

Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi Farmakoloji və Farmakopeya Ekspert Şurasının
sədri E.M.Ağayev tərəfindən "16" noyabr 2023-cü ildə TƏSDİQ EDİLMİŞDİR

Dərman vasitəsinin istifadəsi üzrə təlimat (xəstələr üçün)

ASIQLIYA MET 50/850 mq; 50/1000 mq örtüklü tabletlər
ASIGLIA® MET

Beynəlxalq patentləşdirilməmiş adı: Sitagliptin + Metformin hydrochlorotiazide

Tərkibi

Təsiredici maddələr: 1 örtüklü tabletin tərkibində 50 mq sitagliptin, 850 mq və ya 1000 mq metformin hidroxlorid vardır.

Köməkçi vasitələr: povidon K30, mikrokristallik sellüloza, mannitol, natrium laurilsulfat, maqnezium stearat.

Örtük: hipromelloza, titan dioksid (E171), talk, propilenqlikol, qırmızı dəmir oksidi (E172).

Təsviri

Asiqliya Met 50/850 mq: oval, ikitərəfli qabarıq, çəhrayı örtüklü tabletlərdir, tabletin bir tərəfində "C4" işarəsi (ölçüləri təxminən: 20 x 11 mm).

Asiqliya Met 50/1000 mq: oval, ikitərəfli qabarıq, tünd çəhrayı rəngli örtüklü tabletlərdir, tabletin bir tərəfində "C3" işarəsi (ölçüləri təxminən: 21 x 11 mm).

Farmakoterapevtik qrupu: şəkərli diabetdə istifadə olunan dərmanlar, daxilə qəbul üçün hipoqlikemik preparatların kombinasiyası

ATC kodu: A10BD07

Farmakoloji xüsusiyyətləri

Farmakodinamikası

Asiqliya Met preparatı 2-ci tip diabetli xəstələrdə qlikemik nəzarəti yaxşılaşdırmaq üçün iki hipoqlikemik dərmanı tamamlayıcı təsir mexanizmləri ilə birləşdirir: sitagliptin, dipeptidil peptidaz 4 (DPP-4) inhibitoru və biquanid sinfinə aid olan metformin hidroxlorid.

Sitagliptin

Fəaliyyət mexanizmi

Sitagliptin fosfat 2-ci tip şəkərli diabetin müalicəsi üçün nəzərdə tutulmuş dipeptidil peptidaza 4 (DPP-4) fermentinin daxilə qəbulu zamanı aktiv, güclü və yüksək selektiv inhibitorudur. DPP-4 inhibitorları inkretin təsirini gücləndirən dərmanlar sinfidir. DPP-4 fermentini inhibə edərək, sitagliptin iki məlum aktiv inkretin hormonunun – qlükaqona bənzər peptid-1 (GLP-1) və qlükozadan asılı insulinotrop polipeptidin (GIP) səviyyəsini artırır. Inkretinlər qlükoza homeostazının fizioloji tənzimlənməsində iştirak edən endogen sistemin bir hissəsidir. Normal və ya yüksək qan qlükoza səviyyələrində GLP-1 və GIP mədəaltı vəzinin beta hüceyrələrindən insulinin sintezini və sərbəst buraxılmasını artırır. GLP-1 həmçinin pankreas alfa hüceyrələri tərəfindən qlükaqonun ifrazını azaldır ki, bu da qaraciyərdə qlükoza sintezinin azalmasına səbəb olur.

Qanda qlükoza səviyyəsi aşağı olduqda, insulinin ifrazı artmır və qlükaqonun ifrazı dayandırılır. Sitagliptin DPP-4 fermentinin güclü və yüksək selektiv inhibitorudur və terapevtik konsentrasiyalarda DPP-8 və DPP-9 ilə əlaqəli fermentlərin fəaliyyətinə maneə törətmir. Sitagliptin kimyəvi quruluşuna və farmakoloji təsirinə görə GLP-1 analoqlarından, insulin, sulfonilsidik törəmələri və meqlitinidlər, biquanidlər, peroksizom proliferatoru ilə

aktivləşdirilmiş qamma reseptor (PPAR γ) aqonistləri, alfa-qlükozidaza inhibitorları və amilin analoqlarından fərqlənir.

Sağlam könüllülər üzərində aparılan iki günlük tədqiqatda monoterapiya kimi sitagliptin aktiv GLP-1 konsentrasiyasını artırmışdır, monoterapiya kimi metformin isə aktiv və ümumi GLP-1 konsentrasiyalarını oxşar dərəcəyə yüksəltmişdir.

Sitagliptin və metforminin eyni vaxtda istifadəsi aktiv GLP-1 konsentrasiyasına əlavə təsir göstərmişdir.

Sitagliptin metformindən fərqli olaraq, aktiv GIP konsentrasiyasını artırır.

Klinik effektivlik və təhlükəsizlik

Ümumiyyətlə, sitagliptin tək başına və ya 2-ci tip diabetli yetkin xəstələrdə kombinasiya edilmiş terapiyanın bir hissəsi kimi istifadə edildikdə qlikemik nəzarəti yaxşılaşdırmışdır.

Klinik tədqiqatlarda monoterapiya kimi sitagliptin qlükozlaşdırılmış hemoqlobin A_{1c} (HbA_{1c}) və ac qanına və yeməkdən sonra qlükozda əhəmiyyətli azalma ilə qlikemik nəzarəti yaxşılaşdırmışdır. Ac qanına qan plazmasının qlükoza (AQP) səviyyəsində azalma üç həftədən sonra, AQP səviyyələrinin ölçüldüyü ilk nöqtədə müşahidə edilmişdir. Sitagliptinlə müalicə olunan xəstələrdə müşahidə olunan hipoqlikemiya tezliyi plasebo qrupundakı ilə oxşar olmuşdur. Sitagliptinlə müalicə zamanı bədən çəkisi ilkin göstərici ilə müqayisədə artmamışdır. Yaxşılaşmalar HOMA- β indeksi (β hüceyrə funksiyasının qiymətləndirilməsi üçün homeostatik model), proinsulinin insulinə nisbəti və təkrar qida tolerantlığı panelindən β -hüceyrə cavab xalları kimi beta hüceyrə funksiyasının surroqat markerlərində görülmüşdür.

Metformin ilə birlikdə sitagliptinin öyrənilməsi

Davam edən metformin terapiyasına gündə bir dəfə 100 mq sitagliptinin əlavə edilməsinin effektivliyini və təhlükəsizliyini qiymətləndirən 24 həftəlik plasebo ilə idarə olunan klinik sınaqda sitagliptin plasebo ilə müqayisədə qlikemik nəzarətdə əhəmiyyətli yaxşılaşma təmin etmişdir. Bədən çəkisindəki dəyişiklik sitagliptin və plasebo qruplarında təxminən eyni olmuşdur. Bu tədqiqatda həm sitagliptin qəbul edən xəstələr qrupunda, həm də plasebo qəbul edən xəstələr qrupunda hipoqlikemiya epizodlarının təxminən bərabər tezliyi bildirilmişdir.

24 həftəlik plasebo-nəzarətli faktorial tədqiqatda metforminlə birlikdə gündə iki dəfə 50 mq sitagliptin (gündə iki dəfə 500 mq və ya 1000 mq) ilə ilkin terapiya bu dərmanların tək istifadəsi ilə müqayisədə qlikemik nəzarətdə əhəmiyyətli yaxşılaşma ilə nəticələnmişdir. Sitagliptinin metforminlə birlikdə istifadəsi zamanı çəki itkisi metforminin monoterapiya və ya plasebo kimi istifadəsi ilə eyni olmuşdur; sitagliptin monoterapiya qrupunda bədən çəkisində ilkin göstəricidən heç bir dəyişiklik müşahidə edilməmişdir. Hipoqlikemiyanın tezliyi bütün qruplarda təxminən eyni olmuşdur.

Metformin və sulfonilsidik törəmələri ilə birlikdə sitagliptinin öyrənilməsi

24 həftəlik plasebo-nəzarətli tədqiqat zamanı qlimepiridə əlavə olaraq sitagliptinin (gündə 1 dəfə 100 mq) istifadəsinin effektivliyi və təhlükəsizliyi qiymətləndirilmişdir (mono preparat kimi və ya metforminlə birlikdə). Sitagliptinin qlimepirid və metforminə əlavə edilməsi qlikemik nəzarətin əhəmiyyətli dərəcədə yaxşılaşmasına kömək etmişdir. Sitagliptinlə müalicə olunan xəstələrdə plasebo ilə müalicə olunan xəstələrlə müqayisədə bədən çəkisində cüzi artım (+1,1 kq) müşahidə edilmişdir.

Metformin və PPAR γ aqonisti ilə birlikdə sitagliptinin öyrənilməsi

26 həftəlik plasebo-nəzarətli tədqiqat zamanı pioqlitazon və metforminin kombinasiyasına əlavə olaraq sitagliptinin (gündə 1 dəfə 100 mq) istifadəsinin effektivliyi və təhlükəsizliyi qiymətləndirilmişdir. Pioqlitazon və metforminin birləşməsinə sitagliptinin əlavə edilməsi qlikemik parametrlərin əhəmiyyətli dərəcədə yaxşılaşmasına kömək etmişdir. Bədən çəkisindəki dəyişiklik sitagliptin və plasebo qruplarında təxminən eyni olmuşdur. Sitagliptin və plasebo qruplarında hipoqlikemiya epizodlarının tezliyi də oxşar olmuşdur.

Metformin və insulin ilə birlikdə sitagliptinin öyrənilməsi

24 həftəlik plasebo-nəzarətli tədqiqat zamanı metforminlə (ən azı 1500 mq) və ya metforminsiz birlikdə insulinə (ən azı 10 həftə stabil dozada) əlavə olaraq sitagliptinin (gündə 1 dəfə 100 mq) istifadəsinin effektivliyi və təhlükəsizliyi qiymətləndirilmişdir. İnsulin premiksini qəbul edən

xəstələrdə orta gündəlik doza 70,9 İD/gün təşkil etmişdir. Digər insulin növləri (orta təsirli və ya uzunmüddətli) ilə müalicə olunan xəstələrdə orta gündəlik doza 44,3 İD/gün təşkil etmişdir. Metforminlə müalicə olunan xəstələrin 73%-i ilə bağlı əldə edilən məlumatlar cədvəl 1-də verilmişdir. Sitaqliptinin insulinə əlavə edilməsi qlikemik parametrlərin əhəmiyyətli dərəcədə yaxşılaşmasına kömək etmişdir. Heç bir qrupda bədən çəkisində ilkin göstəricidən əhəmiyyətli dəyişikliklər baş verməmişdir.

Cədvəl 1: Sitaqliptin və metformin ilə kombinasiya terapiyasının plasebo nəzarətli sınaqlarında əldə edilmiş HbA_{1c} səviyyələri*

Tədqiqat	İlkin HbA_{1c} səviyyəsində orta dəyər (%)	HbA_{1c} səviyyəsində ilkin dəyərdən orta dəyişiklik (%)	HbA_{1c} səviyyələrində müşahidə olunan plasebo-ya uyğunlaşdırılmış orta dəyişiklik (%) (95% Dİ)
Davam edən metformin terapiyasına əlavə olaraq gündə bir dəfə 100 mq sitaqliptin (N=453)	8,0	-0,7 [†]	-0,7 ^{†,‡} (-0,8, -0,5)
Qlimepirid + metformin ilə davam edən terapiyaya əlavə olaraq gündə bir dəfə 100 mq sitaqliptin (N=115)	8,3	-0,6 [†]	-0,9 ^{†,‡} (-1,1, -0,7)
Pioqlitazon + metformin ilə davam edən terapiyaya əlavə olaraq gündə bir dəfə 100 mq sitaqliptin¶ (N=152)	8,8	-1,2 [†]	-0,7 ^{†,‡} (-1,0, -0,5)
Davam edən insulin + metformin terapiyasına əlavə olaraq gündə bir dəfə 100 mq sitaqliptin (N=223)	8,7	-0,7 [§]	-0,5 ^{§,‡} (-0,7, -0,4)
İlkin terapiya (gündə iki dəfə) : Sitaqliptin 50 mq + Metformin 500 mq (N=183)	8,8	-1,4 [†]	-1,6 ^{†,‡} (-1,8, -1,3)
İlkin terapiya (gündə iki dəfə) : Sitaqliptin 50 mq + Metformin 1000 mq (N=178)	8,8	-1,9 [†]	-2,1 ^{†,‡} (-2,3, -1,8)

* Bütün müalicə olunan xəstələr (müəyyən edilmiş müalicəyə uyğun olaraq populyasiyanın təhlili)

[†] Ən kiçik kvadratlar əvvəlki hipoglikemik terapiyanın vəziyyətinə və ilkin dəyərə uyğunlaşdırılmış deməkdir.

[‡] p<0,001 plasebo və ya plasebo + kombinasiya terapiyası ilə müqayisədə.

|| HbA_{1c} (%) – 24-cü həftədə.

¶HbA_{1c} (%) – 26-cı həftədə.

§ Ən kiçik kvadratlar 1-ci qəbulda insulinin istifadəsi üçün tənzimlənən vasitələr (insulin premiksi və ya digər insulin növü [orta təsirli və ya uzunmüddətli təsirli]) və başlanğıcda əldə edilən dəyərlər.

Metformin monoterapiyasında zəif qlikemik nəzarəti olan xəstələrdə gündə bir dəfə 100 mq sitaqliptin və ya qlipizidin (sulfonilsidik) əlavə edilməsinin effektivliyi və təhlükəsizliyinin 52 həftəlik müqayisəsində sitaqliptin HbA_{1c} səviyyəsinin azaldılmasında qlipizidlə oxşar olmuşdur (52-ci həftədə ilkin göstəricidən orta dəyişiklik (-0,7%), HbA_{1c} hər iki qrupda təxminən 7,5%). Müqayisə qrupunda istifadə edilən qlipizidin orta dozası gündəlik 10 mq olub, tədqiqat zamanı xəstələrin təxminən 40%-i gündə ≤ 5 mq qlipizidə ehtiyac duymuşdur. Bununla belə, sitaqliptin qrupunda qlipizid qrupuna nisbətən daha çox xəstə effektivliyin olmaması səbəbindən müalicəni vaxtından əvvəl dayandırmışdır. Sitaqliptinlə müalicə olunan xəstələrdə, qlipizid ilə müalicə olunan xəstələrdə bədən çəkisinin əhəmiyyətli artması (+1,1 kq) ilə müqayisədə ilkin göstəricidən orta bədən çəkisi əhəmiyyətli dərəcədə azalmışdır (-1,5 kq). Bu tədqiqatda sitaqliptinin istifadəsi və qlipizidlə müalicə zamanı bu göstəricinin pisləşməsi nəticəsində insulinin sintezi və sərbəst buraxılmasının effektivliyinin göstəricisi olan proinsulinin insulinə nisbətinin yaxşılaşması qeyd edilmişdir. Sitaqliptin qrupunda (4,9%) hipoglikemiya tezliyi qlipizid qrupuna (32,0%) nisbətən əhəmiyyətli dərəcədə aşağı olmuşdur. 660 xəstədə 24 həftəlik, plasebo-nəzarətli tədqiqat insulin terapiyasının intensivləşdirilməsi zamanı metforminlə və ya metforminsiz (ən azı 1500 mq) insulin qlargininə əlavə olaraq sitaqliptinin (gündə bir dəfə 100 mq) insulin qoruyan effektivliyini və təhlükəsizliyini qiymətləndirmişdir. Metforminlə müalicə olunan xəstələr arasında ilkin HbA_{1c} 8,70%, baza insulin isə 37 İD/gün təşkil etmişdir. Xəstələrdən insulin qlarginin dozasını onların acqarına kapilyar qan qlükoza səviyyələrinə əsasən titr etmək istənmişdir. Metforminlə müalicə olunan xəstələr arasında 24-cü həftədə insulinin gündəlik dozasında artım sitaqliptin qəbul edən xəstələrdə 19 İD/gün, plasebo ilə müalicə olunan xəstələrdə isə 24 İD/gün təşkil etmişdir. Sitaqliptin, metformin və insulinlə müalicə alan xəstələrdə HbA_{1c} səviyyəsinin azalması plasebo, metformin və insulinlə müalicə olunan xəstələrdə -0,90% ilə müqayisədə -1,35% təşkil etmişdir, fərq -0,45% [95% CI: -0,62 , -0,29]. Sitaqliptin, metformin və insulin qəbul edən xəstələrdə hipoglikemiyanın tezliyi 24,9%, plasebo, metformin və insulinlə müalicə alan xəstələrdə isə 37,8% təşkil etmişdir. Fərq əsasən üç və ya daha çox hipoglikemiya epizodu olan plasebo qrupundakı xəstələrin faizinin daha yüksək olması ilə bağlı olmuşdur (9,1-ə qarşı 19,8%). Şiddətli hipoglikemiyanın tezliyində də fərq müşahidə edilməmişdir.

Metformin

Fəaliyyət mexanizmi

Metformin həm bazal, həm də postprandial plazma qlükoza səviyyəsini aşağı salan hipoglikemik biquaniddir. Dərman insulinin ifrazını stimullaşdırmır və buna görə də hipoglikemiyanın inkişafına səbəb olmur.

Metformin üç mexanizmlə hərəkət edə bilər:

- qlükoneogenez və qlikogenolizi inhibə edərək qaraciyərdə qlükoza istehsalını azaltmaqla
- insulinə həssaslığı bir qədər artırmaqla, qlükoza periferik qəbulunu və istifadəsini yaxşılaşdırmaqla əzələlərdə
- bağırsaqda qlükozanın udulmasının gecikməsi hesabına.

Metformin glikogen sintazasına təsir edərək hüceyrədaxili qlikogen sintezini stimullaşdırır. Metformin müəyyən növ membran qlükoza daşıyıcılarının (GLUT-1 və GLUT-4) daşıma qabiliyyətini artırır.

Klinik effektivlik və təhlükəsizlik

İnsanlarda metforminin qlikemiyaya təsirindən asılı olmayaraq, dərman lipid mübadiləsinə faydalı təsir göstərir. Bu, terapeutik dozalarda istifadə edildikdə dərmanın nəzarət edilən, orta müddətli və uzunmüddətli klinik tədqiqatlarında göstərilmişdir: Metformin ümumi xolesterol, LDL və triqliseridlərin səviyyəsini azaldır.

Prospektiv randomizə edilmiş sınaqda (UKPDS) 2-ci tip şəkərli diabetdə qanda qlükoza nəzarətinin yaxşılaşdırılmasının uzunmüddətli müsbət təsiri müəyyən edilmişdir. Bir pəhrizin səmərəsizliyindən sonra metformin qəbul edən kilolu xəstələrdə əldə edilən nəticələrin təhlili aşağıdakıları göstərmişdir:

- yalnız pəhriz qrupu ilə müqayisədə (1000 xəstəyə 43,3 hadisə), $p = 0,0023$ və birləşmiş sulfonilsidik preparatları və insulin monoterapiyası alan xəstələrlə müqayisədə (1000 xəstə-ildə 40,1 hadisə), $p = 0,0034$ metformin qrupunda diabetlə əlaqəli hər hansı ağırlaşmaların mütləq riskində əhəmiyyətli azalma (1000 xəstəyə 29,8 hadisə)
- şəkərli diabet ilə əlaqəli hər hansı bir ölüm halının mütləq riskinin əhəmiyyətli dərəcədə azalması: metformin qrupunda – 1000 xəstə-ildə 7,5 hadisə, yalnız pəhriz qrupunda – 1000 xəstə-ildə 12,7 hadisə, $p = 0,017$
- bütün səbəblərdən ölümə nəticələnən mütləq riskin əhəmiyyətli dərəcədə azalması: metformin qrupunda 1000 xəstə-ildə 13,5 hadisə ilə müqayisədə tək pəhriz qrupunda 1000 xəstə-ildə 20,6 hadisə ($p = 0,011$) və xəstə qrupları ilə müqayisədə 18,9 sulfonilsidik törəmələri və insulin ilə kombinə edilmiş monoterapiya alan hər 1000 xəstə-ildə düşən hadisələr ($p = 0,021$)
- miokard infarktı mütləq riskinin əhəmiyyətli dərəcədə azalması: metformin qrupunda – 1000 xəstə-ildə 11 hadisə, yalnız pəhriz qrupunda – 1000 xəstə-ildə 18 hadisə ($p = 0,01$).

TECOS sınağı gündə 100 mq dozada sitaqliptin (və ya eGFR başlanğıcda ≥ 30 -dan <50 ml/dəq/1,73 m² olarsa gündə 50 mq) (7332) qəbul edən HbA_{1c} səviyyələri $\geq 6,5\%$ - 8,0% arasında dəyişən və ürək-damar xəstəliyi diaqnozu qoyulmuş 14,671 xəstədən populyasiyada aparılan randomizə edilmiş sınaq idi. Bu xəstələrin digər qrupu regionda qəbul edilən standart HbA_{1c} səviyyələrinə çatmağa və ürək-damar xəstəliklərinin risk faktorları azaldılmasına yönəldilmiş terapiyaya əlavə olaraq plasebo (7339) qəbul etmişdir. eGFR < 30 ml/dəq/1,73 m² olan xəstələr tədqiqata daxil edilməyib. Tədqiqat populyasiyasına ≥ 75 yaşda olan 2004 xəstə və böyrək funksiyası pozulmuş 3324 xəstə (eGFR < 60 ml/dəq/1,73 m²) daxil edilmişdir. Tədqiqat boyu sitaqliptin və plasebo ilə müalicə olunan xəstə qrupları arasında HbA_{1c} səviyyəsində ümumi təxmin edilən orta (SD) fərq 0,29% (0,01), 95% CI (-0,32, -0,27); $p < 0,001$.

Ürək-damar təhlükəsizliyinin əsas son nöqtəsi ürək-damar xəstəlikləri, ölümcül olmayan miokard infarktı, ölümcül olmayan insult və ya qeyri-sabit stenokardiya ilə xəstəxanaya yerləşdirmə nəticəsində ilk ölüm halı olmuşdur. İkinci dərəcəli ürək-damar təhlükəsizliyinin son nöqtələrinə ürək-damar xəstəlikləri, ölümcül olmayan miokard infarktı, ölümcül olmayan insult nəticəsində ilk ölüm; ilkin birləşmiş son nöqtənin komponentlərindən birinin ilk dəfə baş verməsi; ümumi ölüm; və konjestif ürək çatışmazlığı üçün xəstəxanaya yerləşdirmə halı olmuşdur.

Üç illik müşahidədən sonra (orta) standart terapiyaya sitaqliptinin əlavə edilməsi 2-ci tip diabetli xəstələrdə sitaqliptinsiz standart terapiya ilə müqayisədə əhəmiyyətli ürək-damar hadisələri riskini və ya ürək çatışmazlığı səbəbindən xəstəxanaya yerləşdirmə riskini artırmamışdır. (Cədvəl 2).

Cədvəl 2: Birləşmiş son nöqtə və ikincil kompozit nöqtələr kimi mənfəi ürək-damar hadisələrinin tezliyi

	Sitaqliptin, 100 mq		Plasebo		Risk nisbəti (95% CI)	p dəyəri †
	N (%)	100 xəstə ilinə nisbət *	N (%)	100 xəstə ilinə nisbət*		

Təyin edilmiş müalicəyə uyğun olaraq populyasiyada analiz							
Xəstələrin sayı	7 332		7 339				
İlkin birləşmiş son nöqtə (ürək-damar xəstəlikləri, ölümcül olmayan miokard infarktı, ölümcül olmayan insult və ya qeyri-sabit stenokardiya nəticəsində xəstəxanaya yerləşdirmə nəticəsində ölüm)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89-1,08)	< 0,00 1	
İkincil birləşmiş son nöqtə (ürək-damar xəstəlikləri, ölümcül olmayan miokard infarktı və ya ölümcül olmayan insult nəticəsində ölüm)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89-1,10)	< 0,00 1	
İkincil nəticə							
Ürək-damar xəstəlikləri səbəbindən ölüm	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89-1,19)		0,711
Bütün miokard infarktı halları (ölümcül və ölümcül olmayan)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81-1,11)		0,487
Bütün insult halları (ölümcül və ölümcül olmayan)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79-1,19)		0,760
Qeyri-sabit stenokardiya səbəbindən xəstəxanaya yerləşdirmə	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70-1,16)		0,419
Hər hansı bir səbəbdən ölüm	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90-1,14)		0,875
Ürək çatışmazlığı səbəbindən xəstəxanaya yerləşdirmə †	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83-1,20)		0,983

* 100 xəstə ilinə nisbət $100 \times$ kimi hesablanmışdır (müvafiq məruz qalma dövründə ≥ 1 hadisəsi olan xəstələrin ümumi sayı, müşahidə edilən xəstə illərinin ümumi sayına görə).

† Bölgəyə görə təbəqələşdirilmiş Koks regressiya modelindən istifadə etməklə əldə edilən dəyərə əsaslanır. Birləşdirilmiş son nöqtələr üçün p-dəyərləri aşağı olmama testinə uyğundur, məqsədi təhlükə nisbətinin 1,3-dən az olduğunu göstərməkdir. Bütün digər son nöqtələr üçün p-dəyərləri risk tezliyi fərqlinin qiymətləndirilməsi meyarına cavab verir.

‡ Ürək çatışmazlığı üçün xəstəxanaya yerləşdirmə hallarının təhlilinin nəticələrinə anamnezdə ilkin mərhələdə ürək çatışmazlığının olması səbəbilə düzəliş edilmişdir.

Uşaqlar və yeniyetmələr

Avropa Dərman Agentliyi 2-ci tip diabetli uşaq populyasiyasının bütün alt qruplarında sitagliptin və metformin hidroxlorid olan istinad dərman vasitəsini qiymətləndirən tədqiqatların nəticələrini təqdim etmək öhdəliyini ləğv etmişdir.

Metformin terapiyası zamanı (insulinlə və ya insulinlə 2-ci tip şəkərli diabet və zəif qlikemik nəzarəti olan 10-17 yaş arası uşaqlarda və yeniyetmələrdə sitagliptinin əlavə edilməsinin təhlükəsizliyi və effektivliyi 54 həftə ərzində iki tədqiqatda qiymətləndirilmişdir.

Sitagliptinin əlavə edilməsi (sitagliptin + metformin və ya sitagliptin + metformin davamlı sərbəst buraxılması (GB) şəklində verilir) metformin və ya metformin GB-yə plasebo əlavə edilməsi ilə müqayisə edilmişdir.

Baxmayaraq ki, iki tədqiqatın birləşdirilmiş təhlili HbA_{1c} səviyyəsini azaltmaqda sitagliptin + metformin/sitagliptin + metformin GB-nin 20-ci həftədə metformindən üstün olduğunu nümayiş etdirsə də, fərdi tədqiqatların nəticələri uyğun gəlməmişdir. Bundan əlavə, 54-cü həftədə sitagliptin + metformin/sitagliptin + metformin GB-nin metforminlə müqayisədə daha

yüksək effektivliyi olmamışdır. Beləliklə, Sitaqliptin + Metformin 10-17 yaşlı uşaqlarda və yeniyetmələrdə kifayət qədər effektiv olmadığı üçün istifadə edilməməlidir.

Farmakokinetikası

Sitaqliptin/Metformin

Sağlam könüllülərdə aparılan bioekvivalentlik tədqiqatında Metformin + Sitaqliptin tabletlərinin kombinasiyalı preparatının ayrı-ayrı tabletlər şəklində birgə tətbiq edilən sitaqliptin fosfat və metformin hidroxloridinə bioekvivalent olduğu göstərilmişdir.

Aşağıdakı bəyanatlar Asiqliya Met preparatının fərdi aktiv əczaçılıq inqrediyentlərinin farmakokinetik xüsusiyyətlərini əks etdirir.

Sitaqliptin

Absorbsiyası

Dərman sağlam insanlar tərəfindən 100 mq dozada daxilə qəbul edildikdən sonra sitaqliptin preparatı qəbul etdikdən sonra 1-4 saat ərzində maksimum plazma konsentrasiyasına (orta T_{max}) çatmaqla sürətlə absorbsiya edilir, qan plazmasında sitaqliptinin orta AUC dəyəri $8,52 \mu M \cdot h$, C_{max} – 950 nM təşkil etmişdir. Sitaqliptinin mütləq biomənimsənilmə təxminən 87% təşkil etmişdir. Çox yağlı yemək zamanı sitaqliptinin istifadəsi farmakokinetikaya təsir etmədiyi üçün sitaqliptinin yeməkdən asılı olmayaraq qəbul edilə biləcəyi qənaətinə gəlinmişdir.

Qan plazmasında sitaqliptinin AUC dəyərləri dozanın artmasına mütənasib olaraq artmışdır. C_{max} və C_{24s} üçün doza mütənasibliyi müəyyən edilməmişdir (C_{max} dozaya mütənasibdir və C_{24s} dozaya mütənasibdir).

Paylanması

Sağlam könüllülərə 100 mq dozada sitaqliptinin birdəfəlik venadaxili tətbiqindən sonra tarazlıq vəziyyətində orta paylanma həcmi təxminən 198 litr təşkil edir. Plazma zülallarına geri dönmə bağlanan sitaqliptinin fraksiyası olduqca aşağıdır (38%).

Metabolizmi

Sitaqliptin əsasən sidiklə dəyişməz olaraq xaric olunur, metabolizm yalnız kiçik bir rol oynayır. Sitaqliptinin təqribən 79%-i dəyişməz olaraq sidiklə xaric olunur.

[^{14}C]-sitaqliptinin qəbulundan sonra radioaktivliyin təxminən 16%-i sitaqliptinin metabolitləri şəklində xaric edilmişdir. Altı metabolit iz miqdarda tapılmışdır və plazmadakı sitaqliptinin DPP-4 inhibitor fəaliyyətinə töhfə vermədiyi müşahidə edilmişdir. *In vitro* tədqiqatlar göstərdi ki, sitaqliptinin metabolizmində məhdud şəkildə iştirak edən əsas ferment CYP3A4 fermentidir, CYP2C8 fermenti də kiçik bir töhfə verir.

In vitro tədqiqatlar göstərdi ki, sitaqliptin CYP izoenzimlərinin inhibitoru deyil: CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 və ya 2B6 və CYP3A4 və CYP1A2 induktoru deyil.

Xaric olması

Sağlam insanlar tərəfindən [^{14}C]-sitaqliptin qəbul edildikdən sonra qəbul edilən radioaktivliyin təxminən 100%-i dozanın qəbulundan sonra bir həftə ərzində nəcislə (13%) və ya sidiklə (87%) xaric edilmişdir. Sitaqliptinin 100 mq dozada daxilə qəbulundan sonra görünən son $t_{1/2}$ təxminən 12,4 saat olmuşdur. Təkrar istifadə ilə sitaqliptinin yalnız minimal yığılması müşahidə edildi. Böyrək klirensi təxminən 350 ml/dəq təşkil etmişdir.

Sitaqliptinin ifrazı aktiv boru sekresiyasına görə əsasən böyrəklər vasitəsilə baş verir. Sitaqliptin, sitaqliptinin böyrəklər tərəfindən xaric edilməsində iştirak edə bilən insanın 3-cü tip üzvi anion daşıyıcısı (hOAT-3) üçün substratdır. Sitaqliptinin daşınmasında hOAT-3-ün klinik əhəmiyyəti müəyyən edilməmişdir. Sitaqliptin, həmçinin böyrəklər tərəfindən sitaqliptinin xaric edilməsində iştirak edə bilən P-qlikoproteinin substratıdır. Bununla belə, P-qlikoprotein inhibitoru olan siklosporin sitaqliptinin böyrək klirensini azaltmamışdır. Sitaqliptin OCT2 və ya OAT1 və ya PEPT1/2 daşıyıcıları üçün substrat deyil. *In vitro* şəraitdə sitaqliptin OAT3 ($IC_{50} = 160 \mu M$) və ya P-qlikoproteinin ($250 \mu M$ -ə qədər) vasitəçiliyi ilə terapevtik əhəmiyyət kəsb edən plazma konsentrasiyalarında daşınmanın qarşısını almayıb. Klinik tədqiqatlarda sitaqliptin plazma diqoksinin konsentrasiyasına az təsir göstərmişdir ki, bu da sitaqliptinin p-qlikoproteinin zəif inhibitoru ola biləcəyini göstərir.

Xəstə xüsusiyyətləri

Sitaqliptinin farmakokinetikası sağlam könüllülərdə və 2-ci tip diabetli xəstələrdə ümumiyyətlə oxşar olmuşdur.

Böyrək funksiyasının pozulması

Sağlam nəzarət könüllüləri ilə müqayisədə müxtəlif dərəcəli böyrək çatışmazlığı olan xəstələrdə sitaqliptinin azaldılmış dozasının (50 mq) farmakokinetikasını qiymətləndirmək üçün açıq, tək dozalı tədqiqat aparılmışdır. Tədqiqata yüngül, orta və ağır böyrək çatışmazlığı olan xəstələr, həmçinin hemodializdə olan PNTS xəstələri daxil idi. Bundan əlavə, 2-ci tip şəkərli diabet və yüngül, orta və ya ağır böyrək çatışmazlığı (PNTS daxil olmaqla) olan xəstələrdə böyrək funksiyasının pozulmasının sitaqliptinin farmakokinetikasına təsiri populyasiyanın farmakokinetik analizindən istifadə etməklə qiymətləndirilmişdir..

Sağlam nəzarətçilər ilə müqayisədə, yüngül böyrək çatışmazlığı ($\text{QFR} \geq 60 - < 90 \text{ ml/dəq}$) və orta dərəcədə ($\text{GFR} \geq 45 - < 60 \text{ ml/dəq}$) olan xəstələrdə plazma sitaqliptinin AUC dəyərləri müvafiq olaraq təxminən 1,2 və 1,6 dəfə artmışdır. Bu artım klinik cəhətdən əhəmiyyətli hesab olunmadığından, bu xəstələrdə dozanın tənzimlənməsi tələb olunmur.

Sitaqliptinin plazma AUC dəyərləri orta dərəcədə böyrək çatışmazlığı olan xəstələrdə ($\text{QFR} \geq 30 - < 45 \text{ ml/dəq}$) təxminən 2 dəfə və hemodializdə olan PNTS olan xəstələr də daxil olmaqla ağır qaraciyər çatışmazlığı olan xəstələrdə ($\text{QFR} < 30 \text{ ml/dəq}$) təxminən 4 dəfə artmışdır. Sitaqliptin hemodializlə orta dərəcədə xaric olunur (dərmanı qəbul etdikdən 4 saat sonra başlayan 3-4 saatlıq hemodializ seansında 13,5%).

Qaraciyər funksiyasının pozulması

Yüngül və ya orta dərəcədə qaraciyər çatışmazlığı olan xəstələrdə (Child-Pugh balı ≤ 9) sitaqliptinin dozasının tənzimlənməsi tələb olunmur. Ağır qaraciyər çatışmazlığı olan xəstələrdə (Child-Pugh balı > 9) preparatın istifadəsi ilə bağlı klinik təcrübə yoxdur. Bununla belə, sitaqliptinin ilk növbədə böyrəklər vasitəsilə xaric edildiyini nəzərə alsaq, ağır qaraciyər çatışmazlığının sitaqliptinin farmakokinetikliyinə təsir göstərməsi ehtimalı azdır.

Yaşlı xəstələr

Yaşdan asılı olaraq dərmanın dozasının tənzimlənməsi tələb olunmur. I və II faza tədqiqatlarının məlumatları əsasında əldə edilən əhəlinin farmakokinetikasının təhlilinin nəticələrinə əsasən, yaşın sitaqliptinin farmakokinetikasına klinik cəhətdən əhəmiyyətli təsir göstərmədiyi qənaətinə gəlinmişdir. Yaşlı xəstələrdə (65-80 yaş) sitaqliptinin plazma konsentrasiyası gənc xəstələrlə müqayisədə təxminən 19% yüksək olmuşdur.

Uşaqlar və yeniyetmələr

Sitaqliptinin farmakokinetikası (birdəfəlik doza 50 mq, 100 mq və ya 200 mq) 2-ci tip diabetli uşaqlarda və yeniyetmələrdə (10-17 yaş) öyrənilmişdir. Bu populyasiyada plazmadakı sitaqliptinin dozasına uyğun olaraq AUC dəyərləri 100 mq dozada 2-ci tip şəkərli diabetli yetkin xəstələrlə müqayisədə təxminən 18% aşağı olmuşdur. Pediatrik xəstələrdə (< 10 yaş) sitaqliptinin heç bir tədqiqatı aparılmamışdır.

Digər xəstə xüsusiyyətləri

Cins, irq və bədən kütləsi indeksindən (BKİ) asılı olaraq dərmanın dozasının tənzimlənməsi tələb olunmur. I faza tədqiqatlarında əldə edilmiş farmakokinetik məlumatların tam təhlili və I və II faza tədqiqatlarında əldə edilmiş populyasiya farmakokinetikası nəticələrinin təhlili əsasında belə qənaətə gəlinmişdir ki, bu xüsusiyyətlərin sitaqliptinin farmakokinetikliyinə klinik cəhətdən əhəmiyyətli təsiri yoxdur.

Metformin

Absorbsiyası

Metformini daxilə qəbul etdikdən sonra $T_{\max}$ 2,5 saat təşkil etmişdir. Sağlam insanlarda 500 mq dozada bir tablet şəklində daxilə qəbul edildikdə metforminin mütləq biomənimlənmə təxminən 50-60% təşkil edir. Dərmanın daxilə qəbulundan sonra nəcisə xaric olan absorbsiya edilməmiş fraksiyası 20-30% təşkil etmişdir.

Daxilə edildikdən sonra metforminin udulması doymuş və natamam olur. Metforminin absorbsiya kimi farmakokinetik göstəricisinin qeyri-xətti olduğu güman edilir. Metforminin standart dozalarda və rejimlərdə istifadəsi ilə tarazlıq plazma konsentrasiyası 24-48 saat ərzində

əldə edilir və adətən 1 mkq/ml-dən azdır. Nəzarət edilən klinik tədqiqatlarda metforminin maksimal plazma səviyyələri ($C_{\max}$) maksimum dozalarda belə 5 mkq/ml-dən çox olmamışdır. Qida qəbulu absorbasiya dərəcəsini azaldır və metforminin udulmasını bir qədər gecikdirir. Dərmanı 850 mq dozada qəbul etdikdən sonra maksimum plazma konsentrasiyasında 40% azalma, AUC dəyərində 25% azalma və maksimum plazma konsentrasiyasına çatma vaxtının 35 dəqiqə artması müşahidə edilmişdir. Bu azalmanın klinik əhəmiyyəti müəyyən edilməmişdir.

Paylanması

Plazma zülallarının bağlanması cüzdür. Metformin eritrositlərdə paylanır. Dərmanın qanda maksimal konsentrasiyası qan plazmasında preparatın maksimal konsentrasiyasından aşağıdır və təxminən eyni vaxtda əldə edilir. Eritrositlər çox güman ki, ikincili paylama bölməsini təmsil edir. Vd-nin orta qiyməti 63-276 l aralığında dəyişmişdir.

Metabolizmi

Metformin sidiklə dəyişməz şəkildə xaric olunur. İnsanlarda heç bir metabolit aşkar edilməmişdir.

Xaric olması

Metforminin böyrək klirensi > 400 ml/dəq təşkil edir ki, bu da metforminin glomerulyar filtrasiya və boru sekresiyasıyla xaric olunduğunu göstərir. Daxilə edildikdən sonra görünən terminal yarımxaricolma dövrü təxminən 6,5 saatdır. Böyrək funksiyasının pozulması halında, böyrək klirensi kreatinin klirensi ilə mütənəsib olaraq azalır və beləliklə, yarımxaricolma dövrü artır, bu da metforminin plazma səviyyəsinin artmasına səbəb olur.

İstifadəsinə göstərişlər

2-ci tip diabetli böyüklər üçün:

Asiqliya Met maksimal dözümlən dozada metformin monoterapiyası fonunda kifayət qədər nəzarətə nail olmayan xəstələrdə və ya artıq sitaqliptin və metforminin kombinasiyasını qəbul edən xəstələrdə qlikemik nəzarəti yaxşılaşdırmaq üçün pəhriz və fiziki fəaliyyətə əlavə olaraq təyin edilir.

Asiqliya Met maksimal dözümlən dozada metformin və sulfonilsidik preparatları ilə terapiya zamanı kifayət qədər nəzarətə nail olmayan xəstələrdə pəhriz və fiziki fəaliyyətə əlavə olaraq sulfonilurea preparatları (yəni üçlü kombinasiya müalicəsi üçün) ilə birlikdə təyin edilir.

Asiqliya Met maksimal dözümlən dozada metformin terapiyası zamanı kifayət qədər nəzarətə nail olmayan xəstələrdə pəhriz və fiziki fəaliyyətə əlavə olaraq peroksisom proliferatoru ilə aktivləşdirilmiş reseptor (PPAR γ) aqonisti (yəni tiazolidindion) ilə birlikdə üçlü kombinasiya terapiyası şəklində təyin edilir.

Asiqliya Met həmçinin insulinin və metforminin stabil dozasının kifayət qədər qlikemik nəzarət təmin etməyən xəstələrdə qlikemik nəzarəti yaxşılaşdırmaq üçün pəhriz və fiziki fəaliyyətə əlavə olaraq insulinə əlavə kimi (yəni, üçlü kombinasiya terapiyasında) təyin edilir.

Əks göstərişlər

Preparatın tərkib bölməsində göstərilən aktiv maddələrinə və ya hər hansı köməkçi maddələrinə qarşı yüksək həssaslıq.

Hər hansı kəskin metabolik asidoz (məsələn, laktik asidoz, diabetik ketoasidoz).

Diabetik prekoma.

Ağır böyrək çatışmazlığı (QFS < 30 ml/dəq).

Böyrək funksiyasını dəyişdirmə potensialı olan kəskin şərtlər, məsələn:

- dehidrasiya,
- ağır infeksiyalar
- şok,
- tərkibində yod olan kontrast maddələrin damardaxili yeridilməsi;

Toxuma hipoksiyasına səbəb ola bilən kəskin və ya xroniki xəstəliklər, məsələn:

- ürək və ya tənəffüs çatışmazlığı,
- son zamanlarda keçirilmiş miokard infarktı,
- şok,

Qaraciyər funksiyasının pozulması.

Kəskin alkoqol intoksikasiyası, alkoqolizm.

Ana südü ilə qidalandırma dövrü.

Xüsusi göstərişlər və ehtiyat tədbirləri

Ümumi məlumat

Asiqliya Met 1-ci tip diabetli xəstələrdə və diabetik ketoasidozun müalicəsi üçün istifadə edilməməlidir.

Kəskin pankreatit

DPP-4 inhibitorlarının istifadəsi kəskin pankreatitin inkişaf riski ilə əlaqələndirilir. Xəstələrə kəskin pankreatitin xarakterik simptomları haqqında məlumat verilməlidir: davamlı, şiddətli qarın ağrısı. Sitaqliptinin dayandırılmasından sonra (davamedici terapiya ilə və ya olmadan) pankreatitin aradan qalxması müşahidə edilib, nekrotizan və ya hemorragik pankreatit və/və ya ölüm halları çox nadir hallarda qeydə alınıb. Pankreatitdən şübhələnirsinizsə, Asiqliya Met və belə bir vəziyyətə səbəb ola biləcək digər dərmanlarla müalicə dayandırılmalıdır; kəskin pankreatitin təsdiqlənməsi halında, Asiqliya Met ilə müalicə davam etdirilməməlidir.

Dərman preparatı pankreatit hekayəsi olan xəstələrə ehtiyatla təyin edilir.

Laktik asidoz

Nadir, lakin ciddi metabolik bir komplikasiya olan laktik asidoz ən çox böyrək funksiyasının kəskin pisləşməsi, kardiorespirator xəstəliklər və ya sepsis zamanı baş verir. Metforminin yığılması böyrək funksiyasının kəskin pisləşməsi halında baş verir ki, bu da laktik asidozun inkişaf riskini artırır.

Dehidrasiya (şiddətli qusma, ishal, qızdırma və ya maye qəbulunun azalması) halında metforminin qəbulu müvəqqəti dayandırılmalıdır; həkimə müraciət etmək tövsiyə olunur.

Metformin qəbul edən xəstələrə böyrək funksiyasını ciddi şəkildə poza biləcək dərmanlar (məsələn, antihipertenziv dərmanlar, diuretiklər və qeyri-steroid iltihab əleyhinə preparatlar (QSIƏP)) təyin edərkən ehtiyatlı olmaq lazımdır. Laktik asidozun inkişafı üçün digər risk faktorları həddindən artıq spirt istehlakı, qaraciyər çatışmazlığı, zəif idarə olunan şəkərli diabet, ketoz, uzun müddətli aclıq və hipoksiya ilə əlaqəli hər hansı bir vəziyyət, həmçinin laktik asidozun inkişafına səbəb ola biləcək dərmanların eyni vaxtda istifadəsidir.

Xəstələr və/və ya onlara qulluq edən şəxslər laktik asidozun inkişaf riski barədə məlumatlandırılmalıdırlar. Laktik asidoz, asidotik təngnəfəslik, qarın ağrısı, əzələ spazmları, asteniya və hipotermiya, sonra isə koma ilə xarakterizə olunur. Asidoz əlamətlərindən şübhələnirsinizsə, xəstə metformini qəbul etməyi dayandırmalı və dərhal həkimə müraciət etməlidir. Diaqnostik laboratoriya nəticələri qan pH-nin azalması ($< 7,35$), plazma laktat səviyyəsinin artması (> 5 mmol/l), anion boşluğunun və laktat-piruvat nisbətinin artmasıdır.

Böyrək funksiyası

Müalicəyə başlamazdan əvvəl və sonra mütəmadi olaraq QFS qiymətləndirilməlidir (bax: bölmə "İstifadə qaydası və dozası"). Asiqliya Met QFS < 30 ml/dəq olan xəstələrdə əks göstərişdir; böyrək funksiyasını dəyişmək potensialına malik olan şəraitdə preparatın qəbulu müvəqqəti dayandırılmalıdır.

Hipoqlikemiya

Asiqliya Met preparatını sulfonilsidik törəmələri və ya insulinlə birlikdə qəbul edən xəstələrdə hipoglikemiya inkişaf edə bilər. Buna görə də, sulfonilsidik və ya insulinin dozasının azaldılması tələb oluna bilər.

Hiperhəssaslıq reaksiyaları

Sitaqliptinin istifadəsinin qeydiyyatdan sonrakı dövründə ciddi həssaslıq reaksiyaları barədə məlumatlar əldə edilmişdir. Bu reaksiyalara anafilaksiya, angionevrotik ödem və Stivens-

Conson sindromu da daxil olmaqla eksfoliativ dəri xəstəlikləri daxildir. Bu cür reaksiyalar dərmanın ilk dozasını qəbul etdikdən sonra bəzi halların müşahidə edilməsinə baxmayaraq, sitaqliptin ilə müalicəyə başladıqdan sonra ilk üç ay ərzində baş vermişdir. Hiperhəssaslıq reaksiyasından şübhələnilirsinizsə, Asiqliya Met preparatının qəbulunu dayandırılmalı, mənfi reaksiyanın digər mümkün səbəbləri qiymətləndirilməli və şəkərli diabet üçün alternativ müalicə təyin edilməlidir.

Büllöz pemfiqoid

Qeydiyyatdan sonrakı dövrdə DPP-4 inhibitorlarını, o cümlədən sitaqliptin qəbul edən xəstələrdə bullyoz pemfiqoidin inkişafı ilə bağlı bir sıra hesabatlar dərc edilmişdir. Bullyoz pemfiqoiddən şübhələnilirsinizsə, Asiqliya Met ilə müalicə dayandırılmalıdır.

Cərrahi müdaxilə

Asiqliya Met preparatının istifadəsi ümumi, onurğa və ya epidural anesteziya altında əməliyyat zamanı dayandırılmalıdır. Müalicə əməliyyatdan və ya ağız yolu ilə qidalanmanın bərpasından sonra 48 saatdan gec olmayaraq və böyrək funksiyasının yenidən qiymətləndirilməsi və stabil olması şərti ilə bərpa oluna bilər.

Yod tərkibli kontrast maddələrin yeridilməsi

Yod tərkibli kontrast maddələrin damardaxili yeridilməsi kontrast maddənin yaratdığı nefropatiyanın inkişafına səbəb ola bilər ki, bu da metforminin yığılmasına və laktik asidoz riskinin artmasına səbəb olur. Asiqliya Met preparatı görüntülmə proseduradan əvvəl və proses zamanı dayandırılmalı və proseduradan sonra ən azı 48 saat ərzində qəbulu bərpa edilməməlidir, eyni zamanda böyrək funksiyası yenidən qiymətləndirilməli və stabil olduğu müəyyən edilməlidir.

Əvvəllər yaxşı nəzarət olunan 2-ci tip şəkərli diabet xəstələrinin klinik vəziyyətindəki dəyişikliklər

Asiqliya Met ilə terapiya zamanı əvvəllər yaxşı nəzarət olunan 2-ci tip şəkərli diabeti olan xəstədə laboratoriya anomaliyaları və ya xəstəliyin klinik simptomları (xüsusilə də aydın şəkildə müəyyən edilməyən və zəif diaqnoz qoyulmuş xəstəlik) yaranarsa, dərhal ketoasidoz və ya laktik asidoz əlamətlərini yoxlamalısınız. Xəstənin vəziyyətinin qiymətləndirilməsi elektrolitlər və ketonlar, qlükoza və əgər təyin edildiyi təqdirdə qan pH, laktat, piruvat və metformin səviyyələri daxil olmaqla serum testlərini əhatə etməlidir. Hər hansı bir etiologiyalı asidozun inkişafı ilə müalicə dərhal dayandırılmalı və asidozun korreksiyası üçün digər müvafiq tədbirlərə başlanılmalıdır.

Digər dərman vasitələri ilə qarşılıqlı təsiri

2-ci tip şəkərli diabet xəstələrində sitaqliptin (gündə iki dəfə 50 mq) və metforminin (gündə iki dəfə 1000 mq) eyni vaxtda təkrar qəbulu sitaqliptin və ya metforminin farmakokinetik parametrlərində əhəmiyyətli dəyişikliklərlə müşayiət olunmamışdır.

Dərmanlar arasındakı qarşılıqlı təsirin Asiqliya Met preparatının farmakokinetik parametrlərinə təsiri ilə bağlı tədqiqatlar aparılmamışdır; lakin bu cür tədqiqatlar ayrı-ayrı aktiv əcazılıq maddələri – sitaqliptin və metformin ilə aparılmışdır.

Aşağıdakılar ilə eyni vaxtda istifadə etmək tövsiyə edilmir

Alkoqol

Alkoqol intoksikasiyası, xüsusilə aclıq, qidalanma və qaraciyər funksiyasının pozulması hallarında laktik asidozun inkişaf riskinin artması ilə əlaqələndirilir.

Yod tərkibli kontrast maddələr

Asiqliya Met preparatı görüntülmə proseduradan əvvəl və proses zamanı dayandırılmalı və proseduradan sonra ən azı 48 saat ərzində qəbulu bərpa edilməməlidir, eyni zamanda böyrək funksiyası yenidən qiymətləndirilməli və stabil olduğu müəyyən edilməlidir.

Xüsusi göstərişlər tələb edən birləşmələr

Bəzi dərmanlar böyrək funksiyasına mənfi təsir göstərə bilər ki, bu da laktik asidoz riskini artırır, məsələn, QSİÖP-lər, o cümlədən selektiv siklooksigenaza (SOG-II) inhibitorları, AÇF inhibitorları, angiotenzin II reseptor antaqonistləri və diuretiklər, xüsusən də döngə diuretikləri.

Terapiyanın başlanğıcında və ya bu cür dərmanları metforminlə birlikdə istifadə edərkən böyrək funksiyasının diqqətlə monitorinqi lazımdır.

Metforminin xaric edilməsində iştirak edən, ümumi böyrək boru daşıyıcı sistemə təsir göstərən dərmanların (məsələn, 2-ci tip üzvi kation daşıyıcıları [OCT2]/dərman və toksin ekstruziya inhibitorları [MATE], məsələn, ranolazin, vandetanib, doluteqravir və simetidin) eyni vaxtda istifadəsi metforminin sistemli təsirini artırır və laktik asidozun inkişaf riskini artırır. Dərmanların eyni vaxtda istifadəsinin faydalarını və risklərini qiymətləndirmək tövsiyə olunur. Bu cür dərmanların birgə istifadəsi ilə qlikemik nəzarətin diqqətlə monitorinqi və tövsiyə olunan diapazonda dozanın tənzimlənməsi, həmçinin şəkərli diabetin müalicəsində hər hansı bir dəyişiklik etmək imkanı təmin edilməlidir.

Qlükokortikoidlər (sistemik olaraq yeridilən və lokal olaraq tətbiq olunan), beta-2-aqonistlər və diuretiklər endogen hiperqlikemik aktivliyə malikdirlər. Xəstə məlumatlandırılmalı və qanda qlükoza səviyyəsinin daha tez-tez monitorinqi aparılmalıdır, xüsusən də bu cür dərmanlarla müalicənin başlanğıcında. Lazım gələrsə, antihiperqlikemik preparatın dozası başqa bir dərmanla müalicə zamanı və onun ləğvindən sonra tənzimlənməlidir.

AÇF inhibitorları qanda qlükoza səviyyəsini aşağı sala bilər. Lazım gələrsə, antihiperqlikemik preparatın dozası başqa bir dərmanla müalicə zamanı və onun ləğvindən sonra tənzimlənməlidir.

Digər dərman vasitələrinin sitaqliptinə təsiri

In vitro təcrübələrdən əldə edilən məlumatlar və aşağıda təsvir edilən klinik məlumatlar göstərir ki, digər dərman vasitələri ilə qəbul edildikdə klinik əhəmiyyətli qarşılıqlı təsir riski aşağıdır.

In vitro təcrübələrinin nəticələri göstərir ki, sitaqliptinin məhdud metabolizmində iştirak edən əsas ferment CYP3A4-dir; CYP2C8 fermenti də kiçik bir töhfə verir. Normal böyrək funksiyası olan xəstələrdə CYP3A4 fermentinin iştirakı ilə metabolizm sitaqliptinin klirensində yalnız kiçik rol oynayır. Böyrək funksiyasının kəskin şəkildə pozulması və ya böyrək çatışmazlığının son mərhələsi (BÇSM) zamanı sitaqliptinin xaric edilməsində maddələr mübadiləsi daha mühüm rol oynaya bilər. Bu səbəbdən, CYP3A4-ün güclü inhibitorlarının (məsələn, ketokonazol, itrakonazol, ritonavir, klaritromisin) ağır böyrək çatışmazlığı və ya ESRD olan xəstələrdə sitaqliptinin farmakokinetikasına müdaxilə edə bilməsi mümkündür. Böyrək funksiyası pozulmuş xəstələrdə güclü CYP3A4 inhibitorlarının təsiri klinik tədqiqatlarda öyrənilməmişdir.

Sitaqliptinin daşınmasının *in vitro* tədqiqatlarında sitaqliptinin P-qlikoproteinin substratı və 3-cü tip üzvi anion daşıyıcısı (OAT3) olduğu müəyyən edilmişdir. Probenesid sitaqliptinin OAT3 vasitəçiliyi ilə *in vitro* daşınmasına maneə törədir, buna baxmayaraq, klinik cəhətdən əhəmiyyətli qarşılıqlı təsirlərin riski aşağı hesab olunur. OAT3 inhibitorlarının eyni vaxtda istifadəsi *in vivo* tədqiq edilməmişdir.

Siklosporin: P-qlikoproteinin güclü inhibitoru olan siklosporinin sitaqliptinin farmakokinetikası üzərində təsirini qiymətləndirmək üçün tədqiqat aparılmışdır. Sitaqliptinin 100 mq-lıq oral bir dozada və siklosporinin 600 mq-lıq oral bir dozada eyni vaxtda istifadəsi ilə sitaqliptinin AUC və C_{max} dəyərlərinin müvafiq olaraq təxminən 29% və 68% artması qeyd edilmişdir. Sitaqliptinin farmakokinetikadakı bu dəyişikliklər klinik cəhətdən əhəmiyyətli hesab edilməmişdir. Sitaqliptinin böyrək klirensində əhəmiyyətli dəyişikliklər baş verməmişdir. Buna görə də, digər p-qlikoprotein inhibitorları ilə əhəmiyyətli qarşılıqlı təsir gözənilmir.

Sitaqliptinin digər dərman vasitələrinə təsiri

Diqoksin: Sitaqliptin diqoksinin plazma konsentrasiyasına az təsir göstərir. 10 gün ərzində gündə 100 mq dozada sitaqliptin ilə terapiya zamanı diqoksin 0,25 mq dozada qəbul edildikdən sonra plazmadakı diqoksinin AUC dəyəri orta hesabla 11%, C_{max} dəyəri isə orta hesabla 18% artmışdır. Diqoksin dozasının tənzimlənməsi tələb olunmur. Bununla belə, sitaqliptin və diqoksinin eyni vaxtda istifadə edildiyi hallarda diqoksin toksikliyinə inkişaf riski olan xəstələrin vəziyyətini izləmək tələb olunur.

In vitro məlumatlar göstərir ki, sitagliptin CYP₄₅₀ izoenzimlərinin fəaliyyətini inhibə etmir və ya induksiya etmir. Klinik tədqiqatlarda sitagliptinin metformin, qliburid, simvastatin, rosiqlitazon, varfarin və ya oral kontraseptivlərin farmakokinetikasına əhəmiyyətli təsir göstərmədiyi müəyyən edilmişdir, beləliklə, *in vivo* şəraitdə sitagliptinin CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 substratları və üzvi kation daşıyıcıları (OCT) ilə praktiki olaraq qarşılıqlı təsirdə olmadığı göstərilmişdir. *In vivo*, sitagliptin P-qlikoproteinin zəif inhibitoru ola bilər.

Hamiləlik və laktasiya dövründə istifadəsi

Hamiləlik

Hamilə qadınlarda sitagliptinin istifadəsi ilə bağlı müvafiq məlumatlar yoxdur. Heyvanlar üzərində aparılan tədqiqatlar sitagliptinin yüksək dozalarında reproduktiv toksiklik özünü göstərmişdir.

Məhdud məlumatlara əsaslanaraq, hamilə qadınlarda metforminin istifadəsinin anadangəlmə malformasiya riskinin artması ilə əlaqəli olmadığı təklif edilmişdir. Heyvanlar üzərində aparılan metformin tədqiqatlarının nəticələri dərmanın hamiləliyə, embriofetal inkişafa, doğuşa və ya postnatal inkişafa zərərli təsirini göstərmir.

Asiqliya Met preparatının hamiləlik dövründə istifadəsi tövsiyə edilmir. Xəstə hamilə qalmaq planlaşdırırsa və ya hamilə qalırsa, müalicə dayandırılmalı və mümkün qədər tez insulin müalicəsinə keçilməlidir.

Laktasiya dövrü

Süd verən heyvanlarda bu dərman vasitəsinə daxil olan aktiv əczaçılıq inqrediyentlərinin kombinasiyası üzrə heç bir tədqiqat aparılmamışdır. Hər bir aktiv əczaçılıq inqrediyentinin ayrıca tədqiqatında sitagliptin və metforminin süd verən siçovulların südü ilə xaric edildiyi aşkar edilmişdir. Metformin az miqdarda insan ana südü ilə xaric olur. Sitagliptinin ana südü ilə xaric olub-olmadığı məlum deyil. Buna görə də, Asiqliya Met laktasiya zamanı qadınlar tərəfindən qəbul edilməməlidir.

Fertillik

Heyvan təcrübələrinin nəticələri sitagliptinin erkək və dişilərin fertilliyinə təsirinin olmadığını göstərir. İnsanlarda aparılan tədqiqatlar barədə heç bir məlumat yoxdur.

Nəqliyyat vasitələrini və digər potensial təhlükəli mexanizmləri idarəetmə qabiliyyətinə təsiri

Asiqliya Met preparatı nəqliyyat vasitələrini idarə etmək və mexanizmlərlə işləmək qabiliyyətinə təsir göstərmir və ya əhəmiyyətsiz dərəcədə təsir göstərir. Bununla birlikdə, avtomobil idarə edərkən və mexanizmlərlə işləyərkən sitagliptin ilə terapiya zamanı başgicəllənmə və yuxululuq halları qeyd edilmişdir.

Bundan əlavə, xəstələrə Asiqliya Met preparatını sulfonilsidik törəmələri və ya insulinlə birlikdə istifadə edərkən hipoglikemiya riski barədə məlumat verilməlidir.

İstifadə qaydası və dozası

Doza həddi

Asiqliya Met hipoglikemik dərmanının dozası, mövcud terapiyaya, terapiyanın effektivliyinə və xəstənin dözümlülüyünə əsasən fərdi olaraq seçilməlidir, lakin sitagliptinin tövsiyə olunan maksimum gündəlik dozası 100 mq-dan çox olmamalıdır.

Normal böyrək funksiyası olan böyüklər (QFS ≥ 90 ml/dəq)

Maksimal dözümlən dozada metformin ilə monoterapiya fonunda kifayət qədər nəzarət əldə etməyən xəstələr

Metformin monoterapiyasında adekvat nəzarəti əldə etməyən xəstələr artıq qəbul edilmiş metforminin dozasına əlavə olaraq gündə iki dəfə 50 mq sitagliptinin sadə ilkin dozasından (ümumi gündəlik doza 100 mq) qəbul etməyə başlamalıdır.

Sitagliptin və metformin ilə kombinasiya terapiyasından keçən xəstələr

Sitaqliptin və metformin ilə kombinasiya terapiyasından keçən xəstələr Asiqliya Met preparatını artıq sitaqliptin və metforminin ayrı-ayrılıqda qəbul edilmiş dozalarına ekvivalent dozada qəbul etməyə başlamalıdır.

Maksimal dözümlən dozada metformin və sulfonilsidik preparatları ilə iki komponentli kombinasiya terapiyası fonunda kifayət qədər nəzarət əldə etməyən xəstələr

Doza gündə iki dəfə 50 mq sitaqliptin (ümumi gündəlik doza 100 mq) və artıq qəbul edilmiş dozaya ekvivalent bir dozada metformin təşkil etməlidir. Asiqliya Met preparatı sulfonilsidik preparatları ilə birlikdə istifadə edərkən, hipoglikemiya riskini azaltmaq üçün sulfonilsidik preparatının dozasının azaldılmasına diqqət yetirilməlidir.

Maksimal dözümlən dozalarda metformin və PPAR γ aqonisti ilə iki komponentli kombinasiya terapiyası fonunda kifayət qədər nəzarət əldə etməyən xəstələr

Doza gündə iki dəfə 50 mq sitaqliptin (ümumi gündəlik doza 100 mq) və artıq qəbul edilmiş dozaya ekvivalent dozada metformin təşkil etməlidir.

Maksimal dözümlən dozada insulin və metformin ilə iki komponentli kombinasiya terapiyası fonunda kifayət qədər nəzarət əldə etməyən xəstələr

Doza gündə iki dəfə 50 mq sitaqliptin (ümumi gündəlik doza 100 mq) və artıq qəbul edilmiş dozaya ekvivalent dozada metformin təşkil etməlidir. Asiqliya Met preparatını insulinlə birlikdə istifadə edərkən, hipoglikemiya riskini azaltmaq üçün insulinin dozasının azaldılmasına diqqət yetirilməlidir.

Çox dozalı metforminə ehtiyacı ödəmək üçün Asiqliya Met 850 mq metformin hidroxlorid və ya 1000 mq metformin hidroxlorid ilə birlikdə 50 mq sitaqliptin dozalarında mövcuddur.

Bütün xəstələr gün ərzində karbohidrat qəbulunun bərabər paylanması ilə tövsiyə olunan pəhrizə riayət etməyə davam etməlidirlər.

Böyrək funksiyasının pozulması

Yüngül böyrək çatışmazlığı olan xəstələrdə (qlomerular filtrasiya sürəti [QFS] ≥ 60 ml/dəq) dozanın tənzimlənməsi tələb olunmur. Metformin tərkibli məhsullarla müalicəyə başlamazdan əvvəl və bundan sonra ən azı ildə bir dəfə QFS qiymətləndirilməlidir. Böyrək çatışmazlığının daha da irəliləməsi riski yüksək olan xəstələrdə və yaşlı xəstələrdə böyrək funksiyası daha tez-tez, məsələn, hər 3-6 aydan bir qiymətləndirilməlidir.

Metforminin maksimum gündəlik dozasını 2-3 gündəlik dozaya bölmək məsləhətdir. QFS < 60 ml/dəq olan xəstələrə metformin təyin etməzdən əvvəl laktik asidozun inkişaf riskini artırma bilən amillər nəzərə alınmalıdır.

Asiqliya Met preparatının dozası əlçatan deyilsə, sabit dozaları olan birləşmiş dərman əvəzinə fərdi monokomponentlərdən istifadə etmək tövsiyə olunur.

<u>QFS, ml/dəq</u>	<u>Metformin</u>	<u>Sitaqliptin</u>
60-89	<i>Maksimum gündəlik doza 3000 mq-dir. Böyrək funksiyasının azalması ilə əlaqədar olaraq, dərmanın dozasını azaltmağı düşünə bilərsiniz.</i>	<i>Maksimum gündəlik doza 100 mq-dir.</i>
45-59	<i>Maksimum gündəlik doza 2000 mq-dir. İlkin doza maksimum dozanın yarısından çox deyil.</i>	<i>Maksimum gündəlik doza 100 mq-dir.</i>
30-44	<i>Maksimum gündəlik doza 1000 mq-dir. İlkin doza maksimum dozanın yarısından çox deyil.</i>	<i>Maksimum gündəlik doza 50 mq-dir.</i>
< 30	<i>Metformin əks göstərişdir.</i>	<i>Maksimum gündəlik doza 25 mq-dir.</i>

Qaraciyər funksiyasının pozulması

Qaraciyər çatışmazlığı olan xəstələr Asiqliya Met preparatını istifadə edilməməlidir.

Yaşlı xəstələr

Yaşla xəstələr Asiqliya Met preparatını ehtiyatla istifadə edilməlidir, çünki metformin və sitaqliptin böyrəklər vasitəsilə xaric olunur. Xüsusilə yaşlılarda metforminlə əlaqəli laktik asidozun inkişafının qarşısını almaq üçün böyrək funksiyasına nəzarət etmək lazımdır.

Uşaqlar və yeniyetmələr

Asiqliya Met preparatı kifayət qədər effektiv olmadığı üçün 10-17 yaş arası uşaqlar və yeniyetmələrin müalicəsi üçün istifadə edilməməlidir. Asiqliya Met preparatının 10 yaşdan kiçik uşaqlarda təsiri öyrənilməmişdir.

İstifadə qaydası

Metforminin təsiri ilə mədə-bağırsaq traktında mənfi reaksiyaların sayını azaltmaq üçün Asiqliya Met preparatı yemək zamanı gündə iki dəfə qəbul edilməlidir.

Əlavə təsirləri

Metformin + Sitaqliptinin kombinə edilmiş dərmanının terapevtik klinik tədqiqatları aparılmamışdır, lakin Metformin + Sitaqliptinin kombinə edilmiş dərmanı və sitaqliptin və metforminin birgə istifadəsi ilə bioekvivalentlik nümayiş etdirilmişdir.

Pankreatit və həddindən artıq həssaslıq reaksiyaları da daxil olmaqla ciddi əlavə reaksiyalar barədə məlumat verilmişdir.

Sulfonilsidik preparatlarının (13,8%) və insulinin (10,9%) birgə istifadəsi ilə hipoglikemiya halları bildirilmişdir.

Sitaqliptin və Metformin

Əlavə təsirlərin cədvəl şəklində siyahısı

Əlavə təsirlər orqan sisteminin sinifindən və mütləq tezliyindən asılı olaraq MedDRA-ya uyğun olaraq üstünlük verilən istifadə şərtlərindən istifadə etməklə aşağıda verilmişdir (cədvəl 1). Tezlik aşağıdakı kimi müəyyən edilir: çox tez-tez ($\geq 1/10$), tez-tez ($\geq 1/100$ və $< 1/10$), nadir hallarda ($\geq 1/1000$ və $< 1/100$), nadir hallarda ($\geq 1/10.000$ və $< 1/1000$), çox nadir ($< 1/10.000$) və tezliyi müəyyən edilməmişdir (mövcud məlumatlar əsasında qiymətləndirilə bilməz).

Cədvəl 3: Monoterapiya kimi sitaqliptin və metforminin plasebo ilə idarə olunan klinik sınaqlarında, habelə qeydiyyatdan sonrakı dövrdə müəyyən edilmiş mənfi reaksiyaların tezliyi

Əlavə təsirlər	Əlavə təsirlərin tezliyi
<i>Qan və limfa sisteminin pozğunluqları</i>	
trombositopeniya	Nadir hallarda
<i>İmmunitet sisteminin pozğunluqları</i>	
yüksək həssaslıq reaksiyaları, o cümlədən anafilaktik reaksiyalar*,†	Tezlik müəyyən edilməyib
<i>Metabolik və qidalanma pozğunluqları</i>	
hipoglikemiya†	Tez-tez
<i>Sinir sistemi pozğunluqları</i>	
Yuxululuq	Tez-tez deyil
<i>Tənəffüs, torakal və mediastinal pozğunluqlar</i>	
interstisial ağciyər xəstəliyi*	Tezlik müəyyən edilməyib
<i>Mədə-bağırsaq pozğunluqları</i>	
İshal	Tez-tez deyil
ürəkbulanma	Tez-tez
şişkinlik	Tez-tez
qəbizlik	Tez-tez deyil
qarın yuxarı hissəsində ağrı	Tez-tez deyil
qusma	Tez-tez

Əlavə təsirlər	Əlavə təsirlərin tezliyi	
kəskin pankreatit *,†,‡	Tezlik	müəyyən edilməyib
hemorragik pankreatit, ölümcül nəticəsi olan və ya olmayan və nekrozlaşan	Tezlik	müəyyən edilməyib
<i>Dərinin və dərialtı toxumaların pozğunluqları</i>		
qaşınma*	Tez-tez deyil	
angionevrotik ödəm*,†	Tezlik	müəyyən edilməyib
səpgi*,†	Tezlik	müəyyən edilməyib
övrə xəstəliyi *,†	Tezlik	müəyyən edilməyib
dəri vaskuliti*,†	Tezlik	müəyyən edilməyib
exfoliativ dəri zədələnmələri, o cümlədən Stivens-Conson sindromu*,†	Tezlik	müəyyən edilməyib
bullyoz pemfiqoid*	Tezlik	müəyyən edilməyib
<i>Əzələ-skelet sistemi və birləşdirici toxuma pozğunluqları</i>		
artralgiya*	Tezlik	müəyyən edilməyib
mialgiya*	Tezlik	müəyyən edilməyib
ayaq ağrısı*	Tezlik	müəyyən edilməyib
bel ağrısı*	Tezlik	müəyyən edilməyib
artropatiya*	Tezlik	müəyyən edilməyib
<i>Böyrək və sidik yollarının pozğunluqları</i>		
böyrək funksiyasının pozulması*	Tezlik	müəyyən edilməyib
kəskin böyrək çatışmazlığı*	Tezlik	müəyyən edilməyib

* Mənfi reaksiyalar qeydiyyatdan sonrakı müşahidə tədqiqatları zamanı müəyyən edilmişdir.

† Xüsusi göstərişlər və ehtiyat tədbirləri bölməyə baxın.

‡Sm. aşağıda TECOS tədqiqatının təsviri (ürək-damar təhlükəsizliyinin öyrənilməsi).

Ayrı-ayrı əlavə təsirlərin təsviri

Sitaqliptin və metforminin digər antidiabetik dərmanlarla birgə istifadəsi ilə bağlı tədqiqatlarda bəzi mənfi reaksiyalar sitaqliptin və metformin ilə monoterapiya tədqiqatlarına nisbətən daha tez-tez müşahidə edilmişdir. Bunlara hipoglikemiya (sulfonilsidik preparatları və ya insulinlə çox rast gəlinir), qəbizlik (tez-tez sulfonilsidik preparatları ilə), periferik ödem (tez-tez pioqlitazon ilə) və baş ağrısı və ağız quruluğu (insulin müalicəsi fonunda "nadir hallarda" tezliyi ilə) daxildir.

Sitaqliptin

Plasebo ilə müqayisədə monoterapiya olaraq gündə bir dəfə 100 mq dozada sitaqliptin ilə aparılan tədqiqatlarda baş ağrısı, hipoglikemiya, qəbizlik və başgicəllənmə daxil olmaqla, mənfi reaksiyalar bildirilmişdir.

Bu xəstələr arasında, dərman səbəblərindən asılı olmayaraq, yuxarı tənəffüs yollarının infeksiyası və nazofaringit daxil olmaqla, xəstələrin ən azı 5%-ində bildirilmiş mənfi hadisələr baş vermişdir. Bundan əlavə, osteoartrit və ətraflarda ağrı halları "nadir" tezliklə (nəzarət qrupu ilə müqayisədə sitaqliptin ilə müalicə olunan xəstələr arasında > 0,5% daha yüksək) bildirildi.

Metformin

Metformin ilə klinik sınaqlarda və qeydiyyatdan sonrakı təcrübədə mədə-bağırsaq simptomları çox tez-tez bildirilmişdir. Ürəkbulanma, qusma, ishal, qarın ağrısı və iştahsızlıq kimi mədə-bağırsaq simptomları ən çox terapiyanın başlanması zamanı baş verir və əksər hallarda öz-özünə yox olur. Metforminlə əlaqəli əlavə mənfi reaksiyalara aşağıdakı reaksiyalar daxildir: metal dadı (tez-tez); laktik asidoz, qaraciyər disfunksiyası, hepatit, övrə, eritema və pruritus (çox nadir). Metforminlə uzunmüddətli müalicə B₁₂ vitamininin udulmasının azalması ilə əlaqələndirilir ki, bu da çox nadir hallarda klinik əhəmiyyətli B₁₂ vitaminin çatışmazlığına (məsələn, meqaloblastik anemiya) gətirib çıxara bilər. Tezlik kateqoriyaları Aİ-də mövcud olan metformin üçün ümumi dərman profilindən əldə edilən məlumat əsasında yaradılmışdır.

Uşaqlar və yeniyetmələr

10-17 yaş arası 2-ci tip diabetli uşaqlarda və yeniyetmələrdə sitaqliptin/metforminin kombinasiyasına dair klinik tədqiqatlarda mənfi reaksiyaların profili ümumiyyətlə böyüklərdəki ilə müqayisə edilə bilər. İnsulin fonunda terapiya alan və ya almayan pediatrik xəstələrdə sitaqliptin hipoqlikemiya riskinin artması ilə əlaqələndirilmişdir.

TECOS - ürək-damar təhlükəsizliyinin tədqiqi

Sitaqliptin ilə müalicənin ürək-damar nəticələrinin tədqiqinə gündə 100 mq dozada (və ya ilkin eGFR ≥ 30 - < 50 ml/dəq/1,73 m² üçün gündəlik 50 mq) sitaqliptin qəbul edən müalicə qrupunda olan 7332 xəstə və plasebo qrupunda 7339 xəstə (təyin edilmiş müalicəyə uyğun populyasiya təşkil edir) daxil edilmişdir. Hər iki müalicə regional HbA_{1c} standart dəyərlərinə və CC risk faktorlarına nail olmağa yönəlmiş standart müalicəyə əlavə edilmişdir. Sitaqliptinlə müalicə olunan xəstələrdə ciddi əlavə təsirlərin ümumi tezliyi plasebo qrupundakı xəstələrdə olduğu kimi olmuşdur.

Müalicə təyin olunmuş populyasiyada, ilkin mərhələdə insulin və/və ya sulfonilsidik preparatları qəbul edən xəstələr arasında ağır hipoqlikemiyanın tezliyi sitaqliptin qrupunda olan xəstələrdə 2,7% və plasebo qrupunda olan xəstələrdə 2,5% təşkil etmişdir; başlanğıcda insulin və/və ya sulfonilsidik preparatları qəbul etməyən xəstələrdə hipoqlikemiya epizodlarının tezliyi sitaqliptin qrupunda 1,0%, plasebo qrupunda isə 0,7% təşkil etmişdir. Ekspert rəyi ilə təsdiqlənmiş pankreatitin tezliyi sitaqliptin qrupunda 0,3%-dən, plasebo qrupunda isə 0,2%-dən çox olmamışdır.

Doza həddinin aşılması

Sağlam könüllülərin populyasiyasında nəzarət edilən klinik sınaqlar zamanı sitaqliptin 800 mq-a qədər tək dozada istifadə edilmişdir. Klinik cəhətdən əhəmiyyətli hesab edilməyən QTc intervalının minimal uzanması 800 mq dozada sitaqliptin istifadə edilən bir araşdırmada müşahidə edilmişdir. Dərmanın təkrar istifadəsi ilə aparılan I faza tədqiqatlarında sitaqliptinin gündə 600 mq-a qədər dozada 10 günə qədər və 28 günə qədər gündə 400 mq dozada istifadəsi ilə dərmanla əlaqəli klinik əlavə reaksiyalar qeyd edilməmişdir.

Metforminin həddindən artıq dozası (və ya laktik asidozun inkişafı ilə əlaqəli risklərin olması) təcili tibbi yardım və xəstəxana müalicəsi tələb edən laktik asidozun inkişafına səbəb ola bilər. Laktatın və metforminin çıxarılmasının ən təsirli üsulu hemodializdir.

Klinik tədqiqatlarda dozanın təxminən 13,5%-i 3-4 saatlıq hemodializ seansı zamanı xaric edilmişdir. Klinik cəhətdən mümkün olarsa, uzunmüddətli hemodializ nəzərdən keçirilə bilər. Sitaqliptinin peritoneal dializ vasitəsilə xaric olub-olmadığı məlum deyil.

Doza həddinin aşılması halında, mədə-bağırsaq traktından sorulmamış maddənin çıxarılması, klinik monitorinq (elektrokardiogram da daxil olmaqla) və zəruri hallarda dəstəkləyici terapiya kimi standart dəstəkləyici tədbirlərə müraciət etmək tövsiyə olunur.

Buraxılış forması

14 tablet PVC/PE/PVDC/PE/PVC/Al blisterdə. 1, 2 və ya 4 blister içlik vərəqə ilə birlikdə karton qutuya qablaşdırılır.

Saxlama şəraiti

25°C-dən yüksək olmayan temperaturda saxlayın. Nəmişlikdən qorumaq üçün orijinal qablaşdırmada saxlamaq lazımdır.

Uşaqların əli çatmayan yerdə saxlamaq lazımdır.

Yararlılıq müddəti

3 il.

Yararlılıq müddəti bitdikdən sonra dərmanı istifadə etməyin.

Aptekdən buraxılma şərti

Resept əsasında buraxılır.

İstehsalçı/Qeydiyyat vəsiqəsinin sahibi

KRKA d.d., Novo mesto, Slovenia.

KRKA, d.d., Novo mesto, Smarjeska c. 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.

Azərbaycanda nümayəndəlik

Xocalı prospekti 55, AGA Biznes Mərkəzi.

Tel.: (+99412) 464 40 22/23; (+99450) 264 29 27.