (sa 250  $\mu\text{M}$ ) f'konċentrazzjonijiet fil-plażma terapewtikament relevanti. Fi studju kliniku, sitagliptin kellu effett żgħir fuq konċentrazzjonijiet ta' digoxin fil-plażma li jindika li sitagliptin jista' jkun impeditur dgħajef ta' p-glycoprotein.

### *Karatteristiċi f'pazjenti*

Il-farmakokinetika ta' sitagliptin kienet ġeneralment simili f'suġġetti f'saħħithom u f'pazjenti b'dijabete tip 2.

### *Indeboliment tal-kliewi*

Sar studju b'doża waħda, b'tikketta miftuħa biex jevalwa l-farmakokinetika ta' doża mnaqqsa ta' sitagliptin (50 mg) f'pazjenti bi gradi li jvarjaw ta' indeboliment tal-kliewi kroniku meta mqabbla ma' suġġetti ta' kontroll normali b'saħħithom. L-istudju inkluda pazjenti b'indeboliment tal-kliewi ħafif,



moderat u sever, kif ukoll pazjenti b'ESRD fuq l-emodijalisi. Barra dan, l-effetti ta' indeboliment tal-kliwi fuq il-farmakokinetika ta' sitagliptin f'pazjenti b'dijabete tat-tip 2 u indeboliment tal-kliwi, hafif, moderat jew qawwi (inkluż ESRD) ġew ivvalutati bl-użu ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni.

Meta mqabbla ma' individwi normali f'saħħithom b'hala kontroll, l-AUC ta' sitagliptin fil-plażma żdiedet b'madwar 1.2 drabi u 1.6 drabi f'pazjenti b'indeboliment hafif tal-kliwi ( $GFR \geq 60$  sa  $< 90$  mL/min) u pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliwi ( $GFR \geq 45$  sa  $< 60$  mL/min), rispettivament. Minhabba li żidiet ta' dan il-kobor mhumiex rilevanti b'mod kliniku, mhuwiex meħtieġ aġġustament fid-doża ta' dawn il-pazjenti.

L-AUC ta' sitagliptin fil-plażma żdiedet b'madwar darbtejn f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliwi ( $GFR \geq 30$  sa  $< 45$  mL/min) u b'madwar 4 darbiet f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliwi ( $GFR < 30$  mL/min), inklużi pazjenti b'ESRD li kienu fuq l-emodijalisi. Sitagliptin kien modestament imneħhi permezz ta' emodijaliżi (13.5 % fuq sessjoni ta' emodijaliżi ta' 3 sa 4 sigħat li jibdew 4 sigħat wara d-doża).

#### *Indeboliment tal-fwied*

L-ebda aġġustament fid-doża ma huwa necessarju għal sitagliptin għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied hafif għal moderat (punteġġ Child-Pugh  $\leq 9$ ). Ma hemm l-ebda esperjenza klinika f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (punteġġ Child-Pugh  $> 9$ ). Madankollu, minhabba li sitagliptin huwa primarjament eliminat mill-kliwi, indeboliment sever tal-fwied mhuwiex mistenni li jaffettwa l-farmakokinetika ta' sitagliptin.

#### *L-anzjani*

L-ebda aġġustament fid-doża ma huwa meħtieġ ibbażat fuq l-età. L-età ma kellhiex impatt klinikament sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' sitagliptin ibbażat fuq analiżi farmakokinetika ta' popolazzjoni ta' dejta Fażi I u Fażi II. Suġġetti anzjani (65 sa 80 sena) kellhom konċentrazzjonijiet ta' sitagliptin fil-plażma madwar 19 % aktar għoljin meta mqabbla ma' suġġetti iżgħar.

#### *It-tfal*

Ma sar l-ebda studju b'sitagliptin f'pazjenti pedjatriċi.

#### *Karatteristiċi ta' pazjenti oħrajn*

L-ebda aġġustament fid-doża ma huwa meħtieġ abbażi tas-sess, razza, jew indiċi tal-piż (BMI). Dawn il-karatteristiċi ma kellhom l-ebda effett klinikament sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' sitagliptin abbażi ta' analiżi ta' dejta farmakokinetika mhallta ta' Fażi I u fuq analiżi farmakokinetika ta' popolazzjoni ta' dejta ta' Fażi I u Fażi II.

#### Metformin

##### *Assorbiment*

Wara doża orali ta' metformin,  $T_{max}$  jintlaħaq f'2.5 sigħat. Il-bijodisponibbiltà assoluta ta' pillola ta' 500 mg metformin hija madwar 50-60 % f'suġġetti b'saħħithom. Wara doża orali, il-frazzjoni mhux assorbita rkuprata mill-purgar kienet 20-30 %.

Wara għoti orali, assorbiment ta' metformin jieqaf malajr u mhux komplut. Wiehed jassumi li l-farmakokinetika ta' assorbiment ta' metformin mhix linejari. Fid-doži u skedi ta' l-iddożar tas-soltu ta' metformin, konċentrazzjonijiet ta' stat fiss fil-plażma jintlaħqu fi żmien 24-48 siegħa u huma ġeneralment inqas minn 1  $\mu\text{g/mL}$ . Fi provi kliniċi kkontrollati, livelli massimi ta' metformin fil-plażma ( $C_{max}$ ) ma qabzux 5  $\mu\text{g/mL}$ , anke b'doži massimi.

L-ikel inaqqas il-kwantita' u jittardja xi ftit l-assorbiment ta' metformin. Wara l-għoti ta' doża ta' 850 mg, kienet osservata konċentrazzjoni massima fil-plażma ta' 40 % inqas, tnaqqis ta' 25 % fl-AUC u 35 min titwil fil-hin għal konċentrazzjoni massima fil-plażma. Ir-relevanza klinika ta' dan it-tnaqqis mhijiex magħrufa.

### *Distribuzzjoni*

L-irbit ma' proteini fil-plażma huwa negliġibbli. Metformin jinqasam għal ġol-eritrociti. Il-massimu fid-demmi huwa aktar baxx mill-massimu fil-plażma u jidher bejn wiehied u iehor fl-istess ħin. Iċ-ċelloli tad-demmi ħomor x'aktarx jirrappreżentaw kompartment sekondarju ta' distribuzzjoni. Il-Vd medju jvarja bejn 63 – 276 L.

### *Bijotrasformazzjoni*

Metformin huwa eliminat mhux mibdul fl-awrina. L-ebda metaboliti ma ġew identifikati fil-bnedmin.

### *Eliminazzjoni*

Ir-rata ta' eliminazzjoni ta' metformin mill-kliewi hija ta' > 400 mL/min, li tindika li metformin huwa eliminat permezz ta' filtrazzjoni glomerulari u tnixxija tubulari. Wara doża orali, il-half-life ta' l-eliminazzjoni terminali apparenti hija madwar 6.5 sigħat. Meta l-funzjoni tal-kliewi hija anqas min-normal, ir-rata ta' eliminazzjoni mill-kliewi tonqos skond il-kreatinin u għalhekk il-half-life ta' l-eliminazzjoni titwal, li twassal għal żidiet fil-livelli ta' metformin fil-plażma.

## **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Ma sar l-ebda studju fl-animali b'Janumet.

Fi studji ta' 16-il ġimgħa li fihom il-klieb ġew ittrattati jew b' metformin waħdu jew b' kombinazzjoni ta' metformin u sitagliptin, ebda tossiċità addizzjonali ma ġiet osservata mill-kombinazzjoni. Il-NOEL f'dawn l-istudji ġie osservat f' espożizzjonijiet għal sitagliptin ta' madwar 6 darbiet l-espożizzjoni umana u għal metformin ta' madwar 2.5 drabi l-espożizzjoni umana.

It-tagħrif li ġej huwa ta' riżultati fi studji magħmula bi sitagliptin jew metformin individwalment.

### Sitagliptin

Tossiċitajiet tal-kliewi u tal-fwied kienu osservati f'animali gerriema f'valuri ta' esponiment sistemiku ta' 58 darba l-livell ta' esponiment tal-bniedem, waqt li livell bla effett instab fi 19-il darba l-livell ta' esponiment tal-bniedem. Anormalitajiet fis-snien ta' quddiem kienu osservati f'firien f'livelli ta' esponiment ta' 67 darba l-livell ta' esponiment sistemiku; il-livell ta' bla effett għal din is-sejba kien ta' 58 darba, ibbażat fuq studju ta' 14-il ġimgħa fil-firien. Ir-relevanza ta' dawn is-sejbiet għall-bnedmin mhijiex magħrufa. Sinjali fiżiċi ta' qasir żmien relatati mal-kura, xi whud minnhom jissuġġerixxu tossiċità newrali, bħalma huma tehid ta' nifs b'halq miftuħ, tnixxija ta' saliva, emesi ta' ragħwa bajda, atassja, tregħid, tnaqqis fl-attività, u/jew qağħda mħattba kienu osservati fi klieb f'livelli ta' esponiment ta' madwar 23 darba l-livell ta' esponiment kliniku. Barra minn hekk, degenerazzjoni minn zghira għal zghira hafna tal-muskolu skelettrali kienet ukoll osservata taht il-mikroskopju f'dozi li jirriżultaw f' esponiment sistemiku ta' madwar 23 darba l-livell ta' esponiment fil-bniedem. Livell ta' bla effett għal dawn is-sejbiet instab f' esponiment ta' 6 darbiet il-livell ta' esponiment kliniku.

Sitagliptin ma ntweriex li huwa ġenotossiku fi studji ta' qabel l-użu kliniku. Sitagliptin ma kienx karċinogeniku fil-ġrieden. Fil-firien, kien hemm zieda fl-inċidenza ta' adenomi u karċinomi tal-fwied fil-livelli ta' esponiment sistemiku ta' 58 darba l-livell ta' esponiment fil-bniedem. Minhabba li t-tossiċità fil-fwied ntweriet li tikkorrispondi ma' induzzjoni ta' neoplejżja tal-fwied fil-firien, din iż-żieda fl-inċidenza ta' tumuri tal-fwied fil-firien x'aktarx kienet sekondarja għal tossiċità kronika tal-fwied f'din id-doża għolja. Minhabba l-margini għoli ta' sigurtà (19-il darba f'dan il-livell bla effett), dawn it-tibdiliet neoplastiċi mhumiex ikkunsidrati rilevanti għas-sitwazzjoni fil-bnedmin.

L-ebda effett relatat mal-kura ma kien osservat fuq il-fertilità f'firien irġiel u nisa li ngħataw sitagliptin qabel jew matul it-tgħammir.

Fl-istudju ta' żvilupp ta' qabel/ta' wara t-twelid magħmul fil-firien, sitagliptin ma wera l-ebda effett avvers.

Studji ta' tossiċità riproduttiva wrew zieda zghira fl-inċidenza ta' malformazzjonijiet tal-kustilji fetali (nuqqas, ipoplastiċi u kustilji mmewwġin) relatati mad-doża, fil-wild ta' firien f'livelli ta' esponiment

sistemiku aktar minn 29 darba l-livelli ta' esponiment fil-bniedem. Minhabba l-margini għoljin ta' sigurtà, dawn is-sejbiet ma jissuġġerixxux riskju relevanti għar-riproduzzjoni fil-bniedem. Sitagliptin jitfaċċa f'ammonti konsiderevoli għol-halib ta' firien li jkunu qegħdin ireddgħu (proporzjon halib/plażma: 4:1).

### Metformin

Dejta ta' qabel l-użu kliniku għal metformin ma turi l-ebda riskju speċjali għal bnedmin abbażi tal-farmakologija ta' sigurtà, tossiċità ta' doża ripetuta, ġenotossiċità, potenzjal karċinogenetiku, tossiċità għar-riproduzzjoni.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

#### Qalba tal-pillola

microcrystalline cellulose (E460)  
povidone K29/32 (E1201)  
sodium lauril sulfate  
sodium stearyl fumarate

#### Kisja b'rita

poly(vinyl alcohol)  
macrogol 3350  
talc (E553b)  
titanium dioxide (E171)  
iron oxide red (E172)  
iron oxide black (E172)

### **6.2 Inkompatabiltajiet**

Mhux applikabbli.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

Sentejn.

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

### **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

Folji opaki (PVC/PE/PVDC u aluminju).

Pakketti ta' 14, 28, 56, 60, 112, 168, 180, 196 pillola miksija b'rita, pakketti multipli li fihom 196 (2 pakketti ta' 98) u 168 (2 pakketti ta' 84) pillola miksija b'rita. Pakkett ta' 50 x 1 pilloli miksijin b'rita f'folji pperforati b'doża singola.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi**

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

## **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
L-Olanda

## **8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/08/455/001  
EU/1/08/455/002  
EU/1/08/455/003  
EU/1/08/455/004  
EU/1/08/455/005  
EU/1/08/455/006  
EU/1/08/455/007  
EU/1/08/455/015  
EU/1/08/455/017  
EU/1/08/455/019  
EU/1/08/455/020

## **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 16 ta' Lulju 2008  
Data tal-aħħar tiġdid: 13 ta' Marzu 2013

## **10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Janumet 50 mg/1,000 mg pilloli miksijin b'rita

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola fiha sitagliptin phosphate monohydrate ekwivalenti għal 50 mg ta' sitagliptin u 1,000 mg ta' metformin hydrochloride.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Pillola ħamra miksija b'rita, forma ta' kapsula b'"577" imnaqqa fuq naħa waħda.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Għal pazjenti adulti b'dijabete mellitus tip 2:

Janumet huwa indikat bħala zieda mad-dieta u ma' l-eżerċizzju biex itejjeb il-kontroll glicemiku għal pazjenti mhux ikkontrollati adegwament, fuq id-doża massima ttollerata ta' metformin waħdu jew għal dawk li diġà qegħdin jiġu kkurati b'kombinazzjoni ta' sitagliptin u metformin.

Janumet huwa indikat f'kombinazzjoni ma' sulphonylurea (jiġifieri, terapija ta' kombinazzjoni tripla) bħala zieda mad-dieta u l-eżerċizzju f'pazjenti mhux ikkontrollati adegwament fuq id-doża massima ttollerata ta' metformin u sulphonylurea.

Janumet huwa indikat ukoll bħala terapija tripla kombinata ma' agonist ta' peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR $\gamma$ ) (jiġifieri, thiazolidinedione) bħala zieda mad-dieta u l-eżerċizzju f'pazjenti mhux ikkontrollati adegwament b'metformin u agonist ta' PPAR $\gamma$  bid-doża massima ttollerata tagħhom.

Janumet huwa indikat ukoll bħala zieda mal-insulina (jiġifieri, terapija tripla kombinata) bħala zieda mad-dieta u mal-eżerċizzju biex jitjeb il-kontroll taz-zokkor fid-demm f'pazjenti meta doża stabbli ta' insulina u ta' metformin waħdu ma jipprovdix kontroll adegwat.

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

#### Pożoloġija

Id-doża ta' terapija kontra l-iperglicemija b'Janumet għandha tkun individwalizzata fuq il-baži tal-kors kurrenti, l-effettività, u t-tolerabilità tal-pazjent waqt li ma tinqabizx id-doża massima ta' kuljum irrakkomandata ta' 100 mg sitagliptin.

***Adulti b'funzjoni renali normali (GFR  $\geq$  90 mL/min)***

Għal pazjenti mhux ikkontrollati adegwament fuq id-doża massima ttollerata ta' monoterapija b' metformin

Għal pazjenti mhux ikkontrollati adegwament fuq metformin waħdu, id-doża tal-bidu tas-soltu għandha tkun ta' 50 mg sitagliptin darbtejn kuljum (doża totali ta' kuljum 100 mg) kif ukoll id-doża ta' metformin li tkun diġà bdiet tittiehed.

Għal pazjenti li sejrjn jaqilbu minn għoti konkomitanti ta' sitagliptin u metformin

Għal pazjenti li sejrjn jaqilbu minn għoti konkomitanti ta' sitagliptin u metformin, Janumet għandu jinbeda fid-doża ta' sitagliptin u metformin li tkun diġà bdiet tittiehed.

Għal pazjenti mhux ikkontrollati adegwament fuq terapija doppja kombinata bid-doża massima ttollerata ta' metformin u sulphonylurea

Id-doża għandha tipprovdi sitagliptin 50 mg darbtejn kuljum (doża totali ta' kuljum 100 mg) u doża ta' metformin simili għad-doża li diġà qegħda tittiehed. Meta Janumet jintuża f'kombinazzjoni ma' sulphonylurea, tista' tkun meħtieġa doża aktar baxxa ta' sulphonylurea biex tnaqqas ir-riskju ta' ipoglicemija (ara sezzjoni 4.4).

Għal pazjenti mhux ikkontrollati adegwament fuq terapija doppja kombinata bid-doża massima ttollerata ta' metformin u agonist ta' PPAR $\gamma$

Id-doża għandha tipprovdi sitagliptin mogħti bhala 50 mg darbtejn kuljum (doża totali ta' kuljum 100 mg) u doża ta' metformin simili għad-doża li diġà qiegħda tittiehed.

Għal pazjenti mhux ikkontrollati adegwament fuq terapija doppja kombinata b'insulina u d-doża massima ttollerata ta' metformin

Id-doża għandha tipprovdi sitagliptin b' doża ta' 50 mg darbtejn kuljum (doża totali ta' kuljum ta' 100 mg) u doża ta' metformin simili għad-doża li diġà qiegħda tittiehed. Meta Janumet jintuża flimkien mal-insulina, tista' tkun meħtieġa doża aktar baxxa biex jitnaqqas ir-riskju ta' ipoglicemija (ara sezzjoni 4.4).

Għal doži differenti ta' metformin, Janumet jinsab bhala 50 mg sitagliptin u 850 mg metformin hydrochloride jew 1,000 mg metformin hydrochloride.

Il-pazjenti kollha għandhom ikomplu bid-dieta rrakkomandata tagħhom li tinkludi t-tqassim adegwat ta' karboidrat matul il-jum.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment renali

Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment hafif tal-kliwi (rata ta' filtrazzjoni mill-glomeruli [GFR - *glomerular filtration rate*]  $\geq$  60 mL/min). Il-GFR għandha tiġi evalwata qabel jinbeda t-trattament bi prodotti li jkun fihom metformin u mill-inqas kull sena wara dan. F'pazjenti b'riskju akbar ta' aktar progressjoni ta' indeboliment renali u fl-anzjani, il-funzjoni renali għandha tkun evalwata b'mod aktar frekwenti, eż. kull 3-6 xhur.

Id-doża massima ta' kuljum ta' metformin preferibbilment għandha tinqasam fi 2-3 doži kuljum. F'pazjenti b'GFR <60 mL/min fatturi li jistgħu jżidu r-riskju ta' aċidoži lattika (ara sezzjoni 4.4) għandhom jiġu analizzati qabel ma jiġi kkunsidrat il-bidu ta' metformin.

Jekk ma tkunx disponibbli qawwa adegwata ta' Janumet, għandhom jiġu użati monokomponenti individwali minflok il-kombinazzjoni ta' doża fissa.

<u>GFR mL/min</u>	<u>Metformin</u>	<u>Sitagliptin</u>
60-89	<u>Doża massima ta' kuljum hi 3000 mg. F'konnessjoni ma' funzjoni renali li qed tonqos, jista' jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża.</u>	<u>Doża massima ta' kuljum hi 100 mg.</u>

45-59	<u>Doża massima ta' kuljum hi 2000 mg. L-oghla doża inizjali hi daqs nofs id-doża massima.</u>	<u>Doża massima ta' kuljum hi 100 mg.</u>
30-44	<u>Doża massima ta' kuljum hi 1000 mg. L-oghla doża inizjali hi daqs nofs id-doża massima.</u>	<u>Doża massima ta' kuljum hi 50 mg.</u>
< 30	<u>Metformin huwa kontraindikat.</u>	<u>Doża massima ta' kuljum hi 25 mg.</u>

#### *Indeboliment tal-fwied*

Janumet m'għandux jintuża f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied (ara sezzjoni 5.2).

#### *Anzjani*

Minhabba li metformin u sitagliptin huma eliminati mill-kliwi, Janumet għandu jintuża b'kawtela fuq pazjenti li huma akbar fl-età. Sorveljanza tal-funzjoni tal-kliwi hija neċessarja biex tgħin fil-prevenzjoni ta' aċidożi lattika assoċjata ma' metformin, partikolarment fl-anzjani (ara sezzjonijiet 4.3 and 4.4).

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Janumet fit-tfal u adoloxxenti mit-twelid sal-età ta' < 18-il sena ma għewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

#### Metodu ta' kif għandu jingħata

Janumet għandu jingħata darbtejn kuljum mal-ikel sabieħ jitnaqqsu r-reazzjonijiet gastrointestinali avversi assoċjati ma' metformin.

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Janumet huwa kontraindikat f'pazjenti b':

- sensitività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1 (ara sezzjonijiet 4.4 and 4.8);
- kull tip ta' aċidożi metabolika akuta (bħal aċidożi lattika, ketoaċidożi dijabetika);
- stat ta' qabel koma tad-dijabete;
- insuffiċjenza renali severa (GFR < 30 mL/min) (ara sezzjoni 4.4);
- kundizzjonijiet akuti bil-potenzjal li jibddu l-funzjoni tal-kliwi bħalma huma:
  - deidratazzjoni,
  - infezzjoni severa,
  - xokk,
  - għoti intravaskulari ta' mediċini ta' kuntrast li fihom il-jodju (ara sezzjoni 4.4);
- mard akut jew kroniku li jista' jikkaġuna ipoksja tat-tessut bħalma huwa:
  - falliment kardijaku jew respiratorju,
  - infart majokardjali reċenti,
  - xokk;
- indeboliment epatiku;
- intossikazzjoni akuta bl-alkoħol, alkoħoliżmu;
- treddiġh.

### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

#### Generali

Janumet m'għandux jintuża f'pazjenti b'dijabete tip 1 jew għall-kura ta' ketoaċidożi dijabetika.

### Pankreatite akuta

L-użu ta' inibituri ta' DPP-4 ġie assoċjat ma' riskju li tiżviluppa pankreatite akuta. Il-pazjenti għandhom jiġu infurmata bis-sintomu li huwa karatteristiku tal-pankreatite akuta: uġiġh addominali persistenti u sever. Riżoluzzjonijiet tal-pankreatite ġew osservati wara l-waqfien ta' sitagliptin (bi jew minghajr kura ta' appoġġ), iżda ġew irrapporati każijiet rari ħafna ta' pankreatite nekrotizzanti jew emorraġika u/jew mewt. Jekk ikun hemm suspett ta' pankreatite, Janumet u prodotti mediċinali oħrajn li potenzjalment huma suspettużi għandhom jitwaqqfu; jekk tiġi kkonfermata pankreatite akuta, Janumet m'għandux jinbeda mill-ġdid. Għandu jkun hemm kawtela f'pazjenti bi storja ta' pankreatite.

### Aċidożi lattika

Aċidożi lattika, komplikazzjoni metabolika rari ħafna iżda serja, il-biċċa l-kbira sseħħ ma' aggravar akut tal-funzjoni renali jew mard kardjorespiratorju jew sepsi. Akkumulazzjoni ta' metformin isseħħ ma' aggravar akut tal-funzjoni renali u żżid ir-riskju ta' aċidożi lattika.

F'każ ta' deidratazzjoni (rimettar sever, dijarea, deni jew tnaqqis fit-teħid ta' fluwidu), metformin għandu jitwaqqaf b'mod temporanju u huwa rakkomandat kuntatt ma' professjonist fil-kura tas-saħħa.

Prodotti mediċinali li jistgħu jfixklu l-funzjoni renali b'mod akut (bħal sustanzi kontra l-pessjoni għolja, diuretici u NSAIDs) għandhom jinbdew b'kawtela f'pazjenti ttrattati b'metformin. Fatturi oħra ta' riskju għal aċidożi lattika huma konsum eċċessiv ta' alkohol, insuffiċjenza epatika, dijabete ikkontrollata b'mod mhux adegwat, ketożi, sawm fit-tul u kwalunkwe kundizzjoni assoċjata ma' nuqqas ta' ossiġnu fit-tessuti, kif ukoll l-użu fl-istess waqt ta' prodotti mediċinali li jistgħu jikkawżaw aċidożi lattika (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.5).

Pazjenti u/jew dawk li jikkurawhom għandhom jiġu infurmata dwar ir-riskju ta' aċidożi lattika. Aċidożi lattika hija kkaratterizzata minn qtugħ ta' nifs aċidotiku, uġiġh addominali, bughawwieġ fil-muskoli, astenija u ipotermija segwiti minn koma. F'każ ta' sintomi suspettati, il-pazjent għandu jieqaf jieħu metformin u jfittex attenzjoni medika immedjata. Sejbiet dijanjostiċi tal-laboratorju huma tnaqqis fil-pH tad-dem ( $< 7.35$ ), zieda fil-livelli ta' lactate fil-plażma ( $>5$  mmol/l) u zieda fl-anion gap u l-proporzjon ta' lactate/pyruvate.

### Funzjoni renali

Il-GFR għandha tiġi evalwata qabel jinbeda t-trattament u b'mod regolari wara dan (ara sezzjoni 4.2). Metformin huwa kontraindikata f'pazjenti b'GFR  $<30$  mL/min u għandu jitwaqqaf temporanjament fil-preżenza ta' kundizzjonijiet li jibdlu l-funzjoni renali (ara sezzjoni 4.3).

### Funzjoni tal-kliewi

Il-GFR għandha tiġi evalwata qabel jinbeda t-trattament u b'mod regolari wara dan (ara sezzjoni 4.2). Janumet huwa kontraindikata f'pazjenti b'GFR  $<30$  mL/min u għandu jitwaqqaf temporanjament fil-preżenza ta' kundizzjonijiet li jibdlu l-funzjoni renali (ara sezzjoni 4.3).

### Ipoglicemija

Pazjenti li qegħdin jirċievu Janumet flimkien ma' sulphonylurea jew mal-insulina, jistgħu jkunu f'riskju għal ipoglicemija. Għaldaqstant, jista' jkun meħtieġ tnaqqis fid-doża tas-sulphonylurea jew tal-insulina.

### Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva

Wara t-tqegħid fis-suq kien hemm rapporti ta' reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva serji f'pazjenti kkurati b'sitagliptin. Dawn ir-reazzjonijiet inkludew anafilassi, anġjoedima, u kundizzjonijiet esfoljattivi tal-ġilda nkluż is-sindromu ta' Stevens-Johnson. Dawn ir-reazzjonijiet seħħew fi żmien l-ewwel 3 xhur wara l-bidu ta' kura b'sitagliptin, b'xi rapporti li graw ukoll wara l-ewwel doża. Jekk tkun issuspettata reazzjoni ta' sensitività eċċessiva, Janumet għandu jitwaqqaf, għandhom jiġu stmata kawżi potenzjali oħrajn għall-avveniment, u għandha tinbeda kura alternattiva għad-dijabete (ara sezzjoni 4.8).

### Pemfigojd bulluż



Wara t-tqegħid fis-suq kien hemm rapporti ta' pemfigojd bulluż f'pazjenti li kienu qed jieħdu inibituri ta' DPP-4 inkluż sitagliptin. Jekk ikun issuspettat pemfigojd bulluż, Janumet għandu jitwaqqaf.

### Kirurgija

Janumet għandu jitwaqqaf fil-ħin ta' kirurgija taħt anestesija ġenerali, fis-sinla tad-dahar jew epidurali. It-terapija tista' terġa' tinbeda mill-ġdid mhux qabel 48 siegħa wara l-kirurgija jew wara li tinbeda mill-ġdid nutrizzjoni orali u bil-patt li l-funzjoni renali tkun ġiet evalwata mill-ġdid u nstabet li hija stabbli.

### Għoti ta' sustanzi ta' kuntrast jodinati

Għoti intravaskulari ta' sustanzi ta' kuntrast jodinati jista' jwassal għal nefropatija kkawżata mill-kuntrast, li twassal għal akkumulazzjoni ta' metformin u riskju akbar ta' aċidożi lattika. Janumet għandu jitwaqqaf qabel jew fil-ħin tal-proċedura tat-teħid tal-immagħni u m'għandux jerġa' jinbeda qabel mill-inqas 48 siegħa wara, bil-patt li l-funzjoni renali tkun ġiet evalwata mill-ġdid u nstabet li hija stabbli (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.5).

### Bidla fl-istat kliniku ta' pazjenti b'dijabete tip 2 li diġà kienu kkontrollati

Pazjent b'dijabete tip 2 li diġà kien ikkontrollat sewwa fuq Janumet li jiżviluppa anormalitajiet tal-laboratorju jew mard kliniku (speċjalment mard vag u mard mhux ċar biżżejjed) għandu jiġi evalwat minnufih għal evidenza ta' ketoaċidożi jew aċidożi lattika. L-evalwazzjoni għandha tinkludi elettroliti u ketoni fis-serum, zokkor fid-demm, u, jekk indikati, livelli ta' pH, lactate, pyruvate, u metformin fid-demm. Jekk isseħħ aċidożi ta' forma waħda jew l-oħra, il-kura għandha titwaqqaf minnufih u jinbdew miżuri korrettivi adattati.

### Sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

## **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

L-għoti konkomitanti ta' dozi multipli ta' sitagliptin (50 mg darbtejn kuljum) u metformin (1,000 mg darbtejn kuljum) ma biddilx b'mod sinifikanti l-farmakokinetika ta' sitagliptin jew ta' metformin f'pazjenti b'dijabete tip 2.

Ma sarux studji farmakokinetiċi ta' interazzjoni ta' mediċini b'Janumet; madankollu, studji bħal dawn saru individwalment bis-sustanzi attivi, sitagliptin u metformin.

### Użu fl-istess waqt mhuwiex rakkomandat

#### Alkoħol

Intossikazzjoni bl-alkoħol hija assoċjata ma' riskju akbar ta' aċidożi lattika, b'mod partikolari f'każijiet ta' sawm, malnutrizzjoni jew indeboliment epatiku.

#### Sustanzi ta' kuntrast jodinati

irid jitwaqqaf qabel jew fil-ħin tal-proċedura tat-teħid tal-immagħni u m'għandux jerġa' jinbeda qabel mill-inqas 48 siegħa wara, bil-patt li l-funzjoni renali tkun ġiet evalwata mill-ġdid u nstabet li hija stabbli (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

### Taħlitiet li jeħtieġu prekawzjonijiet għall-użu

Xi prodotti mediċinali jistgħu jaffettwaw il-funzjoni renali b'mod ħazin u dan jista' jżid ir-riskju ta' aċidożi lattika, eż. NSAIDs, inklużi inibituri selettivi ta' cyclo-oxygenase (COX) II, inibituri ta' ACE, antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II u diuretici, speċjalment diuretici *loop*. Meta tibda jew tuża prodotti bħal dawn flimkien ma' metformin, huwa meħtieġ monitoraġġ mill-qrib tal-funzjoni renali.

L-użu konkomitanti ta' mediċini li jinterferixxu mas-sistemi komuni ta' trasport mit-tubuli tal-kliewi involuti fl-eliminazzjoni ta' metformin mill-kliewi (eż., it-trasportatur organiku katjoniku 2 [OCT2 - organic cationic transporter-2] / inibituri ta' ħafna mediċini u ta' estruzjoni ta' tossini [MATE

multidrug and toxin extrusion] bħal ranolazine, vandetanib, dolutegravir, u cimetidine) jista' jżid l-esponiment sistemiku għal metformin u jista' jżid ir-riskju għal aċidożi lattika. Qis il-benefiċċji u r-riskji tal-użu konkomitanti. Għandu jitqies monitoraġġ mill-qrib tal-kontroll glicemiku, aġġustament tad-doża fil-pożoloġija rrakkomandata u bidliet fit-trattament tad-dijabete meta prodotti bħal dawn jingħataw fl-istess hin.

Il-glukokortikosteroidi (mogħtija permezz ta' rotot sistemiċi u lokali), agonisti tar-riċetturi ta' beta 2, u diuretiki għandhom attività iperglicemika minnhom infushom. Il-pazjenti għandhom ikunu infurmati u għandha ssir sorveljanza aktar frekwenti taz-zokkor fid-demm, speċjalment fil-bidu ta' kura bi prodotti mediċinali bħal dawn. Jekk meħtieġ, id-doża ta' prodott mediċinali kontra l-iperglicemija bil-prodott mediċinali l-iehor għandha tkun aġġustata waqt it-terapija u wara li jitwaqqaf.

Impedituri-ACE jistgħu jnaqqsu l-livelli ta' zokkor fid-demm. Jekk meħtieġ, id-doża ta' prodott mediċinali kontra l-iperglicemija bil-prodott mediċinali l-iehor għandha tkun aġġustata waqt it-terapija u wara li jitwaqqaf.

#### Effetti ta' prodotti mediċinali oħrajn fuq sitagliptin

Dejta *in vitro* u klinika hawn taht tissuggerixxi li hemm ftit riskju għal interazzjonijiet klinikament sinifikanti wara l-ġħoti ta' prodotti mediċinali oħra.

Studji *in vitro* indikaw li l-enzima primarja responsabbli għall-metaboliżmu limitat ta' sitagliptin hija CYP3A4, b'kontribuzzjoni minn CYP2C8. F'pazjenti b'funzjoni tal-kliewi normali, il-metaboliżmu, inkluż dak permezz ta' CYP3A4, għandu biss rwol żgħir fir-rata ta' eliminazzjoni ta' sitagliptin. Il-metaboliżmu jista' jkollu rwol aktar sinifikanti fl-eliminazzjoni ta' sitagliptin fl-isfond ta' indeboliment tal-kliewi sever jew mard tal-kliewi tal-aħħar fażi (ESRD). Għal din ir-raġuni, huwa possibbli li impedituri qawwija ta' CYP3A4 (jigħifieri, ketoconazole, itraconazole, ritonavir, clarithromycin) jistgħu jbiddu l-farmakokinetika ta' sitagliptin f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi sever jew ESRD. L-effetti ta' impedituri qawwija ta' CYP3A4 fl-isfond ta' indeboliment tal-kliewi ma ġewx stmati fi studju kliniku.

Studji ta' trasport *in vitro* urew li sitagliptin huwa sottostrat għal p-glycoprotein u organic anion transporter-3 (OAT3). Trasport ta' sitagliptin medjat minn OAT3 kien imfixkel minn probenecid *in vitro*, għalkemm hemm ftit riskju ta' interazzjoni klinikament sinifikanti. Għoti konkomitanti ta' impedituri OAT3 ma kienx evalwat *in vivo*.

*Ciclosporin*: Sar studju biex jistma l-effett ta' ciclosporin, impeditur qawwi tal-glikoproteina p, fuq il-farmakokinetika ta' sitagliptin. Għoti flimkien ta' doża orali waħda ta' 100 mg ta' sitagliptin u doża orali waħda ta' 600 mg ta' ciclosporin ziedet l-AUC u s-C<sub>max</sub> ta' sitagliptin b'madwar 29 % u 68 %, rispettivament. Dawn il-bidliet fil-farmakokinetika ta' sitagliptin ma kinux ikkunsidrati li għandhom sinifikat kliniku. It-tneħħija ta' sitagliptin mill-kliewi ma kinitx mibdula b'mod sinifikanti. Għalhekk, mhumiex mistennija interazzjonijiet ta' sinifikanti b'impedituri oħrajn tal-glikoproteina p.

#### Effetti ta' sitagliptin fuq prodotti mediċinali oħrajn

*Digoxin*: Sitagliptin kellu effett żgħir fuq il-koncentrazzjonijiet ta' digoxin fil-plażma. Wara l-ġħoti ta' 0.25 mg digoxin flimkien ma' 100 mg ta' sitagliptin kuljum għal 10 ijiem, l-AUC ta' digoxin fil-plażma żdiedet b'medja ta' 11 %, u s-C<sub>max</sub> tal-plażma b'medja ta' 18 %. Ma huwa rrakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża ta' digoxin. Madankollu, pazjenti b'riskju ta' tossiċità ta' digoxin għandhom ikunu mmonitorjati għal dan meta sitagliptin u digoxin jingħataw flimkien.

Dejta *in vitro* tissuggerixxi li sitagliptin ma jfixkilx u lanqas jinduċi iżoenżmi CYP450. Fi studji kliniċi, sitagliptin ma bidilx b'mod sinifikanti l-farmakokinetika ta' metformin, glyburide, simvastatin, rosiglitazone, warfarin, jew kontraċettivi orali, li tipprovdi evidenza *in vivo* ta' tendenza baxxa f'li jikkaġuna interazzjonijiet ma' sottostrati ta' CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, u t-trasportatur katjoniku organiku (OCT). Sitagliptin jista' jkun impeditur dgħajef ta' p-glycoprotein *in vivo*.

## 4.6 Fertilità, tqala u treddigh

### Tqala

M'hemmx dejta adegwata dwar l-użu ta' sitagliptin f'nisa tqal. Studji f'animali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva b'doži għoljin ta' sitagliptin (ara sezzjoni 5.3).

Dejta limitata tissuggerixxi li l-użu ta' metformin f'nisa tqal mhuwiex assoċjat ma zieda fir-riskju ta' formazzjoni difettuża. Studji f'animali b'metformin ma jurux li hemm effetti ħżiena fuq it-tqala, l-iżvilupp tal-embriju jew tal-fetu, il-ħlas jew l-iżvilupp ta' wara t-twelid (ara wkoll sezzjoni 5.3).

Janumet m'għandux jintuża waqt it-tqala. Jekk pazjenta tixtieq li toħroġ tqala jew jekk isseħħ tqala, il-kura għandha titwaqqaf u l-pazjenta għandha tinqaleb għal kura bl-insulina mill-aktar fis possibbli.

### Treddigh

Ma sar l-ebda studju b'sustanzi attivi kkumbinati ta' dan il-prodott mediċinali f'animali li qeġhdin ireddghu. Fi studji magħmula bis-sustanzi attivi individwali, kemm sitagliptin u kemm metformin jitfaċċaw fil-ħalib ta' firien li jkunu qeġhdin ireddghu. Metformin joħroġ fil-ħalib tal-omm f'ammonti żgħar. Janumet għalhekk m'għandux jintuża f'nisa li qeġhdin ireddghu (ara sezzjoni 4.3).

### Fertilità

Dejta dwar l-animali ma tindikax li kura b'sitagliptin għandha effett fuq il-fertilità tal-animali maskili u femminili. M'hemmx dejta dwar il-bnedmin.

## 4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Janumet m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Madankollu, waqt is-sewqan u l-użu ta' magni, wieħed għandu jzomm f'moħħu li ġew irrappurtati sturdament u nġhas tqil b'sitagliptin.

Barra minn hekk, il-pazjenti għandhom ikunu mwissija dwar ir-riskju ta' ipoglicemija meta Janumet jintuża f'kombinazzjoni ma' sulphonylurea jew mal-insulina.

## 4.8 Effetti mhux mixtieqa

### Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Ma saru l-ebda provi terapewtiċi kliniċi b'pilloli Janumet, madankollu ntweriet il-bijoekwivalenza ta' Janumet ma' sitagliptin u metformin mgħotijin flimkien (ara sezzjoni 5.2). Ġew irrappurtati reazzjonijiet avversi serji inkluż pankreatite u reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva. Ipoglicemija kienet irrappurtata flimkien ma' sulphonylurea (13.8%) u l-insulina (10.9%).

### Sitagliptin u metformin

#### Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella

Reazzjonijiet avversi huma elenkati hawn taht bħala terminu ppreferut minn MedDRA permezz ta' klassi ta' sistema ta' organi u frekwenza assoluta (Tabella 1). Il-frekwenzi huma ddefiniti bħala: komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ); komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ); mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ); rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ); rari ħafna ( $< 1/10,000$ ) u mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-dejta disponibbli).

**Tabella 1: Il-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi identifikati minn studji kliniċi kkontrollati bi placebo ta' sitagliptin u metformin waħedhom, u minn esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq**

Reazzjoni avversa	Frekwenza tar-reazzjoni avversa
<b>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</b>	
tromboċitopenija	Rari

<b>Reazzjoni avversa</b>	<b>Frekwenza tar-reazzjoni avversa</b>
<b>Disturbi fis-sistema immuni</b>	
reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva inkluż risponsi anafilattiċi <sup>*,†</sup>	Frekwenza mhix magħrufa
<b>Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni</b>	
ipoglicemija <sup>†</sup>	Komuni
<b>Disturbi fis-sistema nervuża</b>	
ħedla ta' ngħas	Mhix komuni
<b>Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali</b>	
mard tal-interstizzju tal-pulmun <sup>*</sup>	Frekwenza mhix magħrufa
<b>Disturbi gastrointestinali</b>	
dijarea	Mhix komuni
nawsja	Komuni
gass	Komuni
stitikezza	Mhix komuni
uġiġħ fin-naħa ta' fuq tal-addome	Mhix komuni
rimettar	Komuni
pankreatite akuta <sup>*,†,‡</sup>	Frekwenza mhix magħrufa
pankreatite emorragika u li tinnekrotizza fatali u mhux fatali <sup>*,†</sup>	Frekwenza mhix magħrufa
<b>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda</b>	
prurite <sup>*</sup>	Mhix komuni
anġjoedima <sup>*,†</sup>	Frekwenza mhix magħrufa
raxx <sup>*,†</sup>	Frekwenza mhix magħrufa
urtikarja <sup>*,†</sup>	Frekwenza mhix magħrufa
vaskulite kutanja <sup>*,†</sup>	Frekwenza mhix magħrufa
kondizzjonijiet ta' taqbir tal-ġilda inkluż is-sindrome ta' Stevens-Johnson <sup>*,†</sup>	Frekwenza mhix magħrufa
pemfigojd bl-infafet <sup>*</sup>	Frekwenza mhix magħrufa
<b>Disturbi muskoluskeletriċi u tat-tessuti konnettivi</b>	
artralġja <sup>*</sup>	Frekwenza mhix magħrufa
mijalġja <sup>*</sup>	Frekwenza mhix magħrufa
uġiġħ fl-idejn u fis-saqajn <sup>*</sup>	Frekwenza mhix magħrufa
uġiġħ fid-dahar <sup>*</sup>	Frekwenza mhix magħrufa
artropatija <sup>*</sup>	Frekwenza mhix magħrufa
<b>Disturbi fl-kliewi u fis-sistema urinarja</b>	
indeboliment fil-funzjoni tal-kliewi <sup>*</sup>	Frekwenza mhix magħrufa
insuffiċjenza akuta tal-kliewi <sup>*</sup>	Frekwenza mhix magħrufa

<sup>\*</sup>Reazzjonijiet avversi li kienu identifikati minn sorveljanza wara t-tqeghid fis-suq.

<sup>†</sup>Ara sezzjoni 4.4.

<sup>‡</sup> Ara l-Istudju TECOS dwar Sigurtà Kardjovaskulari hawn taħt.

#### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Xi reazzjonijiet avversi kienu osservati b'mod aktar frekwenti fi studji fejn sitagliptin intuża flimkien ma' metformin u ma' prodotti mediċinali oħra kontra d-dijabete milli fi studji ta' sitagliptin u metformin waħedhom. Dawn kienu jinkludu ipoglicemija (frekwenza komuni hafna b'sulphonylurea

jew insulina), stitikezza (komuni b' sulphonylurea), edima periferali (komuni b' pioglitazone), u ugiġh ta' ras u ħalq xott (mhux komuni bl-insulina).

### *Sitagliptin*

Fi studji ta' monoterapija ta' 100 mg ta' sitagliptin mogħti waħdu darba kuljum u mqabbel ma' plaċebo, reazzjonijiet avversi rrappurtati kienu ugiġh ta' ras, ipoglicemija, stitikezza, u sturdament.

Fost dawn il-pazjenti, il-każijiet avversi rrappurtati mingħajr ma tqies jekk kinux ikkawżati mill-prodott mediċinali li seħħew f' tal-anqas 5 % tal-pazjenti kienu jinkludu infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-apparat tan-nifs u nażofaringite. Barra dan, osteoartrite u ugiġh fl-idejn u fis-saqajn kienu rrappurtati bi frekwenza mhix komuni (> 0.5 % oġhla fost dawk li jużaw sitagliptin minn dawk fil-grupp ta' kontroll).

### *Metformin*

Sintomi gastrointestinali ġew irrappurtati b' mod komuni ħafna minn studji kliniċi ta' metformin u mill-użu tiegħu wara t-tqegħid fis-suq. Sintomi gastrointestinali bħal nawsja, rimettar, dijarea, ugiġh fl-addome u telf t' aptit isehħu b' mod l-aktar frekwenti fil-bidu tat-terapija u jitolqu waħedhom fil-biċċa l-kbira tal-każijiet. Reazzjonijiet avversi addizzjonali assoċjati ma' metformin jinkludu toġhma ta' metall (komuni); aċidożi lattika, disturbji fil-funzjoni tal-fwied, epatite, urtikarja, eritema, u ħakk (rari ħafna). Kura fit-tul b' metformin ġiet assoċjata ma' tnaqqis fl-assorbiment tal-vitamina B12 li b' mod rari ħafna tista' twassal għal deficjenza sinifikanti b' mod kliniku ta' vitamina B12 (eż., anemija megaloblastika).

Il-kategoriji ta' frekwenza huma bbażati fuq taġħrif li hemm fis-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' metformin li jinsab fl-UE.

### *L-Istudju TECOS dwar Sigurtà Kardjovaskulari*

Il-Prova ta' Valutazzjoni tar-Riżultati Kardjovaskulari b' sitagliptin (TECOS - *Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with sitagliptin*) kienet tinkludi 7,332 pazjent ittrattati b' sitagliptin, 100 mg kuljum (jew 50 mg kuljum jekk l-eGFR fil-linja bażi kienet  $\geq 30$  u  $< 50$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), u 7,339 pazjent ittrattati bi plaċebo fil-popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi ttrattata. Iż-żewġ trattamenti żdiedu mal-kura tas-soltu li l-mira tagħha kienet l-istandards reġjonali għal HbA<sub>1c</sub> u l-fatturi ta' riskju kardjovaskulari (CV). L-inċidenza totali ta' każijiet avversi serji f' pazjenti li kienu qed jirċievu sitagliptin kienet tixbah dik f' pazjenti li kienu qed jirċievu plaċebo.

Fil-popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi ttrattata, fost pazjenti li kienu qed jużaw l-insulina u/jew xi wiehed mis-sulphonylureas fil-linja bażi, l-inċidenza ta' ipoglicemija severa kienet 2.7 % f' pazjenti ttrattati b' sitagliptin u 2.5 % f' pazjenti ttrattati bi plaċebo; fost pazjenti li ma kinux qed jużaw insulina u/jew xi wiehed mis-sulphonylureas fil-linja bażi, l-inċidenza ta' ipoglicemija severa kienet 1.0 % f' pazjenti ttrattati b' sitagliptin u 0.7 % f' pazjenti ttrattati bi plaċebo. L-inċidenza ta' każijiet ta' pankreatite kkonfermati permezz ta' aġġudikazzjoni kienet 0.3 % f' pazjenti ttrattati b' sitagliptin u 0.2 % f' pazjenti ttrattati bi plaċebo.

### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi ssuspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi ssuspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa ssuspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#)**.

## **4.9 Doża eċċessiva**

Waqt provi kliniċi kkontrollati f' suġġetti b' saħħithom, ingħataw dozi waħdiet sa 800 mg sitagliptin. Żidiet minimi fi QTc, mhux ikkunsidrati klinikament rilevanti, kienu osservati fi studju f' doża ta' 800 mg sitagliptin. M'hemm l-ebda esperjenza b' doži ta' aktar minn 800 mg fi studji kliniċi. Fi studji ta' Fażi I b' doži multipli, ma kien hemm l-ebda reazzjoni avversa klinika relatata mad-doża osservata b' sitagliptin b' doži sa 600 mg kuljum għal perjodi sa 10 ijiem u 400 mg kuljum għal perjodi sa 28 jum.

Tehid żejjed ta' metformin (jew flimkien ma' riskji eżistenti ta' aċidożi lattika) jistgħu jwasslu għal aċidożi lattika li tirriżulta f'emergenza medika li teħtieġ kura fl-isptar. L-aktar metodu effettiv biex tneħhi lactate u metformin huwa permezz ta' emodijaliżi.

Fi studji kliniċi, madwar 13.5 % tad-doża tneħhiet b'emodijaliżi f'medda ta' 3 sa 4 sigħat. Mhux magħruf jekk sitagliptin huwiex dijaliżabbli permezz ta' dijaliżi peritonejali.

Fil-każ li tittieħed doża eċċessiva, huwa raġonevoli li tuża l-miżuri ta' appoġġ tas-soltu, eż., tneħhija ta' materjal mhux assorbit mill-istonku u l-imsaren, tuża sorveljanza klinika (inkluż l-użu ta' elettrokardjogramma), u tistitwixxi terapija ta' appoġġ jekk meħtieġa.

## 5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

### 5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Mediċini użati fid-dijabete, Kumbinazzjonijiet ta' mediċini orali li jbaxxu z-zokkor, Kodiċi ATC: A10BD07

Janumet jikkumbina żewġ prodotti mediċinali kontra l-iperqliċemija b'mekkaniżmi ta' azzjoni kumplementari biex jitjeb il-kontroll glicemiku f'pazjenti b'dijabete tip 2: sitagliptin phosphate, li hu impeditur dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4), u metformin hydrochloride, li hu membru tal-klassi biguanide.

#### Sitagliptin

##### *Mekkaniżmu ta' azzjoni*

Sitagliptin phosphate huwa impeditur attiv li jittieħed mill-ħalq, qawwi, ferm selettiv ta' l-enzim dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) għall-kura ta' dijabete tip 2. L-impedituri DPP-4 huma klassi ta' mediċini li jaħdmu billi jtejbu l-azzjoni ta' incretin. Sitagliptin iżid il-livelli ta' żewġ ormoni incretin attivi magħrufin, glucagon-like peptide-1 (GLP-1) u glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP), billi jimpedixxi l-enzima DPP-4. L-incretins huma parti minn sistema endoġena nvoluta li tirregola l-fisjoloġija ta' l-omejostażi taz-zokkor. Meta konċentrazzjonijiet ta' zokkor fid-demm huma normali jew għoljin, GLP-1 u GIP iżidu s-sintesi u t-nixxija ta' insulina miċ-ċelloli alfa pankrejatiċi. GLP-1 inaqas ukoll t-nixxija ta' glukagon miċ-ċelloli alfa pankrejatiċi, u jwassal għal tnaqqis fil-produzzjoni ta' zokkor fil-fwied. Meta l-livelli ta' zokkor fid-demm ikunu baxxi, it-nixxija ta' insulina ma titjiebx u t-nixxija ta' glukagon ma tkunx imrażżna. Sitagliptin huwa impeditur qawwi u selettiv bil-bosta ta' l-enzima DPP-4 u f'konċentrazzjonijiet terapewtiċi ma jimpedixxi l-enzimi relatati mill-qrib DPP-8 jew DPP-9. Sitagliptin huwa differenti fl-istruttura kimika u azzjoni farmakoloġika minn analogi GLP-1, insulin, sulphonylureas jew meglitinides, biguanides, agonisti peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR $\gamma$ ), impedituri alpha-glucosidase, u analogi amylin.

Fi studju ta' jumejn f'individwi b'saħħithom, sitagliptin zied il-konċentrazzjonijiet attivi ta' GLP-1, filwaqt li metformin wahdu zied il-konċentrazzjonijiet attivi u totali ta' GLP-1 f'livelli simili. L-għoti fl-istess hin ta' sitagliptin u metformin kellu effett addittiv fuq il-konċentrazzjonijiet attivi ta' GLP-1. Sitagliptin, iżda mhux metformin, zied il-konċentrazzjonijiet attivi ta' GIP.

#### *Effikaċja u sigurtà klinika*

B'mod ġenerali, sitagliptin tejjeb il-kontroll glicemiku meta użat bħala monoterapija jew f'kura kombinata.

Fi provi kliniċi, sitagliptin bħala monoterapija tejjeb il-kontroll glicemiku bi tnaqqis sinifikanti fl-emoglobina A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) u z-zokkor imkejjeġ wara sawm jew wara l-ikel. Tnaqqis fiz-zokkor fi stat ta' sawm (FPG) kien osservat fi 3 ġimgħat, l-ewwel darba meta tkejjeġ l-FPG. L-inċidenza osservata ta' ipogliċemija f'pazjenti kkurati b'sitagliptin kien simili għal placebo. Il-piż tal-ġisem ma żdiedx mil-linja bażi b'terapija bi sitagliptin. Kien osservat titjib f'markers sostituti tal-funzjoni taċ-ċelloli beta, inklużi HOMA- $\beta$  (Stima ta' Mudell ta' Homeostażi- $\beta$ ), fil-proporzjon ta' proinsulina għal

insulina, u f' mizuri ta' reazzjoni ta' ċelloli beta mit-test ta' tolleranza għall-ikla b'kampjuni meħudin spiss.

#### Studju ta' sitagliptin f'kombinazzjoni ma' metformin

Fi studju kliniku kkontrollat bi placebo ta' 24 ġimgħa biex jevalwa l-effikaċja u s-sigurtà taż-żieda ta' 100 mg sitagliptin darba kuljum ma' metformin li diġà jkun qiegħed jittiehed, sitagliptin ġab titjib sinifikanti f'parametri glicemiċi meta mqabbel ma' placebo. Bidla mil-linja bażi fil-piż kienet simili għal pazjenti kkurati b'sitagliptin meta mqabbla ma' placebo. F'dan l-istudju kien hemm inċidenza simili ta' ipoglicemija rrapportata f'pazjenti kkurati bi sitagliptin jew bi placebo.

Fi studju fattorjali kkontrollat bi placebo ta' 24 ġimgħa ta' terapija tal-bidu, sitagliptin 50 mg darbtejn kuljum f'kombinazzjoni ma' metformin (500 mg jew 1,000 mg darbtejn kuljum) ġab titjib sinifikanti f'parametri glicemiċi meta mqabbel ma' monoterapija kemm wieħed u kemm bl-ieħor. It-tnaqqis fil-piż korporali bil-kombinazzjoni ta' sitagliptin u metformin kien simili għal dak osservat b'metformin waħdu jew bi placebo; ma kien hemm l-ebda bidla mil-linja bażi għal pazjenti fuq sitagliptin waħdu. L-inċidenza ta' ipoglicemija kienet simili fuq il-medda taż-żewġ gruppi ta' kura.

#### Studju ta' sitagliptin f'kombinazzjoni ma' metformin u sulphonylurea

Ġie mfassal studju kkontrollat bi placebo ta' 24 ġimgħa biex jevalwa l-effikaċja u s-sigurtà ta' sitagliptin (100 mg darba kuljum) miżjud ma' glicemipiride (waħdu jew f'kombinazzjoni ma' metformin). Iż-żieda ta' sitagliptin ma' glicemipiride u metformin ġabet titjib sinifikanti fil-parametri glicemiċi. Pazjenti kkurati b'sitagliptin kellhom zieda modesta fil-piż (+1.1 kg) meta mqabbla ma' dawk li ngħataw placebo.

#### Studju ta' sitagliptin f'kombinazzjoni ma' metformin u agonist ta' PPAR $\gamma$

Ġie mfassal studju ta' 26 ġimgħa kkontrollat bil-placebo sabiex jiġu evalwati l-effikaċja u s-sigurtà ta' sitagliptin (100 mg darba kuljum) miżjud mal-kombinazzjoni ta' pioglitazone u metformin. Iż-żieda ta' sitagliptin ma' pioglitazone u metformin ġabet titjib sinifikanti fil-parametri glicemiċi. Il-bidla mil-linja bażi fil-piż tal-ġisem kienet simili għall-pazjenti kkurati b'sitagliptin meta mqabbla mal-placebo. L-inċidenza ta' ipoglicemija kienet ukoll simili f'pazjenti kkurati b'sitagliptin jew bi placebo.

#### Studju ta' sitagliptin f'kombinazzjoni ma' metformin u l-insulina

Ġie mfassal studju kkontrollat bi placebo ta' 24 ġimgħa sabiex jevalwa l-effikaċja u s-sigurtà ta' sitagliptin (100 mg darba kuljum) miżjud ma' insulina (f'doża stabbli għal mill-inqas 10 ġimgħat) flimkien ma' jew mingħajr metformin (għallinqas 1,500 mg). F'pazjenti li kienu qegħdin jiehdu insulina mħallta minn qabel, id-doża medja ta' kuljum kienet 70.9 U/kuljum. F'pazjenti li kienu qegħdin jiehdu insulina mhux imħallta minn qabel (intermedja/tagixxi fit-tul), id-doża medja ta' kuljum kienet 44.3 U/kuljum. Ma kien hemm ebda bidla sinifikanti mil-linja bażi fil-piż tal-ġisem fi grupp jew ieħor. Dejta minn 73% tal-pazjenti li kienu qegħdin jiehdu metformin hija pprezentata fit-Tabella 2. Iż-żieda ta' sitagliptin mal-insulina ġabet titjib sinifikanti fil-parametri glicemiċi. Ma kien hemm ebda bidla sinifikanti mil-linja bażi fil-piż tal-ġisem fi grupp jew ieħor.

**Tabella 2: Riżultati ta' HbA<sub>1c</sub> fi studji ta' terapija ta' kombinazzjoni kkontrollata bi placebo ta' sitagliptin u metformin\***

Studju	Linja bażi medja HbA <sub>1c</sub> (%)	Bidla medja minn HbA <sub>1c</sub> fil-linja bażi (%)	Bidla medja f'HbA <sub>1c</sub> ikkoreġuta bi placebo (%) (95 % CI)
Sitagliptin 100 mg darba kuljum miżjud ma' terapija b'metformin <sup>  </sup> li diġà tkun qegħda tittiehed (N=453)	8.0	-0.7 <sup>†</sup>	-0.7 <sup>†,‡</sup> (-0.8, -0.5)

Studju	Linja baži medja HbA <sub>1c</sub> (%)	Bidla medja minn HbA <sub>1c</sub> fil-linja baži (%)	Bidla medja f' HbA <sub>1c</sub> ikkoreġuta bi placebo (%) (95 % CI)
Sitagliptin 100 mg darba kuljum miżjud ma' terapija bi glimepiride + metformin <sup>  </sup> li diġà tkun qegħda tittiehed (N=115)	8.3	-0.6 <sup>†</sup>	-0.9 <sup>†,‡</sup> (-1.1, -0.7)
Sitagliptin 100 mg darba kuljum miżjud ma' terapija b' pioglitazone + metformin <sup>  </sup> li diġà tkun qieghda tittiehed (N=152)	8.8	-1.2 <sup>†</sup>	-0.7 <sup>†,‡</sup> (-1.0, -0.5)
Sitagliptin 100 mg darba kuljum miżjud ma' terapija konkomitanti b' insulina u metformin <sup>  </sup> (N=223)	8.7	-0.7 <sup>§</sup>	-0.5 <sup>§,‡</sup> (-0.7, -0.4)
Terapija tal-bidu (darbtejn kuljum) <sup>  </sup> : Sitagliptin 50 mg + metformin 500 mg (N=183)	8.8	-1.4 <sup>†</sup>	-1.6 <sup>†,‡</sup> (-1.8, -1.3)
Terapija tal-bidu (darbtejn kuljum) <sup>  </sup> : Sitagliptin 50 mg + metformin 1,000 mg (N=178)	8.8	-1.9 <sup>†</sup>	-2.1 <sup>†,‡</sup> (-2.3, -1.8)

\* Popolazzjoni Pazjenti Kollha Ikkurati (analizi intenzjoni-li-tikkura).

<sup>†</sup> Least squares tfisser aġġustat għal status ta' qabel kontra l-iperglicemija u l-valur fil-linja baži.

<sup>‡</sup> p < 0.001 imqabbel ma' placebo jew placebo + kura ta' kumbinazzjoni.

<sup>||</sup> HbA<sub>1c</sub> (%) f' ġimgha 24.

<sup>¶</sup> HbA<sub>1c</sub> (%) f' ġimgha 26.

<sup>§</sup> Least squares tfisser aġġustat għall-użu tal-insulina fi Żjara 1 (imhallta minn qabel vs. mhux imhallta minn qabel [taġixxi f' hin intermedju – jew taġixxi għal hin twil]), u valur tal-linja baži.

Fi studju ta' 52 ġimgha, li qabbel l-effikaċja u s-sigurtà taz-żieda ta' sitagliptin 100 mg darba kuljum jew glipizide (sulphonylurea) f' pazjenti b' kontroll glicemiku inadegwat fuq monoterapija b' metformin, sitagliptin kien simili għal glipizide fit-tnaqqis ta' HbA<sub>1c</sub> (-0.7 % bidla medja mil-linji baži f' ġimgha 52, b' HbA<sub>1c</sub> fil-linja baži ta' madwar 7.5 % fiż-żewġ gruppi). Id-doża medja ta' glipizide użata fil-grupp ta' tqabbil kienet ta' 10 mg kuljum b' madwar 40 % tal-pazjenti jehtieġu doża ta' glipizide ta' ≤ 5 mg/kuljum matul l-istudju. Madankollu, aktar pazjenti fil-grupp sitagliptin waqqfuh minhabba nuqqas ta' effikaċja milli fil-grupp ta' glipizide. Pazjenti kkurati b' sitagliptin urew tnaqqis sinifikanti fil-piż (-1.5 kg) mill-medja tal-linja baži meta imqabbel ma' żieda fil-piż f' pazjenti mogħtijin glipizide (+1.1 kg). F'dan l-istudju, il-proporzjon ta' proinsulina għal insulina, marker ta' effiċjenza ta' sintesi u tnixxija ta' insulina, tjeib b' sitagliptin u mar għall-agħar b' kura bi glipizide. L-inċidenza ta' ipoglicemija fil-grupp ta' sitagliptin (4.9 %) kienet ferm aktar baxxa minn dik fil-grupp ta' glipizide (32.0 %).

Studju ta' 24 ġimgha kkontrollat bi placebo li kien jinvolvi 660 pazjent ġie mfassal biex jevalwa l-effikaċja u s-sigurtà ta' kif sitagliptin (100 mg darba kuljum) inaqas il-bżonn tal-insulina meta jiżdied ma' insulin glargine flimkien ma' metformin (mill-inqas 1,500 mg) jew mingħajru waqt terapija aktar intensa bl-insulina. Fost pazjenti li jieħdu metformin, l-HbA<sub>1c</sub> fil-linja baži kien ta' 8.70 % u d-doża tal-insulina fil-linja baži kienet ta' 37 IU/jum. Il-pazjenti ġew mgħallma biex jagħmlu titrazzjoni tad-doża tagħhom ta' insulin glargine abbażi tal-valuri taz-zokkor fid-demmm waqt is-sawm miksuba minn titqib tas-saba'. Fost pazjenti li kienu qed jieħdu metformin, f' Ġimgha 24, iż-żieda fid-doża ta' kuljum



tal-insulina kienet ta' 19 IU/jum f' pazjenti kkurati b' sitagliptin u ta' 24 IU/jum f' pazjenti kkurati bi placebo. It-tnaqqis fl-HbA<sub>1c</sub> għall-pazjenti kkurati b' sitagliptin, metformin, u insulina kien ta' -1.35 % meta mqabbel ma' -0.90 % għall-pazjenti kkurati bi placebo, metformin, u insulina, differenza ta' -0.45 % [CI ta' 95 %: -0.62, -0.29]. L-inċidenza ta' ipoglicemija kienet ta' 24.9 % għall-pazjenti kkurati b' sitagliptin, metformin, u insulina u ta' 37.8 % f' pazjenti kkurati bi placebo, metformin, u insulina. Id-differenza kienet l-aktar minhabba perċentwal oghla ta' pazjenti fil-grupp ta' placebo li kellhom 3 episodji jew aktar ta' ipoglicemija (9.1 vs. 19.8 %). Ma kien hemm l-ebda differenza fl-inċidenza ta' ipoglicemija qawwija.

### Metformin

#### *Mekkanizmu ta' azzjoni*

Metformin huwa biguanide b'effetti kontra l-iperglicemija, li jnaqqas kemm iz-zokkor bażali fil-plażma kif ukoll dak ta' wara l-ikel. Huwa ma jqanqalx tnixxija ta' insulina u għaldaqstant ma jipproduċix ipoglicemija.

Metformin jista' jaħdem permezz ta' tliet mekkanizmi:

- bi tnaqqis fil-produzzjoni ta' zokkor fil-fwiedbilli jimpedixxi glukoneogenesi u glajkoġenolizi
- fil-muskolu, billi jżid kemxejn is-sensittività ta' l-insulina, itejjeb it-teħid u l-użu ta' zokkor fil-periferija
- billi jittardja l-assorbiment ta' zokkor intestinali.

Metformin jistimola sintesi ta' glajkoġen intraċċellolari billi jaħdem fuq glycogen synthase. Metformin iżid il-kapaċità ta' trasport minn ġol-membrana ta' tipi speċifiċi ta' trasportaturi ta' zokkor (GLUT-1 and GLUT-4).

#### *Effikaċja u sigurtà klinika*

Fil-bnedmin, metformin għandu effetti favorevoli fuq il-metabolizmu tal-lipidi, indipendentement mill-azzjoni tiegħu fuq il-glicemija. Dan intwera f' dozi terapewtiċi fi studji kliniċi kkontrollati, ta' żmien medju jew żmien twil: metformin inaqqas il-kolesterol totali, LDLc u l-livelli ta' trigliceridi.

L-istudju prospettiv randomizzat (UKPDS) stabbilixxa l-benefiċċju ta' tul ta' żmien fuq kontroll intensiv ta' zokkor fid-demem f' dijabete tip 2. Analizi tar-riżultati għal pazjenti b'piż eċċessiv ikkurati b' metformin wara falliment ta' dieta wahidha wrew:

- tnaqqis sinifikanti fir-riskju assolut ta' kwalunkwe kumplikazzjoni relatata mad-dijabete fil-grupp ta' metformin (29.8 episodju/1,000 pazjenti-snin) kontra dieta wahidha (43.3 episodju/1,000 pazjenti-snin), p=0.0023, u kontra l-gruppi ta' monoterapija ta' kumbinazzjoni ta' sulphonylurea u insulina (40.1 episodju/1,000 pazjenti-snin), p=0.0034
- tnaqqis sinifikanti fir-riskju assolut ta' kwalunkwe mortalità relatata mad-dijabete: metformin 7.5 episodji/1,000 pazjenti-snin, dieta wahidha 12.7-il episodju/1,000 pazjenti-snin, p=0.017
- tnaqqis sinifikanti fir-riskju assolut ta' mortalità totali: metformin 13.5-il episodju/1,000 pazjenti-snin kontra dieta wahidha 20.6 episodju /1,000 pazjenti-snin, (p=0.011), u kontra l-gruppi ta' monoterapija ta' kumbinazzjoni ta' sulphonylurea u insulina 18.9-il episodju/1,000 pazjenti-snin (p=0.021)
- tnaqqis sinifikanti fir-riskju assolut ta' infart majokardjali: metformin 11-il episodju/1,000 pazjenti-snin, dieta wahidha 18-il episodju /1,000 pazjenti-snin, (p=0.01).

It-TECOS kien studju każwali f' 14,671 pazjent fil-popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi ttrattata b' HbA<sub>1c</sub> ta' ≥ 6.5 sa 8.0 % b' mard CV stabbilit li rievew sitagliptin (7,332) 100 mg kuljum (jew 50 mg kuljum jekk l-eGFR fil-linja bażi kienet ≥ 30 u < 50 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) jew placebo (7,339) miżjud mal-kura tas-soltu li l-mira tagħha kienet l-standards reġjonali għal HbA<sub>1c</sub> u fatturi ta' riskju CV. Pazjenti b' eGFR < 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> ma kellhomx jiġu rreġistrati fl-istudju. Il-popolazzjoni tal-istudju kienet tinkludi 2,004 pazjenti ta' ≥ 75 sena u 3,324 pazjent b' indeboliment tal-kliewi (eGFR < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>).

Matul l-istudju, il-medja totali stmata (SD) tad-differenza f' HbA<sub>1c</sub> bejn il-gruppi ta' sitagliptin u l-placebo kienet 0.29 % (0.01), CI ta' 95 % (-0.32, -0.27); p < 0.001.

L-iskop finali kardjovaskulari primarju kien kompost tal-ewwel okkorrenza ta' mewt kardjovaskulari, infart mijokardijaku mhux fatali, puplesija mhux fatali, jew rikoverar l-isptar minhabba angina mhux stabbli. Skopijiet finali kardjovaskulari sekondarji kienu jinkludu l-ewwel okkorrenza ta' mewt kardjovaskulari, infart mijokardijaku mhux fatali, jew puplesija mhux fatali; l-ewwel okkorrenza tal-komponenti individwali tal-kompost primarju; mortalità minn kull kawża; u rikoverar l-isptar minhabba insuffiċjenza kongestiva tal-qalb.

Wara medjan ta' segwitu sa 3 snin, sitagliptin, meta żdied mal-kura tas-soltu, ma żiedx ir-riskju ta' kazijiet kardjovaskulari avversi kbar jew ir-riskju ta' rikoverar l-isptar minhabba insuffiċjenza tal-qalb meta mqabbel mal-kura tas-soltu mingħajr sitagliptin f'pazjenti b'dijabete tat-tip 2 (Tabella 3).

**Tabella 3: Rati tar-Riżultati Komposti Kardjovaskulari u Riżultati Sekondarji l-Aktar Importanti**

	Sitagliptin 100 mg		Plaċebo		Proporzjon ta' Periklu (CI ta' 95%)	Valur p <sup>†</sup>
	N (%)	Rata ta' inċidenza għal kull 100 sena ta' pazjent*	N (%)	Rata ta' inċidenza għal kull 100 sena ta' pazjent*		
<b>Analizi fil-Popolazzjoni bl-Intenzjoni li tiġi Ttrattata</b>						
<b>Numru ta' pazjenti</b>	7,332		7,339			
<b>Skop Finali Kompost Primarju</b> (Mewt kardjovaskulari, infart mijokardijaku mhux fatali, puplesija mhux fatali, jew rikoverar l-isptar għal angina mhux stabbli)	839 (11.4)	4.1	851 (11.6)	4.2	0.98 (0.89–1.08)	<0.001
<b>Skop Finali Kompost Sekondarju</b> (Mewt kardjovaskulari, infart mijokardijaku mhux fatali, jew	745 (10.2)	3.6	746 (10.2)	3.6	0.99 (0.89–1.10)	<0.001
<b>Riżultat Sekondarju</b>						
Mewt kardjovaskulari	380 (5.2)	1.7	366 (5.0)	1.7	1.03 (0.89–1.19)	0.711
L-infarti mijokardijaċi kollha (fatali u mhux fatali)	300 (4.1)	1.4	316 (4.3)	1.5	0.95 (0.81–1.11)	0.487
Il-puplesiji kollha (fatali u mhux fatali)	178 (2.4)	0.8	183 (2.5)	0.9	0.97 (0.79–1.19)	0.760
Rikoverar l-isptar minhabba angina mhux stabbli	116 (1.6)	0.5	129 (1.8)	0.6	0.90 (0.70–1.16)	0.419
Mewt minn kull kawża	547 (7.5)	2.5	537 (7.3)	2.5	1.01 (0.90–1.14)	0.875
Rikoverar l-isptar minhabba insuffiċjenza tal-qalb <sup>‡</sup>	228 (3.1)	1.1	229 (3.1)	1.1	1.00 (0.83–1.20)	0.983

\* Rata ta' inċidenza għal kull 100 sena ta' pazjent hija kkalkulata bhala  $100 \times (\text{in-numru totali ta' pazjenti b'każ} \geq 1 \text{ matul il-perjodu eliġibbli ta' esponiment għas-snin totali ta' segwitu tal-pazjenti})$ .

<sup>†</sup> Ibbażat fuq il-mudell Cox stratifikat skont ir-regjun. Għall-iskopijiet finali komposti, il-valuri p jaqblu ma' test ta' nuqqas ta' inferjorità li jfittex li juri li l-proporzjon ta' periklu huwa inqas minn 1.3. Għall-iskopijiet finali l-oħrajn kollha, il-valuri p jaqblu ma' test ta' differenzi fir-rati ta' periklu.

<sup>‡</sup> L-analizi ta' rikoverar l-isptar għal insuffiċjenza tal-qalb giet agġustata għal storja ta' insuffiċjenza tal-qalb fil-linja bażi.

### Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-riżultati tal-istudji b'Janumet f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fid-dijabete mellitus ta' tip 2 (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

## 5.2 Tagħrif farmakokinetiku

### Janumet

Studju ta' bijoekwivalenza f' suġġetti b' saħħithom wera li pilloli ta' kumbinazzjoni Janumet (sitagliptin/metformin hydrochloride) huma bijoekwivalenti għal għoti konkomitanti ta' sitagliptin phosphate u metformin hydrochloride bħala pilloli individwali.

L-istqarrijiet li ġejjin jirriflettu l-kwalitajiet tas-sustanzi attivi individwali ta' Janumet.

### Sitagliptin

#### *Assorbiment*

Wara għoti orali ta' doża ta' 100 mg lil suġġetti b' saħħithom, sitagliptin kien assorbit malajr, bl-oghla konċentrazzjonijiet fil-plażma ( $T_{max}$  medjan) jseħħu l sa 4 sigħat wara d-doża, l-AUC fil-plażma medja ta' sitagliptin kienet ta' 8.52  $\mu\text{M}\cdot\text{siegħa}$ , is- $C_{max}$  kienet ta' 950 nM. Il-bijodisponibbiltà ta' sitagliptin hija madwar 87 %. Sitagliptin jista' jingħata ma' l-ikel jew fuq stonku vojta, minhabba li l-għoti konkomitanti ma' ikel b'ħafna xaħam ma' sitagliptin ma kellu l-ebda effett fuq il-farmakinetika.

L-AUC ta' sitagliptin żdied b' mod proporzjonali għad-doża. Il-proporzjonalità tad-doża ma kinitx stabbilita għas- $C_{max}$  u s- $C_{24hr}$  ( $C_{max}$  żdiedet b' mod akbar mill-mod proporzjonali għad-doża u s-  $C_{24hr}$  żdiedet b' mod inqas mill-mod proporzjonali għad-doża).

#### *Distribuzzjoni*

Il-medja tal-volum ta' distribuzzjoni fi stat fiss wara doża waħda intravenuża ta' 100 mg sitagliptin lil suġġetti b' saħħithom huwa madwar 198 litru. Il-frazzjoni ta' sitagliptin marbut riversibbilment mal-proteini fil-plażma huwa wieħed baxx (38 %).

#### *Bijotrasformazzjoni*

Sitagliptin huwa primarjament eliminat mhux mibdul fl-awrina, u l-metaboliżmu huwa passaġġ minuri. Madwar 79% ta' sitagliptin huwa eliminat mhux mibdul fl-awrina.

Wara doża orali ta' [ $^{14}\text{C}$ ]sitagliptin, madwar 16 % tar-radjuattività kienet eliminata bħala metaboliti ta' sitagliptin. Instabu traċċi ta' sitt metaboliti u mhumiex mistennija li jikkontribwixxu għall-attività inibitorja ta' DPP-4 fil-plażma kontra sitagliptin. Studji *in vitro* indikaw li l-enzima primarja responsabbli għall-metaboliżmu limitat ta' sitagliptin kienet CYP3A4, b'kontribuzzjoni minn CYP2C8.

Tagħrif *in vitro* wera li sitagliptin mhuwiex impeditur ta' iżoenzimi CYP CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 jew 2B6, u mhuwiex induttur ta' CYP3A4 u CYP1A2.

#### *Eliminazzjoni*

Wara għoti ta' doża [ $^{14}\text{C}$ ]sitagliptin orali lil suġġetti b' saħħithom, madwar 100 % tar-radjuattività kienet eliminata fl-ippurgar (13 %) jew l-awrina (87 %) fi żmien ġimgħa mid-dożaġġ. It-  $t_{1/2}$  terminali apparenti wara doża orali ta' 100 mg ta' sitagliptin kienet madwar 12.4-il siegħa. Sitagliptin jakkumula minimament biss b' dozi multipli. Ir-rata ta' eliminazzjoni tal-kliewi kienet ta' madwar 350 mL/min.

Eliminazzjoni ta' sitagliptin isseħħ primarjament permezz ta' eliminazzjoni mill-kliewi u tinvolvi tnixxija tubulari. Sitagliptin huwa sottostrat għal trasportatur-3 anijonju organiku tal-bniedem (hOAT-3), li jista' jkun involut f'eliminazzjoni ta' sitagliptin mill-kliewi. Ir-relevanza klinika ta' hOAT-3 fit-trasport ta' sitagliptin ma gietx stabbilita. Sitagliptin huwa wkoll sottostrat ta' p-glycoprotein, li jista' jkun ukoll involut fil-medjazzjoni ta' l-eliminazzjoni ta' sitagliptin mill-kliewi. Madankollu, ciclosporine, impeditur ta' p-glycoprotein, ma naqqasx ir-rata ta' eliminazzjoni ta' sitagliptin mill-kliewi. Sitagliptin mhuwiex sottostrat għal trasportaturi OCT2 jew OAT1 jew PEPT1/2. *In vitro*, sitagliptin ma impediex trasport medjat minn OAT3 ( $IC_{50}=160 \mu\text{M}$ ) jew p-glycoprotein (sa 250  $\mu\text{M}$ ) f'konċentrazzjonijiet fil-plażma terapewtikament relevanti. Fi studju

kliniku, sitagliptin kellu effett żgħir fuq konċentrazzjonijiet ta' digoxin fil-plażma li jindika li sitagliptin jista' jkun impeditur dgħajjed ta' p-glycoprotein.

#### *Karatteristiċi f'pazjenti*

Il-farmakokinetika ta' sitagliptin kienet ġeneralment simili f'suġġetti f'saħħithom u f'pazjenti b'dijabete tip 2.

#### *Indeboliment tal-kliewi*

Sar studju b'doża waħda, b'tikketta miftuħa biex jevalwa l-farmakokinetika ta' doża mnaqqsa ta' sitagliptin (50 mg) f'pazjenti bi gradi li jvarjaw ta' indeboliment tal-kliewi kroniku meta mqabbla ma' suġġetti ta' kontroll normali b'saħħithom. L-istudju inkluda pazjenti b'indeboliment tal-kliewi ħafif, moderat u sever, kif ukoll pazjenti b'ESRD fuq l-omodijalisi. Barra dan, l-effetti ta' indeboliment tal-kliewi fuq il-farmakokinetika ta' sitagliptin f'pazjenti b'dijabete tat-tip 2 u indeboliment tal-kliewi, ħafif, moderat jew qawwi (inkluż ESRD) ġew ivvalutati bl-użu ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni.

Meta mqabbla ma' individwi normali f'saħħithom bħala kontroll, l-AUC ta' sitagliptin fil-plażma żdiedet b'madwar 1.2 drabi u 1.6 drabi f'pazjenti b'indeboliment ħafif tal-kliewi ( $GFR \geq 60$  sa  $< 90$  mL/min) u pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliewi ( $GFR \geq 45$  sa  $< 60$  mL/min), rispettivament. Minhabba li żidiet ta' dan il-kobor mhumiex rilevanti b'mod kliniku, mhuwiex meħtieġ aġġustament fid-dożaġġ ta' dawn il-pazjenti.

L-AUC ta' sitagliptin fil-plażma żdiedet b'madwar darbtejn f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliewi ( $GFR \geq 30$  sa  $< 45$  mL/min) u b'madwar 4 darbiet f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi ( $GFR < 30$  mL/min), inklużi pazjenti b'ESRD li kienu fuq l-omodijalisi. Sitagliptin kien modestament imneħħi permezz ta' emodijalizi (13.5 % fuq sessjoni ta' emodijalizi ta' 3 sa 4 sigħat li jibdew 4 sigħat wara d-doża).

#### *Indeboliment tal-fwied*

L-ebda aġġustament fid-doża ma huwa neċessarju għal sitagliptin għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif għal moderat (punteġġ Child-Pugh  $\leq 9$ ). Ma hemm l-ebda esperjenza klinika f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (punteġġ Child-Pugh  $> 9$ ). Madankollu, minhabba li sitagliptin huwa primarjament eliminat mill-kliewi, indeboliment sever tal-fwied mhuwiex mistenni li jaffettwa l-farmakokinetika ta' sitagliptin.

#### *L-anzjani*

L-ebda aġġustament fid-doża ma huwa meħtieġ ibbażat fuq l-età. L-età ma kellhiex impatt klinikament sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' sitagliptin ibbażat fuq analiżi farmakokinetika ta' popolazzjoni ta' dejta Fażi I u Fażi II. Suġġetti anzjani (65 sa 80 sena) kellhom konċentrazzjonijiet ta' sitagliptin fil-plażma madwar 19 % aktar għoljin meta mqabbla ma' suġġetti iżgħar.

#### *It-tfal*

Ma sar l-ebda studju b'sitagliptin f'pazjenti pedjatriċi.

#### *Karatteristiċi ta' pazjenti oħrajn*

L-ebda aġġustament fid-doża ma huwa meħtieġ abbażi tas-sess, razza, jew indiċi tal-piż (BMI). Dawn il-karatteristiċi ma kellhom l-ebda effett klinikament sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' sitagliptin abbażi ta' analiżi ta' dejta farmakokinetika mħallta ta' Fażi I u fuq analiżi farmakokinetika ta' popolazzjoni ta' dejta ta' Fażi I u Fażi II.

#### Metformin

##### *Assorbiment*

Wara doża orali ta' metformin,  $T_{max}$  jintlahaq f'2.5 sigħat. Il-bijodisponibbiltà assoluta ta' pillola ta' 500 mg metformin hija madwar 50-60 % f'suġġetti b'saħħithom. Wara doża orali, il-frazzjoni mhux assorbita rkuprata mill-purgar kienet 20-30 %.

Wara għoti orali, assorbiment ta' metformin jieqaf malajr u mhux komplut. Wiehed jassumi li l-farmakokinetika ta' assorbiment ta' metformin mhix linejari. Fid-doži u skedi ta' l-iddożar tas-soltu ta' metformin, konċentrazzjonijiet ta' stat fiss fil-plażma jintlahqu fi żmien 24-48 siegħa u huma ġeneralment inqas minn 1 µg/mL. Fi provi kliniċi kkontrollati, livelli massimi ta' metformin fil-plażma ( $C_{max}$ ) ma qabżux 5 µg/mL, anke b'doži massimi.

L-ikel inaqas il-kwantita' u jittardja xi ftit l-assorbiment ta' metformin. Wara l-għoti ta' doża ta' 850 mg, kienet osservata konċentrazzjoni massima fil-plażma ta' 40 % inqas, tnaqqis ta' 25 % fl-AUC u 35 min titwil fil-hin għal konċentrazzjoni massima fil-plażma. Ir-relevanza klinika ta' dan it-tnaqqis mhijiex magħrufa.

#### *Distribuzzjoni*

L-irbit ma' proteini fil-plażma huwa neglīgibbli. Metformin jinqasam għal gol-eritrociti. Il-massimu fid-demmm huwa aktar baxx mill-massimu fil-plażma u jidher bejn wiehed u iehor fl-istess hin. Iċ-ċelloli tad-demmm homor x'aktarx jirrapprezentaw kompartment sekondarju ta' distribuzzjoni. Il-Vd medju jvarja bejn 63 – 276 L.

#### *Bijotrasformazzjoni*

Metformin huwa eliminat mhux mibdul fl-awrina. L-ebda metaboliti ma ġew identifikati fil-bnedmin.

#### *Eliminazzjoni*

Ir-rata ta' eliminazzjoni ta' metformin mill-kliewi hija ta' > 400 mL/min, li tindika li metformin huwa eliminat permezz ta' filtrazzjoni glomerulari u tnixxija tubulari. Wara doża orali, il-half-life ta' l-eliminazzjoni terminali apparenti hija madwar 6.5 sigħat. Meta l-funzjoni tal-kliewi hija anqas min-normal, ir-rata ta' eliminazzjoni mill-kliewi tonqos skond il-kreatinin u għalhekk il-half-life ta' l-eliminazzjoni titwal, li twassal għal żidiet fil-livelli ta' metformin fil-plażma.

### **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Ma sar l-ebda studju fl-animali b'Janumet.

Fi studji ta' 16-il ġimgha li fihom il-klieb ġew ittrattati jew b'metformin waħdu jew b'kombinazzjoni ta' metformin u sitagliptin, ebda tossiċità addizzjonali ma ġiet osservata mill-kombinazzjoni. Il-NOEL f'dawn l-istudji ġie osservat f'espożizzjonijiet għal sitagliptin ta' madwar 6 darbiet l-espożizzjoni umana u għal metformin ta' madwar 2.5 drabi l-espożizzjoni umana.

It-tagħrif li ġej huwa ta' riżultati fi studji magħmula bi sitagliptin jew metformin individwalment.

#### Sitagliptin

Tossiċitajiet tal-kliewi u tal-fwied kienu osservati f'animali gerriema f'valuri ta' esponiment sistemiku ta' 58 darba l-livell ta' esponiment tal-bniedem, waqt li livell bla effett instab fi 19-il darba l-livell ta' esponiment tal-bniedem. Anormalitajiet fis-snien ta' quddiem kienu osservati f'firien f'livelli ta' esponiment ta' 67 darba l-livell ta' esponiment sistemiku; il-livell ta' bla effett għal din is-sejba kien ta' 58 darba, ibbażat fuq studju ta' 14-il ġimgha fil-firien. Ir-relevanza ta' dawn is-sejbiet għall-bnedmin mhijiex magħrufa. Sinjali fiżiċi ta' qasir żmien relatati mal-kura, xi whud minnhom jissuggerixxu tossiċità newrali, bħalma huma teħid ta' nifs b'halq miftuħ, tnixxija ta' saliva, emesi ta' ragħwa bajda, atassja, tregħid, tnaqqis fl-attività, u/jew qagħda mħattba kienu osservati fi klieb f'livelli ta' esponiment ta' madwar 23 darba l-livell ta' esponiment kliniku. Barra minn hekk, deġenerazzjoni minn żgħira għal żgħira ħafna tal-muskolu skelettrali kienet ukoll osservata taħt il-mikroskopju f'doži li jirriżultaw f'esponiment sistemiku ta' madwar 23 darba l-livell ta' esponiment fil-bniedem. Livell ta' bla effett għal dawn is-sejbiet instab f'esponiment ta' 6 darbiet il-livell ta' esponiment kliniku.

Sitagliptin ma ntweriex li huwa ġenotossiku fi studji ta' qabel l-użu kliniku. Sitagliptin ma kienx karċinoġeniku fil-ġrieden. Fil-firien, kien hemm żieda fl-inċidenza ta' adenomi u karċinomi tal-fwied fil-livelli ta' esponiment sistemiku ta' 58 darba l-livell ta' esponiment fil-bniedem. Minħabba li t-tossiċità fil-fwied ntweriet li tikkorrispondi ma' induzzjoni ta' neoplejżja tal-fwied fil-firien, din iż-żieda fl-inċidenza ta' tumuri tal-fwied fil-firien x'aktarx kienet sekondarja għal tossiċità kronika tal-

fwied f'din id-doża għolja. Minhabba l-margini għoli ta' sigurtà (19-il darba f'dan il-livell bla effett), dawn it-tibdiliet neoplastiċi mhumiex ikkunsidrati rilevanti għas-sitwazzjoni fil-bnedmin.

L-ebda effett relatat mal-kura ma kien osservat fuq il-fertilità f'firien irġiel u nisa li ngħataw sitagliptin qabel jew matul it-tgħammir.

Fl-istudju ta' żvilupp ta' qabel/ta' wara t-twelid magħmul fil-firien, sitagliptin ma wera l-ebda effett avvers.

Studji ta' tossiċità riproduttiva wrew zieda żgħira fl-inkidenza ta' malformazzjonijiet tal-kustilji fetali (nuqqas, ipoplastiċi u kustilji mmewwġin) relatati mad-doża, fil-wild ta' firien f'livelli ta' esponiment sistemiku aktar minn 29 darba l-livelli ta' esponiment fil-bniedem. Minhabba l-margini għoljin ta' sigurtà, dawn is-sejbiet ma jissuġġerixxux riskju rilevanti għar-riproduzzjoni fil-bniedem. Sitagliptin jiffaċċa f'ammonti konsiderevoli għal-ħalib ta' firien li jkunu qegħdin iredgħu (proporzjon ħalib/plażma: 4:1).

### Metformin

Dejta ta' qabel l-użu kliniku għal metformin ma turi l-ebda riskju speċjali għal bnedmin abbażi tal-farmakoloġija ta' sigurtà, tossiċità ta' doża ripetuta, ġenotossiċità, potenzjal karcinogenetiku, tossiċità għar-riproduzzjoni.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

#### Qalba tal-pillola

microcrystalline cellulose (E460)  
povidone K29/32 (E1201)  
sodium lauryl sulfate  
sodium stearyl fumarate

#### Kisja b'rita

poly(vinyl alcohol)  
macrogol 3350  
talc (E553b)  
titanium dioxide (E171)  
iron oxide red (E172)  
iron oxide black (E172)

### **6.2 Inkompatibbiltajiet**

Mhux applikabbli.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

Sentejn.

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

## **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

Folji opaki (PVC/PE/PVDC u aluminju).

Pakketti ta' 14, 28, 56, 60, 112, 168, 180, 196 pillola miksija b'rita, pakketti multipli li fihom 196 (2 pakketti ta' 98) u 168 (2 pakketti ta' 84) pillola miksija b'rita. Pakkett ta' 50 x 1 pilloli miksijin b'rita f'folji pperforati b'doża singola.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

## **6.6 Prekawzjonijiet speċjali ghar-rimi**

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

## **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
L-Olanda

## **8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/08/455/008  
EU/1/08/455/009  
EU/1/08/455/010  
EU/1/08/455/011  
EU/1/08/455/012  
EU/1/08/455/013  
EU/1/08/455/014  
EU/1/08/455/016  
EU/1/08/455/018  
EU/1/08/455/021  
EU/1/08/455/022

## **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 16 ta' Lulju 2008

Data tal-aħħar tiġdid: 13 ta' Marzu 2013

## **10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEX II**

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU.**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**



## **A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
L-Olanda

Merck Sharp & Dohme Ltd.  
Shotton Lane, Cramlington  
Northumberland NE23 3JU  
Ir-Renju Unit

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

## **B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

## **Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

### **• Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

## **D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

### **• Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP)**

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza ddettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi mmodifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

**ANNEX III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Pilloli miksijin b'rita Janumet 50 mg/850 mg  
sitagliptin/metformin hydrochloride

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola fiha sitagliptin phosphate monohydrate ekwivalenti għal 50 mg ta' sitagliptin u 850 mg ta' metformin hydrochloride.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

14-il pillola miksijin b'rita  
28 pillola miksija b'rita  
56 pillola miksija b'rita  
60 pillola miksija b'rita  
112-il pillola miksija b'rita  
168 pillola miksija b'rita  
180 pillola miksija b'rita  
196 pillola miksija b'rita  
50 x 1 pillola miksija b'rita  
Pakkett multiplu li fih 196 (2 pakketti ta' 98) pillola miksija b'rita  
Pakkett multiplu li fih 168 (2 pakketti ta' 84) pillola miksija b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu orali

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Taħżinx f' temperatura oghla minn 30°C.

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
L-Olanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/08/455/001 14-il pillola miksija b'rita  
EU/1/08/455/002 28 pillola miksija b'rita  
EU/1/08/455/003 56 pillola miksija b'rita  
EU/1/08/455/019 60 pillola miksija b'rita  
EU/1/08/455/004 112-il pillola miksija b'rita  
EU/1/08/455/005 168 pillola miksija b'rita  
EU/1/08/455/020 180 pillola miksija b'rita  
EU/1/08/455/006 196 pillola miksija b'rita  
EU/1/08/455/007 50 x 1 pillola miksija b'rita  
EU/1/08/455/015 196 (2 pakketti ta' 98) pillola miksija b'rita  
EU/1/08/455/017 168 (2 pakketti ta' 84) pillola miksija b'rita

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Janumet  
50 mg  
850 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC:  
SN:  
NN:

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TAN-NOFS għal Pakketti multipli 2 pakketti – minghajr kaxxa blu - 50 mg/850 mg pilloli miksija b'rita**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Janumet 50 mg/850 mg pillola miksija b'rita  
sitagliptin/metformin hydrochloride

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola fiha sitagliptin phosphate monohydrate ekwivalenti għal 50 mg ta' sitagliptin u 850 mg ta' metformin hydrochloride.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

98 pillola miksija b'rita. Komponent ta' pakkett multiplu, ma jistax jinbiegħ wahdu.  
84 pillola miksija b'rita. Komponent ta' pakkett multiplu, ma jistax jinbiegħ wahdu.

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu orali

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Taħżinx f' temperatura oghla minn 30°C.

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
L-Olanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/08/455/015  
EU/1/08/455/017

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

Mhux applikabbli.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

Mhux applikabbli.



**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI**

**FOLJA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Pilloli Janumet 50 mg/850 mg  
sitagliptin/metformin hydrochloride

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

MSD

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Pilloli miksijin b'rita Janumet 50 mg/1,000 mg  
sitagliptin/metformin hydrochloride

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola fiha sitagliptin phosphate monohydrate ekwivalenti għal 50 mg ta' sitagliptin u 1,000 mg ta' metformin hydrochloride.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

14-il pillola miksijin b'rita  
28 pillola miksija b'rita  
56 pillola miksija b'rita  
60 pillola miksija b'rita  
112-il pillola miksija b'rita  
168 pillola miksija b'rita  
180 pillola miksija b'rita  
196 pillola miksija b'rita  
50 x 1 pillola miksija b'rita  
Pakkett multiplu li fih 196 (2 pakketti ta' 98) pillola miksija b'rita  
Pakkett multiplu li fih 168 (2 pakketti ta' 84) pillola miksija b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu orali

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Taħżinx f' temperatura oghla minn 30°C.

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
L-Olanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/08/455/008 14-il pillola miksija b'rita  
EU/1/08/455/009 28 pillola miksija b'rita  
EU/1/08/455/010 56 pillola miksija b'rita  
EU/1/08/455/021 60 pillola miksija b'rita  
EU/1/08/455/011 112-il pillola miksija b'rita  
EU/1/08/455/012 168 pillola miksija b'rita  
EU/1/08/455/022 180 pillola miksija b'rita  
EU/1/08/455/013 196 pillola miksija b'rita  
EU/1/08/455/014 50 x 1 pillola miksija b'rita  
EU/1/08/455/016 196 (2 pakketti ta' 98) pillola miksija b'rita  
EU/1/08/455/018 168 (2 pakketti ta' 84) pillola miksija b'rita

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Janumet  
50 mg  
1,000 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC:  
SN:  
NN:

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TAN-NOFS għal Pakketti multipli 2 pakketti – minghajr kaxxa blu -  
50 mg/1,000 mg pilloli miksijin b'rita**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Janumet 50 mg/1,000 mg pilloli miksijin b'rita  
sitagliptin/metformin hydrochloride

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola fiha sitagliptin phosphate monohydrate ekwivalenti għal 50 mg ta' sitagliptin u 1,000 mg ta' metformin hydrochloride.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

98 pillola miksija b'rita. Komponent ta' pakkett multiplu, ma jistax jinbiegħ wahdu.  
84 pillola miksija b'rita. Komponent ta' pakkett multiplu, ma jistax jinbiegħ wahdu.

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu orali

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Taħzinx f'temperatura oghla minn 30°C.

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
L-Olanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/08/455/016  
EU/1/08/455/018

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

Mhux applikabbli.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

Mhux applikabbli.

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI**

**FOLJA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Pilloli Janumet 50 mg/1,000 mg  
sitagliptin/metformin hydrochloride

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

MSD

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**



## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

### Janumet 50 mg/850 mg pilloli miksijin b'rita sitagliptin/metformin hydrochloride

#### Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Janumet u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Janumet
3. Kif għandek tiehu Janumet
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Janumet
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### 1. X'inhu Janumet u għalxiex jintuża

Janumet fih żewġ medicini differenti msejhin sitagliptin u metformin.

- sitagliptin jappartieni għall-klassi ta' medicini msejhin impedituri DPP-4 (impedituri dipeptidyl peptidase-4)
- metformin jappartieni għall-klassi ta' medicini msejhin biguanides.

Huma jaħdmu flimkien biex jikkontrollaw livelli ta' zokkor fid-demem f'pazjenti adulti b'tip ta' dijabete msejha 'dijabete mellitus tip 2'. Din il-medicina tgħin biex iżżid il-livelli ta' insulina li l-gisem tiegħek jipproduci wara ikla u tbaxxi l-ammont ta' zokkor li huwa jagħmel.

Flimkien ma' dieta u eżerċizzju, din il-medicina tgħin biex tbaxxi z-zokkor f'demmek. Din il-medicina tista' tintuża waħedha jew flimkien ma' ċerti medicini oħrajn għad-dijabete (insulin, sulphonylureas, jew glitazones).

X'inhu dijabete tip 2?

Dijabete tip 2 hija kondizzjoni fejn il-gisem ma jagħmilx biżżejjed insulina, u l-insulina li jipproduci ma taħdimx daqshekk tajjeb kif suppost. Ġismek jista' wkoll jagħmel zokkor aktar milli jeħtieġ. Meta jiġri dan, iz-zokkor (glucose) jakkumula fid-demem. Dan jista' jwassal għal problemi mediċi serji bħal mard tal-qalb, mard tal-kliwi, għama, u amputazzjoni.

#### 2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Janumet

##### Tihux Janumet:

- jekk inti allergiku għal sitagliptin jew metformin jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
- jekk għandek funzjoni tal-kliwi mnaqqsa b'mod sever
- jekk għandek dijabete mhux ikkontrollata, b'perezempju iperglicemija severa (glucose għoli fid-demem), dardir, rimettar, dijarea, telf mgħagħgel fil-piż, acidozi lattika (ara "Riskju ta' acidozi lattika" hawn taħt) jew ketoacidozi. Ketoacidozi hija kundizzjoni fejn sustanzi msejha 'korpi ta' ketoni' jakkumulaw fid-demem u jistgħu jwasslu għal prekoma diabetika. Sintomi jinkludu

wġiġh fl-istonku, teħid ta' nifs mgħaġġel u fil-fond, nġhas jew in-nifs tiegħek jiżviluppa riħa ta' frott mhux tas-soltu.

- jekk għandek infezzjoni severa jew inti deidratat
- jekk sejjer tieħu raġġi-X fejn ikun hemm bżonn tkun injettat bi speċi ta' kulur għal kuntrast. Trid tieqaf tieħu Janumet fil-ħin tar-raġġi-X u għal jumejn oħra wara kif ordnat mit-tabib tiegħek, u skont kif ikunu qed jaħdmu l-kliewi tiegħek
- jekk riċentement kellek attakk tal-qalb jew għandek problemi severi taċ-ċirkulazzjoni, bħalma huwa 'xokk' jew diffikulta biex tieħu n-nifs
- jekk għandek problemi tal-fwied
- jekk tixrob ħafna alkohol (jew kuljum jew minn żmien għal żmien biss)
- jekk qeġħda tredda'

Tiħux Janumet jekk xi waħda minn dawn t'hawn fuq tapplika għalik u tkellem mat-tabib tiegħek dwar modi oħra ta' kif timmaniġġja d-dijabete tiegħek. Jekk m'intix ċert, kellek lit-tabib, l-ispizjar jew l-infermier tiegħek qabel tieħu Janumet.

### **Twissijiet u prekawzjonijiet**

Każijiet ta' infjammazzjoni tal-frixa (pankreatite) ġew irrapportati f' pazjenti li kienu qeġħdin jirċievu Janumet (ara sezzjoni 4).

Jekk ikollok infafet fil-ġilda dan jista' jkun sinjal ta' kondizzjoni msejħa pemfigojd bulluż. It-tabib tiegħek jista' jgħidlek twaqqaf Janumet.

### **Riskju ta' aċidożi lattika**

Janumet jista' jikkawża effett sekondarju rari ħafna, iżda serju ħafna li jissejjaħ aċidożi lattika, b'mod partikulari jekk il-kliewi tiegħek ma jkunux qed jaħdmu sew. Ir-riskju li wieħed jiżviluppa aċidożi lattika jiżdied ukoll b'dijabete mhux ikkontrollata, infezzjonijiet serji, sawm fit-tul jew konsum ta' alkohol, deidratazzjoni (ara aktar informazzjoni hawn taħt), problemi fil-fwied u kwalunkwe kundizzjonijiet mediċi li fihom xi parti tal-ġisem jkollha provvista ta' ossiġnu mnaqqsa (bħal mard tal-qalb sever u akut).

Jekk xi waħda minn dawn t'hawn fuq tapplika għalik, kellek lit-tabib tiegħek għal aktar istruzzjonijiet.

**Waqqaf it-teħid ta' Janumet għal żmien qasir jekk għandek kundizzjoni li tista' tkun assoċjata ma' deidratazzjoni** (telf sinifikanti ta' fluwidi tal-ġisem) bħal rimettar sever, dijarea, deni, esponiment għal sħana jew jekk tixrob inqas fluwidu min-normal. Kellek lit-tabib tiegħek għal aktar istruzzjonijiet.

**Waqqaf it-teħid ta' Janumet u kkuntattja lit-tabib jew l-eqreb sptar immedjatament jekk ikollok xi whud mis-sintomi ta' aċidożi lattika**, għax din il-kundizzjoni tista' twassal għal koma.

Sintomi ta' aċidożi lattika jinkludu:

- rimettar
- uġiġh fl-istonku (uġiġh addominali)
- buġħawwieġ fil-muskoli
- sensazzjoni ġenerali li ma tiflaħx flimkien ma' għeja severa
- diffikultà biex tieħu n-nifs
- temperatura tal-ġisem u taħbit tal-qalb imnaqqsa

Aċidożi lattika hija emerġenza medika u għandha tiġi ttrattata fi sptar.

Kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tieħu Janumet:

- jekk għandek jew kellek marda tal-frixa (bħal pankreatite)
- jekk għandek jew kellek ġebbla fil-marrara, dipendenza fuq l-alkohol jew livelli għoljin ħafna ta' trigliċeridi (forma ta' xaħam) fid-demm tiegħek. Dawn il-kundizzjonijiet mediċi jistgħu jżidulek iċ-ċans li taqbdet pankreatite (ara sezzjoni 4)
- jekk għandek dijabete tat-tip 1. Din xi drabi tisesejjaħ dijabete li tiddependi fuq l-insulina

- jekk għandek jew kellek reazzjoni alleġika għal sitagliptin, metformin, jew Janumet (ara sezzjoni 4)
- jekk barra Janumet qiegħed tiegħu wkoll sulphonylurea jew insulina, mediċini ta' kontra dijabete, flimkien ma' Janumet, għaliex jista' jkollok livelli ta' zokkor fid-demm baxxi (ipoglicemija). It-tabib tiegħek jista' jnaqqas id-doża ta' sulphonylurea jew tal-insulina li tkun qed tiegħu

Jekk għandek bżonn kirurgija maġġuri għandek tieqaf tiegħu Janumet matul u għal xi żmien wara l-proċedura. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi meta għandek tieqaf u meta għandek tibda t-trattament tiegħek b'Janumet mill-ġdid.

Jekk m'intix ċert jekk wieħed minn dawn il-punti ta' hawn fuq japplika għalik, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiegħu Janumet.

Waqt it-trattament b'Janumet, it-tabib tiegħek se jiċċekkja l-funzjoni tal-kliwi tiegħek mill-inqas darba fis-sena jew aktar ta' spiss jekk inti anzjan/a u/jew jekk għandek funzjoni tal-kliwi li qed tmur għall-agħar.

### **Tfal u adolexxenti**

Tfal u adolexxenti li għandhom inqas minn 18-il sena m'għandhomx jużaw din il-mediċina. Mhux magħruf jekk din il-mediċina hijiex bla periklu u effettiva meta tintuża fi tfal u adolexxenti b'età inqas minn 18-il sena.

### **Mediċini oħra u Janumet**

Jekk għandek bżonn tiegħu injezzjoni ta' mezz ta' kuntrast li fih il-jodju fid-demm tiegħek, pereżempju f'kuntest ta' *X-ray* jew skan, inti trid tieqaf tiegħu Janumet qabel jew fil-hin tal-injezzjoni. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi meta għandek tieqaf u meta għandek tibda t-trattament tiegħek b'Janumet mill-ġdid.

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiegħu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiegħu xi mediċini oħra. Jista' jkollok bżonn testijiet tal-glucose fid-demm u tal-funzjoni tal-kliwi aktar ta' spiss, jew it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jaġġusta d-dożaġġ ta' Janumet. Huwa importanti ħafna li wieħed isemmi dan li ġej:

- mediċini (li jittieħdu mill-ħalq, jingibdu man-nifs, jew jingħataw permezz ta' injezzjoni) użati għall-kura ta' mard li jinvolvi infjammazzjoni, bħal aźma u artrite (kortikosteroidi)
- mediċini li jżidu l-produzzjoni ta' l-awrina (dijuretici)
- mediċini użati biex jitrattaw l-uġiġħ u l-infjammazzjoni (NSAID u inibituri ta' COX-2, bħal ibuprofen u celecoxib)
- ċerti mediċini għat-trattament ta' pressjoni għolja (inibituri ta' ACE u antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II)
- mediċini speċifiċi għall-kura ta' aźma fil-bronki (simpatomimetici-β)
- mediċini ta' kuntrast li fihom il-jodju jew mediċini li fihom l-alkoħol
- ċerti mediċini li jintużaw għall-kura ta' problemi fl-istonku bħal cimetidine
- ranolazine, mediċina użata għat-trattament tal-aņina
- dolutegravir, mediċina użata għat-trattament ta' infezzjoni bl-HIV
- vandetanib, mediċina użata għat-trattament ta' tip speċifiku ta' kanċer tat-tirojde (kanċer medullari tat-tirojde)
- digoxin (biex jikkura taħbit irregolari tal-qalb u problemi oħra tal-qalb). Il-livell ta' digoxin fid-demm tiegħek għandu mnejn ikollu bżonn jiġi ċċekkjat jekk tkun qed tiegħu ma' Janumet.

### **Janumet ma' alkoħol**

Evita konsum eċċessiv ta' alkoħol waqt li tkun qed tieħu Janumet peress li dan jista' jżid ir-riskju ta' aċidożi lattika (ara s-sezzjoni "Twissijiet u prekawzjonijiet").

### **Tqala u treddigh**

Jekk inti tqala jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqala jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina. M'għandekx tieħu din il-mediċina waqt it-tqala jew jekk tkun qed tredda'. Ara sezzjoni 2, **Tihux Janumet**.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Din il-mediċina m'għandha l-ebda effett jew fit li xejn għandha effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Madankollu, ġew irrapportati sturdament u ngħas b'sitagliptin, li jistgħu jaffettwaw il-hila tiegħek li ssuq u thaddem magni.

It-tehid ta' din il-mediċina flimkien ma' mediċini msejħin sulphonylureas jew mal-insulina jista' jikkaguna ipoglicemija, li tista' taffettwa l-hila tiegħek li ssuq u tuża magni jew li taħdem f'post mingħajr bażi sikura fejn titpogġa s-sieq.

### **Janumet fih is-sodium**

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

## **3. Kif għandek tieħu Janumet**

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

- Hu pillola waħda:
  - darbtejn kuljum mill-ħalq
  - ma' l-ikel biex inaqqas iċ-ċans li jkollok taqlib fl-istonku.
- It-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn li jżidlek id-doża biex jikkontrollalek iz-zokkor fid-demm
- Jekk għandek funzjoni tal-kliewi mnaqqsa, it-tabib tiegħek jista' jippreskrivi doża aktar baxxa.

Għandek tkompli d-dieta rrakkomandata mit-tabib tiegħek waqt kura b'din il-mediċina u tagħmel mezz li tqassam il-karboidrati ugwalmment matul il-jum.

Din il-mediċina waħedha mhijiex mistennija li tikkawża livelli ta' zokkor fid-demm baxxi hafna (ipoglicemija). Meta din il-mediċina tintuża ma' mediċina tat-tip sulphonylurea jew ma' insulina, jista' jseħh livell baxx ta' zokkor fid-demm u t-tabib tiegħek jista' jnaqqas id-doża ta' sulphonylurea jew tal-insulina li tkun qed tieħu.

### **Jekk tieħu Janumet aktar milli suppost**

Jekk tieħu aktar mediċina mid-dożaġġ miktub fir-ricetta, ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih. Mur l-isptar jekk ikollok sintomi ta' aċidożi lattika bħal thoss il-bard jew thossok skomdu, dardir jew rimettar qawwi, uġigh fl-istonku, telf ta' piż mingħajr spjegazzjoni, bugħawwieġ fil-muskoli, jew tehid tan-nifs mgħaġġel (ara s-sezzjoni "Twissijiet u prekawzjonijiet").

### **Jekk tinsa tieħu Janumet**

Jekk tinsa tieħu doża, ħudha mill-aktar fis malli tiftakar. Jekk ma tiftakarx qabel ma jkun il-waqt għad-doża li jmisssek, aqbeż id-doża minsija u mur lura għall-iskeda regolari tiegħek. Tihux doża doppja ta' din il-mediċina.

### **Jekk tiegħaf tiehu Janumet**

Kompli hu din il-medicina sakemm idum jordnahielek it-tabib tiegħek biex inti tkompli tgħin il-kontroll taz-zokkor fid-demm tiegħek. M'għandekx tiegħaf tiehu din il-medicina qabel ma tkellem lit-tabib tiegħek. Jekk tiegħaf tiehu Janumet, iz-zokkor fid-demm tiegħek jista' jerga' joghla.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

#### **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm dawn ma jidhrux f' kulhadd.

WAQQAF Janumet u kkuntattja tabib immedjatament jekk tinnota xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji serji li ġejjin:

- Ugiġh qawwi u persistenti fl-addome (fiż-zona tal-istonku) li jista' jibqa' sejjer sa dahrek bin-nawsja u r-rimettar jew mingħajrhom, minhabba li dawn jistgħu jkunu sinjal ta' frixa infjammata (pankreatite).

Janumet jista' jikkawża effett sekondarju rari hafna, (jista' jaffettwa sa persuna 1 minn kull 10,000 li qed jużawh), iżda serju hafna li jissejjaħ aċidożi lattika (ara s-sezzjoni "Twissijiet u prekawzjonijiet"). Jekk jigi dan, inti trid **tiegħaf tiehu Janumet u tikkuntattja lit-tabib jew l-eqreb sptar immedjatament**, għax aċidożi lattika tista' twassal għal koma.

Jekk għandek reazzjoni allergika serja (frekwenza mhix magħrufa), inkluż raxx, horriqija, infafet fil-gilda/gilda titqaxxar u nefha fil-wieċ, fix-xufftejn, fl-ilsien, u fil-grizmejn li tista' tikkawża tbatija biex tiehu n-nifs jew biex tibla', waqqaf din il-medicina u ċempel lit-tabib tiegħek minnufih. It-tabib tiegħek jista' jordnalek medicina biex tikkura r-reazzjoni allergika tiegħek u medicina differenti għad-dijabete tiegħek.

Xi pazjenti li kienu qegħdin jiehdu metformin esperjenzaw l-effetti sekondarji li ġejjin wara li bdew sitagliptin:

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10): livell baxx ta' zokkor fid-demm, dardir, gass, rimettar

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100) : ugiġh fl-istonku, dijarea, stitikezza, ngħas

Xi pazjenti kellhom dijarea, dardir, gass, stitikezza, ugiġh fl-istonku jew rimettar meta bdew kombinazzjoni ta' sitagliptin u metformin flimkien (il-frekwenza hija komuni).

Xi pazjenti kellhom l-effetti sekondarji li ġejjin waqt li kienu qegħdin jiehdu din il-medicina ma' sulphonylurea bħal ma huwa glimepiride:

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10): livell baxx ta' zokkor fid-demm

Komuni: stitikezza

Xi pazjenti kellhom l-effetti sekondarji li ġejjin waqt li kienu qegħdin jiehdu din il-medicina flimkien ma' pioglitazone:

Komuni: nefha fl-idejn jew fir-riglejn

Xi pazjenti kellhom l-effetti sekondarji li ġejjin waqt li kienu qegħdin jiehdu din il-medicina flimkien mal-insulina:

Komuni hafna: livell baxx ta' zokkor fid-demm

Mhux komuni: ħalq xott, ugiġh ta' ras

Xi pazjenti kellhom l-effetti sekondarji li ġejjin waqt studji kliniċi waqt li kienu qegħdin jiehdu sitagliptin waħdu (wieħed mill-mediċini li fih Janumet) jew waqt li Janumet jew sitagliptin kienu qed jintużaw waħedhom jew ma' mediċini oħra tad-dijabete wara li ġew approvati:

Komuni: livell baxx ta' zokkor fid-dem, uġiġh ta' ras, infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat tan-nifs, imnieher misdud jew inixxi u uġiġh fil-gerżuma, osteoartrite, uġiġh fid-dirġajn jew fir-riġlejn

Mhux komuni: sturdament, stitikezza, ħakk

Rari: numru mnaqqas ta' plejtlets

Frekwenza mhix magħrufa: problemi fil-kliewi (xi drabi jeħtieġu d-dijalisi), rimettar, uġiġh fil-ġogi, uġiġh fil-muskoli, uġiġh fid-dahar, mard tal-interstizju tal-pulmun, pemfigojd bulluż (tip ta' nuffata fil-ġilda)

Xi pazjenti kellhom l-effetti sekondarji li ġejjin waqt li kienu qegħdin jiehdu metformin waħdu:

Komuni ħafna: dardir, rimettar, dijarea, uġiġh fl-istonku u telf t'aptit. Dawn is-sintomi jistgħu jseħħu meta inti tibda tieħu metformin u s-soltu jgħaddu

Komuni: toġhma metallika

Rari ħafna: tnaqqis fil-livelli ta' vitamina B12, epatite (problema tal-fwied), ħorriqija, ħmura tal-ġilda (raxx) jew ħakk

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar, jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz [tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex ikun hemm aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

## **5. Kif taħżen Janumet**

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-folja u l-kartuna wara 'JIS'. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadexx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

### **X'fih Janumet**

- Is-sustanzi attivi huma sitagliptin u metformin. Kull pillola miksija b'rita (pillola) fiha sitagliptin phosphate monohydrate ekwivalenti għal 50 mg ta' sitagliptin u 850 mg ta' metformin hydrochloride.
- Is-sustanzi l-oħra huma: Fil-qalba tal-pillola: microcrystalline cellulose (E460), povidone K 29/32 (E1201), sodium lauril sulfate, u sodium stearyl fumarate. Barra minn hekk, il-kisja tar-rita fiha: poly (vinyl alcohol), macrogol 3350, talc (E553b), titanium dioxide (E171), iron oxide red (E172), u iron oxide black (E172).

### **Kif jidher Janumet u l-kontenut tal-pakkett**

Pillola roża miksija b'rita, forma ta' kapsula, b'"515" imnaqqxa fuq naħa waħda.

Folji opaki (PVC/PE/PVDC u aluminju). Pakketti ta' 14, 28, 56, 60, 112, 168, 180, 196 pillola miksija b'rita, pakketti multipli li fihom 196 (2 pakketti ta' 98) u 168 (2 pakketti ta' 84) pillola miksija b'rita. Pakkett ta' 50 x 1 pilloli miksijin b'rita f'folji ipperforati b'dozi singoli.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
L-Olanda

### **Manifattur**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
L-Olanda

Merck Sharp & Dohme Ltd.  
Shotton Lane, Cramlington  
Northumberland NE23 3JU  
Ir-Renju Unit

Ghal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq:

### **België/Belgique/Belgien**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

### **Lietuva**

UAB "Merck Sharp & Dohme"  
Tel. +370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

### **България**

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Тел.: +359 2 819 3737  
info-msdbg@merck.com

### **Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

### **Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel.: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@merck.com

### **Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 53 00  
hungary\_msd@merck.com

### **Danmark**

MSD Danmark ApS  
Tlf: +45 4482 4000  
dkmail@merck.com

### **Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

### **Deutschland**

MSD SHARP & DOHME GMBH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)  
e-mail@msd.de

### **Nederland**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Tel.: 0800 9999000 (+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

### **Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: +372 6144 200  
msdeesti@merck.com

### **Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.B.E.E  
Τηλ: + 30-210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
msd\_info@merck.com

**France**

MSD France  
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 361911  
medicalinformation.it@merck.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364 224  
msd\_lv@merck.com

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
msd-medizin@merck.com

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: +351 21 4465700  
inform\_pt@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: +4021 529 29 00  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.  
Tel: + 386 1 5204 201  
msd\_slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel.: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**United Kingdom**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Tel: +44 (0) 1992 467272  
medicalinformationuk@merck.com

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {XX/SSSS}.**

Informazzjoni ddettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu>.



## **Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent**

### **Janumet 50 mg/1,000 mg pilloli miksijin b'rita sitagliptin/metformin hydrochloride**

#### **Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terga' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### **F'dan il-fuljett:**

1. X'inhu Janumet u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Janumet
3. Kif għandek tiehu Janumet
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Janumet
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### **1. X'inhu Janumet u għalxiex jintuża**

Janumet fih żewġ medicini differenti msejhin sitagliptin u metformin.

- sitagliptin jappartieni għall-klassi ta' medicini msejhin impedituri DPP-4 (impedituri dipeptidyl peptidase-4)
- metformin jappartieni għall-klassi ta' medicini msejhin biguanides.

Huma jaħdmu flimkien biex jikkontrollaw livelli ta' zokkor fid-demm f'pazjenti adulti b'tip ta' dijabete msejha 'dijabete mellitus tip 2'. Din il-medicina tgħin biex iżżid il-livelli ta' insulina li l-gisem tiegħek jipproduci wara ikla u tbaxxi l-ammont ta' zokkor li huwa jagħmel.

Flimkien ma' dieta u eżerċizzju, din il-medicina tgħin biex tbaxxi z-zokkor f'demmek. Din il-medicina tista' tintuża waħedha jew flimkien ma' ċerti medicini oħrajn għad-dijabete (insulin, sulphonylureas, jew glitazones).

X'inhu dijabete tip 2?

Dijabete tip 2 hija kondizzjoni fejn il-gisem ma jagħmilx biżżejjed insulina, u l-insulina li jipproduci ma taħdimx daqshekk tajjeb kif suppost. Ġismek jista' wkoll jagħmel zokkor aktar milli jehtieg. Meta jigrigi dan, iz-zokkor (glucose) jakkumula fid-demm. Dan jista' jwassal għal problemi mediċi serji bħal mard tal-qalb, mard tal-kliwi, għama, u amputazzjoni.

#### **2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Janumet**

##### **Tihux Janumet:**

- jekk inti allergiku għal sitagliptin jew metformin jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- jekk għandek funzjoni tal-kliwi mnaqqa b'mod sever
- jekk għandek dijabete mhux ikkontrollata, b'perezempju iperglicemija severa (glucose għoli fid-demm), dardir, rimettar, dijarea, telf mgħagħgel fil-piz, acidozi lattika (ara "Riskju ta' acidozi lattika" hawn taht) jew ketoacidozi. Ketoacidozi hija kundizzjoni fejn sustanzi msejha 'korpi ta' ketoni' jakkumulaw fid-demm u jistgħu jwasslu għal prekoma diabetika. Sintomi jinkludu

wġiġh fl-istonku, teħid ta' nifs mgħaġġel u fil-fond, nġhas jew in-nifs tiegħek jiżviluppa riħa ta' frott mhux tas-soltu.

- jekk għandek infezzjoni severa jew inti deidratat
- jekk sejjer tieħu raġġi-X fejn ikun hemm bżonn tkun injettat bi speċi ta' kulur għal kuntrast. Trid tieqaf tieħu Janumet fil-ħin tar-raġġi-X u għal jumejn oħra wara kif ordnat mit-tabib tiegħek, u skont kif ikunu qed jaħdmu l-kliewi tiegħek
- jekk riċentement kellek attakk tal-qalb jew għandek problemi severi taċ-ċirkulazzjoni, bħalma huwa 'xokk' jew diffikulta biex tieħu n-nifs
- jekk għandek problemi tal-fwied
- jekk tixrob ħafna alkoħol (jew kuljum jew minn żmien għal żmien biss)
- jekk qeġħda tredda'.

Tiħux Janumet jekk xi waħda minn dawn t'hawn fuq tapplika għalik u tkellem mat-tabib tiegħek dwar modi oħra ta' kif timmaniġġja d-dijabete tiegħek. Jekk m'intix ċert, kellek lit-tabib, l-ispizjar jew l-infermier tiegħek qabel tieħu Janumet.

### **Twissijiet u prekawzjonijiet**

Każijiet ta' infjammazzjoni tal-frixa (pankreatite) ġew irrapportati f'pazjenti li kienu qeġħdin jirċievu Janumet (ara sezzjoni 4).

Jekk ikollok infafet fil-ġilda dan jista' jkun sinjal ta' kondizzjoni msejħa pemfigojd bulluż. It-tabib tiegħek jista' jgħidlek twaqqaf Janumet.

### **Riskju ta' aċidożi lattika**

Janumet jista' jikkawża effett sekondarju rari ħafna, iżda serju ħafna li jissejjaħ aċidożi lattika, b'mod partikulari jekk il-kliewi tiegħek ma jkunux qed jaħdmu sew. Ir-riskju li wieħed jiżviluppa aċidożi lattika jiżdied ukoll b'dijabete mhux ikkontrollata, infezzjonijiet serji, sawm fit-tul jew konsum ta' alkoħol, deidratazzjoni (ara aktar informazzjoni hawn taħt), problemi fil-fwied u kwalunkwe kundizzjonijiet mediċi li fihom xi parti tal-ġisem jkollha provvista ta' ossiġnu mnaqqsa (bħal mard tal-qalb sever u akut).

Jekk xi waħda minn dawn t'hawn fuq tapplika għalik, kellek lit-tabib tiegħek għal aktar istruzzjonijiet.

**Waqqaf it-teħid ta' Janumet għal żmien qasir jekk għandek kundizzjoni li tista' tkun assoċjata ma' deidratazzjoni** (telf sinifikanti ta' fluwidi tal-ġisem) bħal rimettar sever, dijarea, deni, esponiment għal sħana jew jekk tixrob inqas fluwidu min-normal. Kellek lit-tabib tiegħek għal aktar istruzzjonijiet.

**Waqqaf it-teħid ta' Janumet u kkuntattja lit-tabib jew l-eqreb sptar immedjatament jekk ikollok xi whud mis-sintomi ta' aċidożi lattika**, għax din il-kundizzjoni tista' twassal għal koma.

Sintomi ta' aċidożi lattika jinkludu:

- rimettar
- uġiġh fl-istonku (uġiġh addominali)
- buġħawwieġ fil-muskoli
- sensazzjoni ġenerali li ma tiflaħx flimkien ma' għeja severa
- diffikultà biex tieħu n-nifs
- temperatura tal-ġisem u taħbit tal-qalb imnaqqsa

Aċidożi lattika hija emerġenza medika u għandha tiġi ttrattata fi sptar.

Kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tieħu Janumet:

- jekk għandek jew kellek marda tal-frixa (bħal pankreatite)
- jekk għandek jew kellek ġebbla fil-marrara, dipendenza fuq l-alkoħol jew livelli għoljin ħafna ta' trigliċeridi (forma ta' xaħam) fid-demm tiegħek. Dawn il-kundizzjonijiet mediċi jistgħu jżidulek iċ-ċans li taqbdet pankreatite (ara sezzjoni 4)
- jekk għandek dijabete tat-tip 1. Din xi drabi tisesejjaħ dijabete li tiddependi fuq l-insulina

- jekk għandek jew kellek reazzjoni alleġika għal sitagliptin, metformin, jew Janumet (ara sezzjoni 4)
- jekk barra Janumet qiegħed tiegħu wkoll sulphonylurea jew insulina, mediċini ta' kontra d-dijabete, flimkien ma' Janumet, għaliex jista' jkollok livelli ta' zokkor fid-demm baxxi (ipoglicemija). It-tabib tiegħek jista' jnaqqas id-doża ta' sulphonylurea jew tal-insulina li tkun qed tiegħu

Jekk għandek bżonn kirurgija maġġuri għandek tieqaf tiegħu Janumet matul u għal xi żmien wara l-proċedura. It-tabib tiegħek se jiddeciedi meta għandek tieqaf u meta għandek tibda t-trattament tiegħek b'Janumet mill-ġdid.

Jekk m'intix ċert jekk wieħed minn dawn il-punti ta' hawn fuq japplika għalik, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiegħu Janumet.

Waqt it-trattament b'Janumet, it-tabib tiegħek se jiċċekkja l-funzjoni tal-kliwi tiegħek mill-inqas darba fis-sena jew aktar ta' spiss jekk inti anzjan/a u/jew jekk għandek funzjoni tal-kliwi li qed tmur għall-agħar.

### **Tfal u adolxxenti**

Tfal u adolxxenti li għandhom inqas minn 18-il sena m'għandhomx jużaw din il-mediċina. Mhux magħruf jekk din il-mediċina hijiex bla periklu u effettiva meta tintuża fi tfal u adolxxenti b'età inqas minn 18-il sena.

### **Mediċini oħra u Janumet**

Jekk għandek bżonn tiegħu injezzjoni ta' mezz ta' kuntrast li fih il-jodju fid-demm tiegħek, pereżempju f'kuntest ta' *X-ray* jew skan, inti trid tieqaf tiegħu Janumet qabel jew fil-hin tal-injezzjoni. It-tabib tiegħek se jiddeciedi meta għandek tieqaf u meta għandek tibda t-trattament tiegħek b'Janumet mill-ġdid.

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiegħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiegħu xi mediċini oħra. Jista' jkollok bżonn testijiet tal-glucose fid-demm u tal-funzjoni tal-kliwi aktar ta' spiss, jew it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jaġġusta d-dożaġġ ta' Janumet. Huwa importanti ħafna li wieħed isemmi dan li ġej:

- mediċini (li jittieħdu mill-ħalq, jingibdu man-nifs, jew jingħataw permezz ta' injezzjoni) użati għall-kura ta' mard li jinvolvi infjammazzjoni, bħal aźma u artrite (kortikosteroidi)
- mediċini li jżidu l-produzzjoni ta' l-awrina (dijuretici)
- mediċini użati biex jitrattaw l-uġiġħ u l-infjammazzjoni (NSAID u inibituri ta' COX-2, bħal ibuprofen u celecoxib)
- ċerti mediċini għat-trattament ta' pressjoni għolja (inibituri ta' ACE u antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II)
- mediċini speċifiċi għall-kura ta' aźma fil-bronki (simpatomimetici-β)
- mediċini ta' kuntrast li fihom il-jodju jew mediċini li fihom l-alkoħol
- ċerti mediċini li jintużaw għall-kura ta' problemi fl-istonku bħal cimetidine
- ranolazine, mediċina użata għat-trattament tal-aņina
- dolutegravir, mediċina użata għat-trattament ta' infezzjoni bl-HIV
- vandetanib, mediċina użata għat-trattament ta' tip speċifiku ta' kanċer tat-tirojde (kanċer medullari tat-tirojde)
- digoxin (biex jikkura taħbit irregolari tal-qalb u problemi oħra tal-qalb). Il-livell ta' digoxin fid-demm tiegħek għandu mnejn ikollu bżonn jiġi ċċekkjat jekk tkun qed tiegħu ma' Janumet.

### **Janumet ma' alkoħol**

Evita konsum eċċessiv ta' alkoħol waqt li tkun qed tiegħu Janumet peress li dan jista' jżid ir-riskju ta' aċidożi lattika (ara s-sezzjoni "Twissijiet u prekawzjonijiet").

### **Tqala u treddigh**

Jekk inti tqala jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqala jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina. M'għandekx tieħu din il-mediċina waqt it-tqala jew jekk tkun qed tredda'. Ara sezzjoni 2, **Tihux Janumet**.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Din il-mediċina m'għandha l-ebda effett jew ftit li xejn għandha effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Madankollu, ġew irrapportati sturdament u ngħas b'sitagliptin, li jistgħu jaffettwaw il-hila tiegħek li ssuq u thaddem magni.

It-teħid ta' din il-mediċina flimkien ma' mediċini msejhin sulphonylureas jew mal-insulina jista' jikkaguna ipoglicemija, li tista' taffettwa l-hila tiegħek li ssuq u tuża magni jew li taħdem f'post mingħajr bażi sikura fejn titpoġġa s-sieq.

### **Janumet fih is-sodium**

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

## **3. Kif għandek tieħu Janumet**

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

- Hu pillola waħda:
  - darbtejn kuljum mill-ħalq
  - ma' l-ikel biex inaqqas iċ-ċans li jkollok taqlib fl-istonku.
- It-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn li jżidlek id-doża biex jikkontrollalek iz-zokkor fid-demm
- Jekk għandek funzjoni tal-kliewi mnaqqsa, it-tabib tiegħek jista' jippreskrivi doża aktar baxxa.

Għandek tkompli d-dieta rrakkomandata mit-tabib tiegħek waqt kura b'din il-mediċina u tagħmel mezz li tqassam il-karboidrati ugwalmart matul il-jum.

Din il-mediċina waħedha mhijiex mistennija li tikkawża livelli ta' zokkor fid-demm baxxi hafna (ipoglicemija). Meta din il-mediċina tintuża ma' mediċina tat-tip sulphonylurea jew ma' insulina, jista' jseħh livell baxx ta' zokkor fid-demm u t-tabib tiegħek jista' jnaqqas id-doża ta' sulphonylurea jew tal-insulina li tkun qed tieħu.

### **Jekk tieħu Janumet aktar milli support**

Jekk tieħu aktar mediċina mid-dożaġġ miktub fir-riċetta, ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih. Mur l-isptar jekk ikollok sintomi ta' acidożi lattika bħal thoss il-bard jew thossok skomdu, dardir jew rimettar qawwi, uġigh fl-istonku, telf ta' piż mingħajr spjegazzjoni, bughawwieġ fil-muskoli, jew teħid tan-nifs mghaġġel (ara s-sezzjoni "Twissijiet u prekawzjonijiet").

### **Jekk tinsa tieħu Janumet**

Jekk tinsa tieħu doża, ħudha mill-aktar fis malli tiftakar. Jekk ma tiftakarx qabel ma jkun il-waqt għad-doża li jmissek, aqbeż id-doża minsija u mur lura għall-iskeda regolari tiegħek. Tihux doża doppja ta' din il-mediċina.

### **Jekk tieqaf tieħu Janumet**

Kompli hu din il-mediċina sakemm idum jordnahielek it-tabib tiegħek biex inti tkompli tgħin il-kontroll taz-zokkor fid-demm tiegħek. M'għandekx tieqaf tieħu din il-mediċina qabel ma tkellem lit-tabib tiegħek. Jekk tieqaf tieħu Janumet, iz-zokkor fid-demm tiegħek jista' jerga' joghla.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

#### 4. Effetti sekundarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekundarji, għalkemm dawn ma jidhrux f'kulhadd.

WAQQAF Janumet u kkuntattja tabib immedjatament jekk tinnota xi wieħed minn dawn l-effetti sekundarji serji li ġejjin:

- Uġiġh qawwi u persistenti fl-addome (fiż-żona tal-istonku) li jista' jibqa' sejjer sa dahrek bin-nawsja u r-rimettar jew mingħajrhom, minħabba li dawn jistgħu jkunu sinjal ta' frixa infjammata (pankreatite).

Janumet jista' jikkawża effett sekundarju rari hafna, (jista' jaffettwa sa persuna 1 minn kull 10,000 li qed jużawh), iżda serju hafna li jissejjah aċidożi lattika (ara s-sezzjoni "Twissijiet u prekawzjonijiet"). Jekk jiġri dan, inti trid **tieqaf tiehu Janumet u tikkuntattja lit-tabib jew l-eqreb sptar immedjatament**, għax aċidożi lattika tista' twassal għal koma.

Jekk għandek reazzjoni allergika serja (frekwenza mhix magħrufa), inkluż raxx, horriqija, infafet fil-ġilda/ġilda titqaxxar u nefha fil-wiċċ, fix-xufftejn, fl-ilsien, u fil-grizmejn li tista' tikkawża tbatija biex tiehu n-nifs jew biex tibla', waqqaf din il-mediċina u ċempel lit-tabib tiegħek minnufih. It-tabib tiegħek jista' jordnalek mediċina biex tikkura r-reazzjoni allergika tiegħek u mediċina differenti għad-dijabete tiegħek.

Xi pazjenti li kienu qegħdin jiehdu metformin esperjenzaw l-effetti sekundarji li ġejjin wara li bdew sitagliptin:

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10): livell baxx ta' zokkor fid-demm, dardir, gass, rimettar

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100) : uġiġh fl-istonku, dijarea, stitikezza, nġhas

Xi pazjenti kellhom dijarea, dardir, gass, stitikezza, uġiġh fl-istonku jew rimettar meta bdew kombinazzjoni ta' sitagliptin u metformin flimkien (il-frekwenza hija komuni).

Xi pazjenti kellhom l-effetti sekundarji li ġejjin waqt li kienu qegħdin jiehdu din il-mediċina ma' sulphonylurea bħal ma huwa glimepiride:

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10): livell baxx ta' zokkor fid-demm

Komuni: stitikezza

Xi pazjenti kellhom l-effetti sekundarji li ġejjin waqt li kienu qegħdin jiehdu din il-mediċina flimkien ma' pioglitazone:

Komuni: nefha fl-idejn jew fir-riglejn

Xi pazjenti kellhom l-effetti sekundarji li ġejjin waqt li kienu qegħdin jiehdu din il-mediċina flimkien mal-insulina:

Komuni hafna: livell baxx ta' zokkor fid-demm

Mhux komuni: ħalq xott, uġiġh ta' ras

Xi pazjenti kellhom l-effetti sekundarji li ġejjin waqt studji kliniċi waqt li kienu qegħdin jiehdu sitagliptin waħdu (wieħed mill-mediċini li fih Janumet) jew waqt li Janumet jew sitagliptin kienu qed jintużaw waħedhom jew ma' mediċini oħra tad-dijabete wara li ġew approvati:

Komuni: livell baxx ta' zokkor fid-demm, uġiġh ta' ras, infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat tan-nifs, imnieher misdud jew inixxi u uġiġh fil-gerżuma, osteoartrite, uġiġh fid-dirġajn jew fir-riglejn

Mhux komuni: sturdament, stitikezza, ħakk

Rari: numru mnaqqas ta' plejtlets

Frekwenza mhix magħrufa: problemi fil-kliewi (xi drabi jeħtiegu d-dijalisi), rimettar, uġiġh fil-ġogi, uġiġh fil-muskoli, uġiġh fid-dahar, mard tal-interstizju tal-pulmun, pemfigojd bulluż (tip ta' nuffata fil-ġilda)

Xi pazjenti kellhom l-effetti sekondarji li ġejjin waqt li kienu qeġhdin jiehdu metformin waħdu:  
Komuni ħafna: dardir, rimettar, dijarea, uġiġh fl-istonku u telf t'aptit. Dawn is-sintomi jistgħu jseħħu meta inti tibda tieħu metformin u s-soltu jgħaddu.

Komuni: toġhma metallika

Rari ħafna: tnaqqis fil-livelli ta' vitamina B12, epatite (problema tal-fwied), ħorriqija, ħmura tal-ġilda (raxx) jew ħakk

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib, lill-ispizjar, jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## **5. Kif taħzen Janumet**

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-folja u l-kartuna wara 'JIS'. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

### **X'fih Janumet**

- Is-sustanzi attivi huma sitagliptin u metformin. Kull pillola miksija b'rita (pillola) fiha sitagliptin phosphate monohydrate ekwivalenti għal 50 mg ta' sitagliptin u 1,000 mg ta' metformin hydrochloride.
- Is-sustanzi l-oħra huma: Fil-qalba tal-pillola: microcrystalline cellulose (E460), povidone K 29/32 (E1201), sodium lauryl sulfate, u sodium stearyl fumarate. Barra minn hekk, il-kisja tar-rita fiha: poly (vinyl alcohol), macrogol 3350, talc (E553b), titanium dioxide (E171), iron oxide red (E172), u iron oxide black (E172).

### **Kif jidher Janumet u l-kontenut tal-pakkett**

Pillola ħamra miksija b'rita, forma ta' kapsula, b'"577" imnaqqxa fuq naħa waħda.

Folji opaki (PVC/PE/PVDC u aluminju). Pakketti ta' 14, 28, 56, 60, 112, 168, 180, 196 pillola miksija b'rita, pakketti multipli li fihom 196 (2 pakketti ta' 98) u 168 (2 pakketti ta' 84) pillola miksija b'rita. Pakkett ta' 50 x 1 pilloli miksijin b'rita f'folji ipperforati b'dozi singoli.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

## **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
L-Olanda

### **Manifattur**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
L-Olanda

Merck Sharp & Dohme Ltd.  
Shotton Lane, Cramlington  
Northumberland NE23 3JU  
Ir-Renju Unit

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

### **België/Belgique/Belgien**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

### **Lietuva**

UAB “Merck Sharp & Dohme”  
Tel. +370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

### **България**

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Тел.: +359 2 819 3737  
info-msdbg@merck.com

### **Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

### **Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel.: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@merck.com

### **Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 53 00  
hungary\_msd@merck.com

### **Danmark**

MSD Danmark ApS  
Tlf: +45 4482 4000  
dkmail@merck.com

### **Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

### **Deutschland**

MSD SHARP & DOHME GMBH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)  
e-mail@msd.de

### **Nederland**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Tel.: 0800 9999000 (+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

### **Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: +372 6144 200  
msdeesti@merck.com

### **Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

### **Ελλάδα**

MSD A.Φ.B.E.E  
Τηλ: + 30-210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

### **Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
msd-medizin@merck.com

**España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
msd\_info@merck.com

**France**

MSD France  
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 361911  
medicalinformation.it@merck.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364 224  
msd\_lv@merck.com

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: +351 21 4465700  
inform\_pt@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: +4021 529 29 00  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila  
d.o.o.  
Tel: + 386 1 5204 201  
msd\_slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel.: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**United Kingdom**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Tel: +44 (0) 1992 467272  
medicalinformationuk@merck.com

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {XX/SSSS}.**

Informazzjoni ddetaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Agenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu>.