

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Janumet 50 mg/850 mg pilloli miksijin b'rita
Janumet 50 mg/1 000 mg pilloli miksijin b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Janumet 50 mg/850 mg pilloli miksijin b'rita

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

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

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

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Janumet 50 mg/850 mg pilloli miksijin b'rita

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

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

Pillola ħamra miksija b'rita, forma ta' kapsula b' "577" 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 adegwatament, 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 adegwatament 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 γ) (jiġifieri, thiazolidinedione) bħala zieda mad-dieta u l-eżerċizzju f'pazjenti mhux ikkontrollati adegwatament b'metformin u agonist ta' PPAR γ 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

Požoloġija

Id-doża ta' terapija kontra l-ipergliċemija b'Janumet għandha tkun individwalizzata fuq il-bażi 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 ≥ 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' ipogliċemija (ara sezzjoni 4.4).

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

Id-doża għandha tipprovdi sitagliptin mogħti bħala 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' ipogliċemija (ara sezzjoni 4.4).

Għal doži differenti ta' metformin, Janumet jinsab bħala 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 ħafif tal-kliwi (rata ta' filtrazzjoni mill-glomeruli [GFR - *glomerular filtration rate*] ≥ 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' aċidożi 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.

GFR mL/min	Metformin	Sitagliptin
60-89	<i>Doża massima ta' kuljum hi 3 000 mg. F'konnessjoni ma' funzjoni renali li qed tonqos, jista' jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża.</i>	<i>Doża massima ta' kuljum hi 100 mg.</i>
45-59	<i>Doża massima ta' kuljum hi 2 000 mg. L-ogħla doża inizjali hi daqs nofs id-doża massima.</i>	<i>Doża massima ta' kuljum hi 100 mg.</i>
30-44	<i>Doża massima ta' kuljum hi 1 000 mg. L-ogħla doża inizjali hi daqs nofs id-doża massima.</i>	<i>Doża massima ta' kuljum hi 50 mg.</i>
< 30	<i>Metformin huwa kontraindikata.</i>	<i>Doża massima ta' kuljum hi 25 mg.</i>

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

Janumet m'għandux jintuża fi tfal u adolexxenti b'età minn 10 snin sa 17-il sena minhabba effikaċja insuffiċjenti. *Data* disponibbli attwalment hija deskritta fis-sezzjonijiet 4.8, 5.1, u 5.2. Janumet ma giex studjat f'pazjenti pedjatriki taħt l-età ta' 10 snin.

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 kontraindikata f'pazjenti b':

- sensittività 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 jbiddu 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' jikkaguna ipoksja tat-tessut bħalma huwa:
 - falliment kardijaku jew respiratorju,
 - infart majokardjali reċenti,
 - xokk;
- indeboliment epatiku;
- intossikazzjoni akuta bl-alkoħol, alkoħoliżmu;
- treddigh.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Ġenerali

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

Pankreatite akuta

L-użu ta' inibituri ta' DPP-4 għe assoċjat ma' riskju li tiżviluppa pankreatite akuta. Il-pazjenti għandhom jiġu infurmati 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 mingħajr kura ta' appoġġ), iżda ġew irrapportati każijiet rari 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 jinbada mill-ġdid. Għandu jkun hemm kawtela f'pazjenti bi storja ta' pankreatite.

Aċidożi lattika

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

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

Prodotti mediċinali li jistgħu jfixxlu l-funzjoni renali b'mod akut (bħal sustanzi kontra l-pressjoni għolja, diuretiki u NSAIDs) għandhom jinbnew b'kawtela f'pazjenti ttrattati b'metformin. Fatturi oħra ta' riskju għal aċidożi lattika huma konsum eċċessiv ta' alkoħol, 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 daww li jikkurawhom għandhom jiġu infurmati dwar ir-riskju ta' aċidożi lattika. Aċidożi lattika hija kkaratterizzata minn qtugħ ta' nifs aċidotiku, uġiġh addominali, bugħawwieġ fil-muskoli, astenija u ipotermija segwiti minn koma. F'każ ta' sintomi suspettati, il-pazjent għandu jiekaf jieh u metformin u jfittex attenzjoni medika immedjata. Sejbiet dijanjostiċi tal-laboratorju huma tnaqqis fil-pH tad-dem (< 7.35), żieda fil-livelli ta' lactate fil-plażma (>5 mmol/l) u żieda fl-anion gap u l-proporzjon ta' lactate/pyruvate.

Pazjenti b'mard mitokondrijali magħruf jew suspettat:

F'pazjenti b'mard mitokondrijali magħruf bħas-sindromu ta' Enċefalopatija Mitokondrijali b'Aċidożi Lattika, u Episodji li jixbhu l-puplesija (MELAS, *Mitochondrial Encephalopathy with Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes*) u d-Dijabete u Truxija li Jintirtu mill-Omm (MIDD, *Maternal Inherited Diabetes and Deafness*), metformin mhuwiex rakkomandat minhabba r-riskju ta' aċidożi lattika aggravata u komplikazzjonijiet newroloġiċi li jistgħu jwasslu biex il-marda tmur għall-agħar.

F'każ ta' sinjali u sintomi li jissuġġerixxu s-sindromu MELAS jew MIDD wara t-tehid ta' metformin, it-trattament b'metformin għandu jitwaqqaf immedjatament u għandha ssir evalwazzjoni dijanjostika fil-pront.

Funzjoni renali

Il-GFR għandha tigi 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).

Ipglicemija

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 nkluz 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 stmati 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.

Kirurġija

Janumet għandu jitwaqqaf fil-hin ta' kirurġija taħt anestezija ġenerali, fis-sinsla tad-dahar jew epidurali. It-terapija tista' terġa' tinbeda mill-ġdid mhux qabel 48 siegħa wara l-kirurġija jew wara li tinbeda mill-ġdid nutrizzjoni orali u bil-patt li l-funzjoni renali tkun giet 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-hin tal-proċedura tat-teħid tal-immaġni u m'għandux jerġa' jinbeda qabel mill-inqas 48 siegħa wara, bil-patt li l-funzjoni renali tkun giet 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.

Defiċjenza tal-vitamina B12

Metformin jista' jnaqqas il-livelli tal-vitamina B12 fis-serum. Ir-riskju ta' livelli baxxi tal-vitamina B12 jiżdied ma' żieda fid-doża ta' metformin, mat-tul ta' żmien tat-trattament, u/jew f'pazjenti b'fatturi ta' riskju magħrufa li jikkawżaw defiċjenza tal-vitamina B12. F'każ ta' suspett ta' defiċjenza tal-vitamina B12 (bħal anemija jew newropatija), għandhom jiġu mmonitorjati l-livelli tal-vitamina B12 fis-serum. Monitoraġġ kull tant żmien tal-vitamina B12 jista' jkun meħtieġ f'pazjenti b'fatturi ta' riskju għal defiċjenza tal-vitamina B12. It-terapija b'metformin għandha titkompla sakemm tibqa' ttollerata u ma tkunx kontraindikata u għandu jiġi provdut trattament korrettiv xieraq għad-defiċjenza tal-vitamina B12 skont il-linji gwida kliniċi kurrenti.

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-ġhoti konkomitanti ta' doži 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 b'hal dawn saru individwalment bis-sustanzi attivi, sitagliptin u metformin.

Użu fl-istess waqt mhuwiex rakkomandat

Alkohol

Intossikazzjoni bl-alkoħol hija assoċjata ma' risku akbar ta' aċidoži 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-teħid 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 nstabt 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' aċidoži lattika, eż., NSAIDs, inkluzi inibituri selettivi ta' cyclo-oxygenase (COX) II, inibituri ta' ACE, antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II u dijuretiċi, speċjalment dijuretiċi *loop*. Meta tibda jew tuża prodotti b'hal dawn flimkien ma' metformin, huwa meħtieġ monitoraġġ mill-qrib tal-funzjoni renali.

L-użu konkomitanti ta' prodotti mediċinali li jinterferixxu mas-sistemi komuni ta' trasport mit-tubuli tal-kliwi involuti fl-eliminazzjoni ta' metformin mill-kliwi (eż., it-trasportatur organiku katjoniku 2 [OCT2 - organic cationic transporter-2] / inibituri ta' ħafna mediċini u ta' estrużjoni ta' tossini [MATE multidrug and toxin extrusion] b'hal ranolazine, vandetanib, dolutegravir, u cimetidine) jista' jżid l-esponiment sistemiku għal metformin u jista' jżid ir-riskju għal aċidoži 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 b'hal dawn jingħataw fl-istess ħin.

Il-glukokortikosteroidi (mogħtija permezz ta' rotot sistemiċi u lokali), agonisti tar-riċetturi ta' beta 2, u dijuretiċi 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 b'hal 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-ġhoti 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-kliwi normali, il-metaboliżmu, inkluz 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-kliwi sever jew mard tal-kliwi 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 għewx 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_{max} ta' sitagliptin b'madwar 29 % u 68 %, rispettivament. Dawn il-bidliet fil-farmakokinetika ta' sitagliptin ma kinux ikkunsidrati li għandhom sinifikat kliniku. It-tnehhija ta' sitagliptin mill-kliewi ma kinitx mibdula b'mod sinifikanti. Għalhekk, mhumix 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-għoti 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_{max} 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 ttipprovdi 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 dgħajjef 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' zieda fir-riskju ta' formazzjoni difettuża. Studji f'annimali 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 sezzjoni 5.3).

Janumet m'għandux jintuża waqt it-tqala. Jekk pazjenta tixtieq li tohroġ tqila jew jekk issehh 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'annimali li qegħdin iredgħu. Fi studji magħmula bis-sustanzi attivi individwali, kemm sitagliptin u kemm metformin jitfaċċaw fil-ħalib ta' firien li jkunu qegħdin iredgħu. Metformin johroġ fil-ħalib tal-omm f'ammonti żgħar. Janumet għalhekk m'għandux jintuża f'nisa li qegħdin iredgħu (ara sezzjoni 4.3).

Fertilità

Dejta dwar l-annimali ma tindikax li kura b'sitagliptin għandha effett fuq il-fertilità tal-annimali 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, wiehed għandu jzomm f'moħħu li ġew irrapportati 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 studji terapewtiċi kliniċi b'pilloli Janumet, madankollu ntweriet il-bijoekwivalenza ta' Janumet ma' sitagliptin u metformin mgħotijin flimkien (ara sezzjoni 5.2). Ġew irrapportati reazzjonijiet avversi serji inkluż pankreatite u reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva. Ipoglicemija kienet irrapportata flimkien ma' sulphonylurea (13.8 %) u l-insulina (10.9 %).

Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella

Sitagliptin u metformin

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 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 wahedhom, u minn esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq

Reazzjoni avversa	Frekwenza tar-reazzjoni avversa
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	
tromboċitopenija	Rari
Disturbi fis-sistema immuni	
reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva inkluż risponsi anafilattiċi ^{*,†}	Frekwenza mhix magħrufa
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	
ipoglicemija [†]	Komuni
tnaqqis/defiċjenza tal-Vitamina B12 [†]	Komuni
Disturbi fis-sistema nervuża	
ħedla ta' nġhas	Mhix komuni
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	
mard tal-interstizju tal-pulmun [*]	Frekwenza mhix magħrufa
Disturbi gastrointestinali	
dijarea	Mhix komuni
nawsja	Komuni
gass	Komuni
stitikezza	Mhix komuni
uġiġħ fin-naħa ta' fuq tal-addome	Mhix komuni
rimettar	Komuni
pankreatite akuta ^{*,†,‡}	Frekwenza mhix magħrufa

Reazzjoni avversa	Frekwenza tar-reazzjoni avversa
pankreatite emorraġika u li tinnekrotizza fatali u mhux fatali ^{*,†}	Frekwenza mhix magħrufa
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	
prurite [*]	Mhix komuni
angjoedima ^{*,†}	Frekwenza mhix magħrufa
raxx ^{*,†}	Frekwenza mhix magħrufa
urtikarja ^{*,†}	Frekwenza mhix magħrufa
vaskulite kutanja ^{*,†}	Frekwenza mhix magħrufa
kondizzjonijiet ta' taqbir tal-ġilda inkluż is-sindrome ta' Stevens-Johnson ^{*,†}	Frekwenza mhix magħrufa
pemfigojd bl-infafet [*]	Frekwenza mhix magħrufa
Disturbi muskuloskelettriċi u tat-tessuti konnettivi	
artralġja [*]	Frekwenza mhix magħrufa
mijalġja [*]	Frekwenza mhix magħrufa
uġiġh fl-idejn u fis-saqajn [*]	Frekwenza mhix magħrufa
uġiġh fid-dahar [*]	Frekwenza mhix magħrufa
artropatija [*]	Frekwenza mhix magħrufa
Disturbi fl-kliewi u fis-sistema urinarija	
indeboliment fil-funzjoni tal-kliewi [*]	Frekwenza mhix magħrufa
insuffiċjenza akuta tal-kliewi [*]	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 hafna 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 rrapportati kienu uġiġh ta' ras, ipoglicemija, stitikezza, u sturdament.

Fost dawn il-pazjenti, il-każijiet avversi rrapportati 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 daww li jużaw sitagliptin minn daww fil-grupp ta' kontroll).

Metformin

Sintomi gastrointestinali ġew irrappurtati b'mod komuni hafna minn studji kliniċi ta' metformin u mill-użu tiegħu wara t-tqeghid fis-suq. Sintomi gastrointestinali bħal nawsja, rimettar, dijarea, uġiġh 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, disturbi fil-funzjoni tal-fwied, epatite, urtikarja, eritema, u ħakk (rari

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

Popolazzjoni pedjatrika

Fi studji kliniċi b'Janumet f'pazjenti pedjatriċi b'diabet mellitus tat-tip 2 b'età minn 10 snin sa 17-il sena, il-profil tar-reazzjonijiet avversi kien b'mod ġenerali komparabbli ma' dak osservat fl-adulti. F'pazjenti pedjatriċi bi sfond ta' insulina jew mingħajr insulina, sitagliptin kien assoċjat ma' żieda fir-riskju ta' ipoglicemija.

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 ≥ 30 u < 50 mL/min/1.73 m²), u 7 339 pazjent ittrattati bi placebo fil-popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi ttrattata. Iż-żewġ trattamenti żiedu mal-kura tas-soltu li l-mira tagħha kienet l-istandards reġjonali għal HbA_{1c} 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 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 placebo; 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 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 suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

Waqf studji 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'dozi ta' aktar minn 800 mg fi studji kliniċi. Fi studji ta' Fażi I b'dozi multipli, ma kien hemm l-ebda reazzjoni avversa klinika relatata mad-doża osservata b'sitagliptin b'dozi 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 tehtieg kura fl-isptar. L-aktar metodu effettiv biex tneħħi lactate u metformin huwa permezz ta' emodijaliżi.

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

Fil-każ li tittiehed doża eċċessiva, huwa raġonevoli li tuża l-mizuri 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. PROPRJETAJJET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajjet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Prodotti mediċinali użati fid-dijabete, Kumbinazzjonijiet ta' prodotti mediċinali orali li jbaxxu z-zokkor, Kodiċi ATC: A10BD07

Janumet jikkumbina żewġ prodotti mediċinali kontra l-ipergliċemija b'mekkaniżmi ta' azzjoni kumplimentari 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' dijabete tip 2. L-impedituri DPP-4 huma klassi ta' mediċini li jahdmu billi jtejb u 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-omejostazi 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 tnixxija 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 γ), 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-ghoti 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 klinika u sigurtà

B'mod ġenerali, sitagliptin tejjeb il-kontroll glicemiku meta użat b'hala monoterapija jew f'kura kombinata f'pazjenti adulti b'dijabete tat-tip 2.

Fi studji kliniċi, sitagliptin b'hala monoterapija jtejjeb il-kontroll glicemiku bi tnaqqis sinifikanti fl-emoglobina A_{1c} (HbA_{1c}) u z-zokkor imkejje wara sawm jew wara l-ikel. Tnaqqis fiz-zokkor fi stat ta' sawm (FPG) kien osservat fi 3 ġimghat, l-ewwel darba meta tkejjel l-FPG. L-inċidenza 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 titjeb f'markers sostituti tal-funzjoni taċ-ċelloli beta, inklużi HOMA- β (Stima ta' Mudell ta' Homeostazi- β), fil-proporzjon ta' proinsulina għal insulina, u f'mizuri 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 taż-żieda ta' 100 mg sitagliptin darba kuljum ma' metformin li diġà jkun qiegħed jittiehed, sitagliptin għab titjeb 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 ġimgha ta' terapija tal-bidu, sitagliptin 50 mg darbtejn kuljum f'kumbinazzjoni ma' metformin (500 mg jew 1 000 mg darbtejn kuljum) għab titjeb sinifikanti f'parametri glicemiċi meta mqabbel ma' monoterapija kemm wieħed u kemm bl-ieħor. It-tnaqqis fil-

piż korporali bil-kumbinazzjoni 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.

Studji ta' sitagliptin f'kumbinazzjoni 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'kumbinazzjoni ma' metformin). Iż-żieda ta' sitagliptin ma' glimepiride u metformin għabet titjib sinifikanti fil-parametri glicemiċi. 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 γ

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 glikemiċi. 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 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. Deġta minn 73% tal-pazjenti li kienu qegħdin jiehdu metformin hija ppreżentata fit-Tabella 2. Iż-żieda ta' sitagliptin mal-insulina għabet titjib sinifikanti fil-parametri glicemiċi. Ma kien hemm ebda bidla sinifikanti mil-linja bażi fil-piż tal-ġisem fi grupp jew iehor.

Tabella 2: Riżultati ta' HbA_{1c} fi studji ta' terapija ta' kumbinazzjoni kkontrollata bi placebo ta' sitagliptin u metformin*

Studju	Linja bażi medja HbA _{1c} (%)	Bidla medja minn HbA _{1c} fil-linja bażi (%)	Bidla medja f'HbA _{1c} ikkoreġuta bi placebo (%) (95 % CI)
Sitagliptin 100 mg darba kuljum miżjud ma' terapija b' metformin li diġà tkun qegħda tittiehed (N=453)	8.0	-0.7 [†]	-0.7 ^{†,‡} (-0.8, -0.5)
Sitagliptin 100 mg darba kuljum miżjud ma' terapija bi glimepiride + metformin li diġà tkun qegħda tittiehed (N=115)	8.3	-0.6 [†]	-0.9 ^{†,‡} (-1.1, -0.7)
Sitagliptin 100 mg darba kuljum miżjud ma' terapija b' pioglitazone + metformin li diġà tkun qiegħda tittiehed (N=152)	8.8	-1.2 [†]	-0.7 ^{†,‡} (-1.0, -0.5)
Sitagliptin 100 mg darba kuljum miżjud ma' terapija konkomitanti b' insulina u metformin (N=223)	8.7	-0.7 [§]	-0.5 ^{§,‡} (-0.7, -0.4)

Studju	Linja bażi medja HbA _{1c} (%)	Bidla medja minn HbA _{1c} fil-linja bażi (%)	Bidla medja f'HbA _{1c} ikkoreġuta bi placebo (%) (95 % CI)
Terapija tal-bidu (darbtejn kuljum) : Sitagliptin 50 mg + metformin 500 mg (N=183)	8.8	-1.4 [†]	-1.6 ^{†,‡} (-1.8, -1.3)
Terapija tal-bidu (darbtejn kuljum) : Sitagliptin 50 mg + metformin 1 000 mg (N=178)	8.8	-1.9 [†]	-2.1 ^{†,‡} (-2.3, -1.8)

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

[†] Least squares tfisser aġġustat għal status ta' qabel kontra l-iperglicemija u l-valur fil-linja bażi.

[‡] p < 0.001 imqabbel ma' placebo jew placebo + kura ta' kumbinazzjoni.

^{||} HbA_{1c} (%) f'gimgha 24.

[¶] HbA_{1c} (%) f'gimgha 26.

[§] 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 bażi.

Fi studju ta' 52 gimgha, 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_{1c} (-0.7 % bidla medja mil-linja bażi f'gimgha 52, b' HbA_{1c} fil-linja bażi 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 jehtiegu 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 bażi 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 gimgha 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 jżieded ma' insulin glargine flimkien ma' metformin (mill-inqas 1,500 mg) jew mingħajru waqt terapija aktar intensa bl-insulina. Fost pazjenti li jiehdu metformin, l-HbA_{1c} fil-linja bażi kien ta' 8.70 % u d-doża tal-insulina fil-linja bażi 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 jiehdu metformin, f'Gimgha 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_{1c} 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

Mekkaniżmu 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 jjanqalx 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 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 intraċellolari 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-gliċemija. 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' trigliċeridi.

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_{1c} ta' ≥ 6.5 sa 8.0 % b' mard CV stabbilit li rċieva sitagliptin (7 332) 100 mg kuljum (jew 50 mg kuljum jekk l-eGFR fil-linja bażi kienet ≥ 30 u < 50 mL/min/1.73 m²) jew placebo (7 339) miżjud mal-kura tas-soltu li l-mira tagħha kienet l-standards reġjonali għal HbA_{1c} u fatturi ta' riskju CV. Pazjenti b' eGFR < 30 mL/min/1.73 m² 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 m²).

Matul l-istudju, il-medja totali stmata (SD) tad-differenza f' HbA_{1c} 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' każijiet 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		Placebo		Proporzjon ta' Periklu (CI ta' 95 %)	Valur p [†]
	N (%)	Rata ta' inċidenz a għal kull 100 sena ta' pazjent*	N (%)	Rata ta' inċidenza għal kull 100 sena ta' pazjent*		
Analizi fil-Popolazzjoni bl-Intenzjoni li tiġi Ttrattata						
Numru ta' pazjenti	7 332		7 339		0.98 (0.89–1.08)	<0.001
Skop Finali Kompost Primarju (Mewt kardjovaskulari, infart mijokardijaku mhux fatali, puplesija mhux fatali, jew rikoverar l-isptar għal anġina mhux stabbli)	839 (11.4)	4.1	851 (11.6)	4.2		
Skop Finali Kompost Sekondarju (Mewt kardjovaskulari, infart mijokardijaku mhux fatali, jew puplesija mhux fatali)	745 (10.2)	3.6	746 (10.2)	3.6		
Riżultat Sekondarju						
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 anġina 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‡	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 bħala $100 \times (\text{in-numru totali ta' pazjenti b'każ} \geq 1 \text{ matul il-perjodu eliġibbli ta' esponiment għas-snin totali ta' segwitu tal-pazjenti})$.

[†] Ibbażat fuq il-mudell Cox stratifikat skont ir-reġjun. 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.

[‡] 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-Mediċini 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).

Is-sigurtà u l-effikaċja taż-żieda ta' sitagliptin f'pazjenti pedjatriċi b'età minn 10 snin sa 17-il sena b'dijabete tat-tip 2 u kontroll glicemiku mhux adegwat fuq metformin flimkien ma' insulina jew minghajrha ġew stmati f'żewġ studji fuq perjodu ta' 54 ġimgħa. Iż-żieda ta' sitagliptin (mogħti bħala sitagliptin + metformin jew sitagliptin + metformin li jintreha fit-tul (XR, *extended release*)) tqabblat maż-żieda ta' placebo ma' metformin jew metformin XR.

Filwaqt li ntweriet superjorità fit-tnaqqis ta' HbA_{1c} għal sitagliptin + metformin / sitagliptin + metformin XR fuq metformin f'Ġimgħa 20 fil-ġabra ta' analizi ta' dawn iż-żewġ studji, riżultati mill-istudji individwali ma kinux konsistenti. Barra minn hekk, ma kinitx osservata, effikaċja akbar għal sitagliptin + metformin / sitagliptin + metformin XR meta mqabbla ma' metformin f'Ġimgħa 54. Għalhekk, Janumet m'għandux jintuża f'pazjenti pedjatriċi b'età minn 10 snin sa 17-il sena minhabba effikaċja insuffiċjenti (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-ogħla konċentrazzjonijiet fil-plażma (T_{max} medjan) jseħħu 1 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' hafna xaham 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 passagg minuri. Madwar 79% ta' sitagliptin huwa eliminat mhux mibdul fl-awrina.

Wara doża orali ta' [^{14}C]sitagliptin, madwar 16 % tar-radjuattività kienet eliminata bħala metaboliti ta' sitagliptin. Instabu traċċi ta' sitt metaboliti u mhumex 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' izoenzimi CYP CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 jew 2B6, u mhuwiex induttur ta' CYP3A4 u CYP1A2.

Eliminazzjoni

Wara għoti ta' doża [^{14}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' doži multipli. Ir-rata ta' eliminazzjoni tal-kliewi kienet ta' madwar 350 mL/min.

Eliminazzjoni ta' sitagliptin isseħħ primarjament permezz ta' eliminazzjoni mil-kliewi u tinvolvi tnixxija tubulari. Sitagliptin huwa sottostrat għal trasportatur-3 anjonju 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 impedixxiex trasport medjat minn OAT3 ($\text{IC}_{50}=160 \mu\text{M}$) jew p-glycoprotein (sa $250 \mu\text{M}$) f'konċentrazzjonijiet fil-plażma terapewtikament rilevanti. 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-kliwi

Sar studju b'doża waħda, b'tikketta miftuha biex jevalwa l-farmakokinetika ta' doża mnaqqsa ta' sitagliptin (50 mg) f'pazjenti bi gradi li jvarjaw ta' indeboliment tal-kliwi kroniku meta mqabbla ma' suġġetti ta' kontroll normali b'saħħithom. L-istudju inkluda pazjenti b'indeboliment tal-kliwi 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, ħafif, moderat jew qawwi (inkluż ESRD) ġew iġvalutati 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 ħafif 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 imneħħi permezz ta' emodijaliżi (13.5 % fuq sessjoni ta' emodijaliżi ta' 3 sa 4 sigħat li jibdedu 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 ≤ 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.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-farmakokinetika ta' sitagliptin (doża waħda ta' 50 mg, 100 mg jew 200 mg) ġiet investigata f'pazjenti pedjatriċi (b'età minn 10 snin sa 17-il sena) b'dijabete tat-tip 2. F'din il-popolazzjoni, l-AUC aġġustata għad-doża ta' sitagliptin fil-plażma kienet madwar 18 % inqas meta mqabbla ma' pazjenti adulti b'dijabete tat-tip 2 għal doża ta' 100 mg. Ma saru l-ebda studji b'sitagliptin f'pazjenti pedjatriċi b'età ta' < 10 snin.

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. Wieħed 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 µg/mL. Fi studji 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 negligibbli. Metformin jinqasam għal ġol-eritroċiti. Il-massimu fid-demm huwa aktar baxx mill-massimu fil-plażma u jidher bejn wieħed u ieħor fl-istess hin. Iċ-ċelloli tad-demm homor 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-kliwi 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-kliwi hija anqas min-normal, ir-rata ta' eliminazzjoni mill-kliwi 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-annimali b'Janumet.

Fi studji ta' 16-il ġimġha 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-kliwi u tal-fwied kienu osservati f'annimali 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 ġimġha fil-firien. Ir-relevanza ta' dawn is-sejbiet għall-bnedmin mhijiex magħrufa. Sinjali fiżiċi ta' qasir żmien relatati mal-kura, xi wħud minnhom jissuġġerixxu tossiċità newrali, bħalma huma teħid ta' nifs b'ħalq 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 żghira għal żghira 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. Minhabba li t-tossicità 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 tossicità 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 reazzjonijiet avversi.

Studji ta' tossicità riproduttiva wrew żieda żgħira 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 jissuggerixxux riskju rilevanti għar-riproduzzjoni fil-bniedem. Sitagliptin jiffaċċa f'ammonti konsiderevoli għalhalib ta' firien li jkun qegħdin ireddegħu (proporzjon halib/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, tossicità ta' doża ripetuta, ġenotossicità, potenzjal karċinoġenetiku, tossicità għar-riproduzzjoni.

6. TAGĦRIF 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

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25 °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-igijiet 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

Janumet 50 mg/850 mg pilloli miksijin b'rita

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

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

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' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://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 OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GĦALL-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

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

Prodott mediċinali li jingħata bir-ricetta tat-tabib.

Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla 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)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati 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 modifikata 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).

ANNESS III
TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETAR

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 25 °C.

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

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

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-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 JINGĦATA

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 - <i>DATA</i> 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 waħdu.
84 pillola miksija b'rita. Komponent ta' pakkett multiplu, ma jistax jinbiegħ waħdu.

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

Taħzinx f'temperatura oġhla minn 25 °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

Janumet
50 mg/850 mg

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 IL-PRODOTT MEDICINALI

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 25 °C.

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

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

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-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 JINGĦATA

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 inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - <i>DATA</i> 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 waħdu.
84 pillola miksija b'rita. Komponent ta' pakkett multiplu, ma jistax jinbiegħ waħdu.

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

Taħzinx f'temperatura ogħla minn 25 °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

Janumet
50 mg/1 000 mg

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 IL-PRODOTT MEDICINALI

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' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

Janumet 50 mg/850 mg pilloli miksijin b'rita
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 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 taħżen 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 jeħtieġ. Meta jiġri dan, iz-zokkor (glucose) jakkumula fid-demm. Dan jista' jwassal għal problemi mediċi serji bħal mard tal-qalb, mard tal-kliewi, 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-kliewi mnaqqsa b'mod sever
- jekk għandek dijabete mhux ikkontrollata, b'perezempju, iperglicemija severa (glucose għoli fid-demm), dardir, rimettar, dijarea, telf mgħagħel fil-piż, acidozi lattika (ara "Riskju ta' acidozi lattika" hawn taħt) jew ketoacidozi. Ketoacidozi hija kundizzjoni fejn sustanzi msejha 'korpi ta' ketoni' jakkumulaw fid-demm u jistgħu jwasslu għal prekoma diabetika. Sintomi jinkludu

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

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

Twissijiet u prekawżjonijiet

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

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

Riskju ta' aċidożi lattika

Janumet jista' jikkawża effett sekondarju rari ħafna, iżda serju ħafna li jissejjah aċidożi lattika, b'mod partikulari jekk il-kliwi 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' alkoholi, 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.

Kellem lit-tabib tiegħek minnufih għal aktar istruzzjonijiet jekk:

- Huwa magħruf li tbat minn marda li tintiret ġenetikament li taffettwa l-mitokondrija (il-komponenti li jipproduċu l-enerġija fiċ-ċelloli) bħas-sindromu MELAS (*Mitochondrial Encephalopathy, myopathy, Lactic Acidosis and Stroke-like episodes*, Enċefalopatija Mitokondrijali, mijopatija, Aċidożi Lattika u Episodji li jixbhu l-puplesija) jew Dijabete u Truxija li Jintirtu mill-Omm (MIDD, *Maternal Inherited Diabetes*).
- Ikollok xi wieħed minn dawn is-sintomi wara li tibda tiegħu metformin: aċċessjoni, kapaċitajiet konjittivi mnaqqsa, diffikultà fil-movimenti tal-ġisem, sintomi li jindikaw ħsara fin-nervituri (eż., uġiġ jew tneħħim), emigranja u truxija.

Waqqaf it-teħid ta' Janumet għal żmien qasir jekk għandek kundizzjoni li tista' tkun assoċjata ma' deidratazzjoni (telf sinifikanti ta' fluwidu tal-ġisem) bħal rimettar sever, dijarea, deni, esponiment għal sħana jew jekk tixrob inqas fluwidu min-normal. Kellem 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)
- bugħawwieġ 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 emergenza medika u għandha tiġi ttrattata fi sptar.

Kellem 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' trigliceridi (forma ta' xaham) fid-demem tiegħek. Dawn il-kundizzjonijiet mediċi jistgħu jżidulek iċ-ċans li taqbdet pankreatite (ara sezzjoni 4)
- jekk għandek dijabete tat-tip 1. Din xi drabi tissejjah dijabete li tiddependi fuq l-insulina
- jekk għandek jew kellek reazzjoni allegrika għal sitagliptin, metformin, jew Janumet (ara sezzjoni 4)
- jekk barra Janumet qiegħed tieħu wkoll sulphonylurea jew insulina, mediċini ta' kontra d-dijabete, flimkien ma' Janumet, għaliex jista' jkollok livelli ta' zokkor fid-demem baxxi (ipoglicemija). It-tabib tiegħek jista' jnaqqas id-doża ta' sulphonylurea jew tal-insulina li tkun qed tieħu

Jekk għandek bżonn kirurġija maġġuri għandek tieqaf tieħu 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, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tieħu Janumet.

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

Tfal u adolexxenti

Tfal u adolexxenti li għandhom inqas minn 18-il sena m'għandhomx jużaw din il-mediċina. Mhuwiex effettiv fi tfal u adolexxenti bejn l-etajiet ta' 10 u 17-il sena. Mhux magħruf jekk din il-mediċina hijiex mingħajr periklu u effettiva jekk tintuża fi tfal iżgħar minn 10 snin.

Mediċini oħra u Janumet

Jekk għandek bżonn tieħu injezzjoni ta' mezz ta' kuntrast li fihi il-jodju fid-demem tiegħek, pereżempju f'kuntest ta' X-ray jew skan, inti trid tieqaf tieħu 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 tieħu, haadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra. Jista' jkollok bżonn testijiet tal-glucose fid-demem u tal-funzjoni tal-kliewi aktar ta' spiss, jew it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jaġġusta d-doża 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 (kortikosterojdi)
- mediċini li jżidu l-produzzjoni ta' l-awrina (dijuretiċi)
- mediċini użati biex jitrattaw l-uġiġh 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 tieħdu 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 tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispiżjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina. M'għandekx tieħu din il-mediċina waqt it-tqala. Tihux din il-mediċina 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-ħila biex issuq u thaddem magni. Madankollu, ġew irrapportati sturdament u nġhas b'sitagliptin, li jistgħu jaffettwaw il-ħila tiegħek li ssuq u thaddem magni.

It-teħid ta' din il-mediċina flimkien ma' mediċini msejħin sulphonylureas jew mal-insulina jista' jikkaguna ipoglicemija, li tista' taffettwa l-ħila 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-ispiżjar 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' jkolli 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 tiehu Janumet aktar milli suppost

Jekk tiehu aktar medicina mid-doża miktuba fir-ricetta, ikkuntattja lit-tabib tieghek minnufih. Mur l-isptar jekk ikollok sintomi ta' acidoži lattika bħal thoss il-bard jew thossok skomdu, dardir jew rimettar qawwi, uġigh fl-istonku, telf ta' piż mingħajr spjegazzjoni, bughawwieġ fil-muskoli, jew tehid tan-nifs mgħaġġel (ara s-sezzjoni "Twissijiet u prekawzjonijiet").

Jekk tinsa tiehu Janumet

Jekk tinsa tiehu 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 tieghek. Tihux doża doppja ta' din il-medicina.

Jekk tieqaf tiehu Janumet

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

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

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

- Uġigh 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 sekondarju rari ħafna, (jista' jaffettwa sa persuna 1 minn kull 10 000 li qed jużawh), iżda serju ħafna li jissejjah acidoži 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 acidoži lattika tista' twassal għal koma.

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

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-demmm, dardir, gass, rimettar

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

Xi pazjenti kellhom dijarea, dardir, gass, stitikezza, uġigh 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 ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10): livell baxx ta' zokkor fid-demmm

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, uġiġħ ta' ras

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

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

Mhux komuni: sturdament, stitikezza, ħakk

Rari: numru mnaqqas ta' plejtlets

Frekwenza mhix magħrufa: problemi fil-kliwi (xi drabi jeħtieġu d-dijalisi), rimettar, uġiġħ fil-ġogi, uġiġħ fil-muskoli, uġiġħ 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 hafna: dardir, rimettar, dijarea, uġiġħ fl-istonku u telf t'aptit. Dawn is-sintomi jistgħu jseħħu meta inti tibda tiegħu metformin u s-soltu jgħaddu

Komuni: toġhma metallika, tnaqqis fil-livelli jew livelli baxxi tal-vitamina B12 fid-demm (is-sintomi jistgħu jinkludu għeja estrema, ilsien aħmar u juġġha (glossite), tneħħim (parestesija) jew ġilda pallida jew safra). It-tabib tiegħek jista' jordna xi testijiet biex isib il-kawża tas-sintomi tiegħek minħabba li xi wħud minn dawn jistgħu jiġu kkawżati wkoll mid-dijabete jew minn problemi oħra mhux relatati ta' saħħa.

Rari hafna: epatite (problema tal-fwied), ħorriqija, ħmura tal-ġilda (raxx) jew ħakk

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib, lill-ispiżjar, 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 25 °C.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar 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.
 - o Kull pillola miksija b'rita (pillola) ta' Janumet 50 mg/850 mg fiha sitagliptin phosphate monohydrate ekwivalenti għal 50 mg ta' sitagliptin u 850 mg ta' metformin hydrochloride.
 - o Kull pillola miksija b'rita (pillola) ta' Janumet 50 mg/1 000 mg fiha sitagliptin phosphate monohydrate ekwivalenti għal 50 mg ta' sitagliptin u 1 000 mg ta' metformin hydrochloride.
- Is-sustanzi l-oħra huma:
 - o Il-qalba tal-pillola: microcrystalline cellulose (E460), povidone K 29/32 (E1201), sodium lauryl sulfate, u sodium stearyl fumarate.
 - o Il-kisja b'rita: 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

- Janumet 50 mg/850 mg pilloli miksijin b'rita huma pilloli roża, miksija b'rita, forma ta' kapsula, b'“515” imnaqqa fuq naħa waħda.
- Janumet 50 mg/1 000 mg pilloli miksijin b'rita huma pilloli ħomor, miksija b'rita, forma ta' kapsula, b'“577” imnaqqa 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'doži singoli.

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

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

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
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

България

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

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 277 050 000
dpoc_czechslovak@msd.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@msd.com

Danmark

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.E.E
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc.greece@msd.com

España

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

France

MSD France
Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: +385 1 6611 333
dpoc.croatia@msd.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@msd.com

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
dpoc.italy@msd.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
dpoccyprus@msd.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
dpoccyprus@msd.com

Nederland

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

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel.: +351 21 4465700
inform_pt@msd.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel.: +40 21 529 29 00
msdromania@msd.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd.slovenia@msd.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@msd.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@msd.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel.: +371 67025300

dpoc.latvia@msd.com

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

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