



ТИББИЁТДА ҚЎЛЛАНИЛИШИГА ДОИР ЙЎРИҚНОМА АСИГЛИЯ® МЕТ

Препаратнинг савдо номи: Асиглия® Мет

Таъсир этувчи моддалар (ХПН): метформина + ситаглиптин (metformin + sitagliptin)

Дори шакли: плёнка қобик билан қопланган таблеткалар

Таркиби:

Плёнка қобик билан қопланган 1 таблетка қуйидагиларни сақлайди:

фаол моддалар:

850 мг/50 мг таблеткалар: 850 мг метформин гидрохлориди ва 50 мг ситаглиптин;

1000 мг/50 мг таблеткалар: 1000 мг метформин гидрохлориди ва 50 мг ситаглиптин;

ёрдамчи моддалар: повидон, микрокристалл целлюлоза, маннитол, натрий лаурилсульфати, магний стеарати.

плёнка қобиги: плёнка ҳосил килувчи аралашма (гипромеллоза, титан диоксиди (E171), тальк, пропиленгликол (E1520)), темир (III) кизил оксиди бўёвчиси (E172).

Таърифи:

850 мг/50 мг таблеткалар: пушти рангли плёнка қобик билан қопланган, бир томонида "C4" белгиси туширилган овал шаклли, икки томони каварик таблеткалар.

1000 мг/50 мг таблеткалар: тўқ пушти рангли плёнка қобик билан қопланган, бир томонида "C3" белгиси туширилган овал шаклли, икки томони каварик таблеткалар.

Фармакотерапевтик гуруҳи: Овқат ҳазм қилиш тизими ва моддалар алмашинуви. Қандли диабетни даволаш учун препаратлар. Гипогликемик препаратлар, инсулинлардан ташқари. Перорал гипогликемик воситаларни мажмуавий препаратлари.

АТХ коди: A10BD07

Фармакологик хусусиятлари

Асиглия® Мет препарати 2-тип қандли диабет билан оғриган пациентларда гликемик назоратни яхшилаш учун мўлжалланган комплементар таъсир кўрсатиш механизмига эга иккита гипогликемик препаратнинг мажмуасини ифода этади: ситаглиптин - дипептидилпептидаза-4 ингибитори (ДПП-4) — ва метформин гидрохлориди - бигуанидлар синфининг вакили.

Ситаглиптин

Таъсир этиш механизми

Ситаглиптин фосфати - бу 2-тип қандли диабетни даволаш учун мўлжалланган, ичга қабул қилинганда фаол бўлган, дипептидилпептидаза-4 (ДПП-4) ферментининг кучли ва юқори селектив ингибитори. ДПП-4 ингибиторлари инкретинларнинг фаоллашиши билан боғлиқ бўлган препаратлар синфини ифода этади. ДПП-4 ферментини ингибиция қилиш орқали ситаглиптин инкретинлар оиласидаги иккита маълум фаол гормонларнинг концентрациясини оширади: глюкагонсимон пептид 1 (ГСП-1) ва глюкозага боғлиқ инсулинотроп полипептид (ГИП). Инкретинлар глюкоза гомеостазини физиологик тартибга солишда иштирок этадиган эндоген тизимнинг бир қисми ҳисобланади. Қондаги глюкоза концентрацияси нормал ёки ошган бўлса ГСП1 ва ГИП меъда ости бези бета хужайраларидан инсулин синтезини ва чиқарилишини оширади. Бундан ташқари, ГСП1 меъда ости бези альфа хужайралари томонидан глюкагон чиқарилишини пасайтиради, бу эса жигарда глюкоза ишлаб чиқарилишининг пасайишига олиб келади.

Қонда глюкоза даражаси паст бўлса, инсулин чиқарилиши кучаймайди ва глюкагон секрецияси бостирилмайди. Ситаглиптин ўзи билан DPP-4 ферментининг кучли ва юқори селектив ингибиторини ифода этади, у терапевтик концентрацияларда бир-бирига яқин

бўлган DPP-8 ёки DPP-9 ферментларини ингибиция қилмайди. Ситаглиптин кимёвий тузилиши ва фармакологик таъсири бўйича ГСП1 аналоглари, инсулин, сульфонилмочевина ҳосилалари ёки меглитинидлар, бигуанидлар, гамма пероксисом пролифератори (PPAR γ) билан фаоллаштириладиган рецепторлар агонистлари, альфа-глюкозидаза ингибиторлари ва амилин аналогларидан фарқ қилади.

Соғлом иштирокчиларда ўтказилган икки кунлик тадқиқотда ситаглиптин монотерапияси фаол GLP-1 концентрациясини оширган, шу ўринда метформин монотерапияси эса фаол ва умумий GLP-1 концентрациясини шунга ўхшаш даражада оширган.

Ситаглиптин ва метформинни биргаликда қўллаш фаол GLP-1 концентрациясига қўшимча таъсир кўрсатган.

Ситаглиптинни қабул қилиш, аммо метформин эмас, фаол GIP концентрациясининг ошишига олиб келган.

Метформин

Таъсир этиш механизми

Метформин гипогликемик таъсирга эга бўлган бигуанид ҳисобланади. Препарат қон плазмасидаги базал ва постпрандиал глюкоза даражасини пасайтиради. У инсулин секрециясини рағбатлантирмайди ва шунинг учун гипогликемияни келтириб чиқармайди.

Метформин учта таъсир механизмига эга:

- глюконеогенез ва гликогенолизни ингибиция қилиш ҳисобига жигарда глюкоза ишлаб чиқарилишини камайтиради;
- мушаклардаги инсулинга сезгирликни оширади, шу билан глюкозанинг периферик сўрилишини ва чиқарилишини яхшилайд;
- ичакда глюкоза сўрилишини кечиктиради.

Метформин гликогенсинтетазага таъсир қилиш орқали хужайра ичидаги гликоген синтезини рағбатлантиради, шунингдек, глюкоза мембрана ташувчиларининг айрим турларини (GLUT-1 ва GLUT-4) ташиш қобилиятини оширади.

Болалар

Европа дори воситалари агентлиги 2-тип қандли диабет билан оғриган болаларнинг барча кичик гуруҳларида ситаглиптин ва метформин гидрохлоридини ўз ичига олган референт препарати қўлланилган тадқиқот натижаларини тақдим этмасликка рухсат берди (болаларда фойдаланиш тўғрисидаги маълумотлар "Қўллаш усули ва дозалари" бўлимида келтирилган).

Метформинни инсулин билан биргаликда ёки инсулинсиз қўллаш фонида етарли гликемик назоратга эришмаган 2-тип қандли диабет билан касалланган 10 ёшдан 17 ёшгача бўлган болаларда ситаглиптин қўшилишининг хавфсизлиги ва самарадорлиги 54 ҳафта давом этган иккита тадқиқотда баҳоланган. Ситаглиптин қўшилиши (ситаглиптин + метформин ёки ситаглиптин + узок ажралиб чиқадиган метформин [УА] мажмуавий кўринишида) метформин ёки метформин УА га плацебо қўшилиши билан таққосланган.

Ушбу иккита тадқиқотда олинган маълумотларнинг бирлаштирилган таҳлилида HbA1c даражасини пасайтиришга нисбатан даволашнинг 20-чи ҳафтасида ситаглиптин + метформин/ситаглиптин + метформин УА мажмуавий метформин билан монотерапияга қараганда устунликни намоён қилган бўлса ҳам, алоҳида тадқиқотларнинг натижалари бунга зид бўлган. Бундан ташқари, 54-ҳафтада метформин монотерапиясига нисбатан ситаглиптин + метформин / ситаглиптин + метформин УА мажмуавийнинг юқори самарадорлиги кузатилмаган. Шунинг учун ситаглиптин/метформин мажмуавийнинг самарадорлиги етарли эмаслиги сабабли у 10 ёшдан 17 ёшгача бўлган болаларда қўлланилмаслиги лозим (болаларда қўллаш тўғрисидаги маълумотлар "Қўллаш усули ва дозалари" бўлимида келтирилган).

Фармакокинетикаси

Ситаглиптин/метформин

Соғлом кўнгиллиларда биоэквивалентликни ўрганиш натижалари шуни кўрсатадики, ситаглиптин/метформин гидрохлоридининг таблеткалар шаклидаги мажмуавий алоҳида таблеткалар кўринишидаги ситаглиптин фосфати ва метформин гидрохлоридини биргаликда қўллашга биоэквивалентли экан.

Қуйида Асиглия® Мет препарати таркибидаги алоҳида фаол моддалари фармакокинетик хусусиятларининг тавсифи келтирилган.

Ситаглиптин

Сўрилиши

Соғлом иштирокчилар томонидан 100 мг дозада қабул қилингандан сўнг, ситаглиптин тез сўрилган, қонда ситаглиптиннинг энг юқори концентрацияси (T_{max} медианаси) препаратни қабул қилгандан 1-4 соат ўтгач кузатилган, қондаги ситаглиптиннинг ўртача AUC қиймати 8,52 мкмол/л·с, C_{max} эса 950 нмол/л ни ташкил қилган. Ситаглиптиннинг мутлақ биокираолишлиги тахминан 87% ни ташкил қилади. Ситаглиптинни ёгга бой озиқ-овқат билан биргаликда қўллаш фармакокинетикага таъсир қилмаганлиги сабабли, ситаглиптинни овқатланишдан катъи назар қабул қилиш мумкин.

Қон плазмасидаги ситаглиптиннинг AUC қийматлари дозага мутаносиб равишда ошган. Дозага мутаносиблиги C_{max} ва $C_{24 \text{ соат}}$ қийматларига нисбатан аниқланмаган (C_{max} дозага мутаносиб равишда ошган, $C_{24 \text{ соат}}$ эса дозага мутаносиб равишда камайган).

Таксимланиши

Соғлом иштирокчиларга 100 мг дозада ситаглиптин бир маротаба вена ичига юборилгандан кейин мувозанат ҳолатида таксимланишининг ўртача ҳажми тахминан 198 литрни ташкил қилган. Плазма оксиллари билан тескари боғланган ситаглиптиннинг улуши паст (38%).

Биотрансформацияси

Ситаглиптин асосан сийдик билан ўзгармаган ҳолда чиқарилади, метаболизм эса чиқарилишининг иккинчи даражали усули ҳисобланади.

Ситаглиптиннинг тахминан 79% сийдик билан ўзгармас ҳолда чиқарилади.

Ситаглиптиннинг [^{14}C] дозаси ичга қабул қилгандан сўнг, радиоактив модданинг тахминан 16% ситаглиптин метаболитлари кўринишида чиқарилган. Олтита метаболит из миқдорида топилган ва қон плазмасидаги ДПП-4 га нисбатан ситаглиптиннинг ингибиция қилувчи фаоллигига таъсир қилмаслиги кутилмоқда. *In vitro* шароит тадқиқот натижалари шуни кўрсатадики, ситаглиптиннинг чекланган метаболизми учун масъул бўлган асосий фермент CYP3A4 ва CYP2C8 бўлган.

In vitro шароит тадқиқот маълумотлари ситаглиптин CYP3A4, 2C8, 2C9, 2 D 6, 1A2, 2C19 ва 2B6 изоферментларининг ингибитори ва CYP3A4 ва CYP1A2 изоферментларининг индуктори эмаслигидан далолат беради.

Чиқарилиши

Соғлом иштирокчилар томонидан [^{14}C] ситаглиптин ичга қабул қилгандан сўнг, қабул қилинган радиоактивликнинг тахминан 100% препаратни қабул қилгандан кейин бир ҳафта ичида ахлат (13%) ёки сийдик (87%) билан чиқарилган. Ситаглиптинни 100 мг дозада ичга қабул қилгандан кейин $t_{1/2}$ нинг туюлган даври тахминан 12,4 соатни ташкил этган. Кўп маротаба қўллашда ситаглиптин минимал миқдорда тўпланади. Буйрак клиренси тахминан 350 мл/минутни ташкил этган.

Ситаглиптиннинг чиқарилиши асосан буйраклар орқали содир бўлади ва фаол найча секрециясини ўз ичига олади. Ситаглиптин - бу ситаглиптинни буйраклар орқали чиқаришда иштирок этиши мумкин бўлган одам органик анион-3 (hOAT-3) транспортерининг субстрати ҳисобланади. Ситаглиптинни ташиш учун hOAT-3 нинг клиник аҳамияти аниқланмаган. Ситаглиптин, шунингдек, буйраклар томонидан ситаглиптинни чиқаришда иштирок этиши мумкин бўлган р-гlikопротеин субстрати ҳисобланади. Бироқ, р-гlikопротеин ингибитори бўлган циклоспорин ситаглиптиннинг буйрак клиренсига таъсир кўрсатмаган. Ситаглиптин OCT2, OAT1 ёки PEPT1/2

транспортлари учун субстрат ҳисобланмайди. *In vitro* шароитида ситаглиптин қон плазмасида терапевтик аҳамиятга эга концентрацияларда ОАТЗ ($IC_{50} = 160$ мкМ) ёки р-гликопротеин (250 мкМ гача) орқали узатишни ингибиция қилмаган. Клиник тадқиқотнинг маълумотларига кўра, ситаглиптин қон плазмасидаги дигоксин концентрациясига озгина таъсир кўрсатган, бу ситаглиптин р-гликопротеиннинг кучсиз ингибитори бўлиши мумкинлигини кўрсатади.

Пациентлардаги хусусиятлари

Ситаглиптиннинг фармакокинетикаси одатда соғлом иштирокчилар ва 2-тип қандли диабет билан оғриган пациентларда ўхшаш бўлган.

Буйрак функцияси бузилиши бўлган пациентлар

Назорат гуруҳидаги соғлом кўнгиллиларига нисбатан турли даражадаги сурункали буйрак етишмовчилиги бўлган пациентларда камайтирилган дозада (50 мг) ситаглиптиннинг фармакокинетикасини баҳолаш учун очиқ бир дозали тадқиқот ўтказилган. Тадқиқотга буйрак функциясининг бузилиши енгил, ўртача ва оғир бўлган пациентлар, шунингдек, гемодиализдаги сурункали буйрак етишмовчилиги бўлган пациентлар киритилган. Бундан ташқари, 2-тип қандли диабети ва буйрак етишмовчилигининг енгил, ўртача ёки оғир даражаси (шу жумладан терминал сурункали буйрак етишмовчилиги) бўлган пациентларда буйрак функцияси бузилишининг ситаглиптин фармакокинетикасига таъсири популяциядаги фармакокинетикани таҳлил қилиш орқали баҳоланган.

Соғлом иштирокчилар билан солиштирганда, буйрак функциясининг бузилиши енгил бўлган пациентларда ($КФТ \geq 60$ дан < 90 мл/минутгача) ва буйрак функциясининг бузилиши ўртача бўлган пациентларда ($КФТ \geq 45$ дан < 60 мл/минутгача) қон плазмасида ситаглиптиннинг АУС қиймати тегишли равишда тахминан 1,2 ва 1,6 бараварга ошган.

Ушбу қийматнинг ошиши клиник аҳамиятга эга эмаслиги сабабли, бундай пациентларда дозага тузатиш киритиш талаб қилинмайди.

Қон плазмасида ситаглиптиннинг АУС қийматлари буйрак функциясининг бузилиши ўртача бўлган пациентларда ($КФТ \geq 30$ дан < 45 мл/минутгача) тахминан 2 бараварга ва оғир буйрак етишмовчилиги бўлган пациентларда ($КФТ < 30$ мл/минут), шу жумладан гемодиализдаги терминал сурункали буйрак етишмовчилиги бўлган пациентларда тахминан 4 бараварга ошган. Гемодиализда ситаглиптин ўртача даражада чиқиб кетган (препаратни қабул қилганидан кейин 4-соатдан бошлаб 3-4 соатлик гемодиализ сеансида 13,5%).

Жигар функцияси бузилиши бўлган пациентлар

Жигар функциясининг бузилиши енгил ва ўртача даражада бўлган пациентларда (Чайлд-Пью шкаласи бўйича ≤ 9 балл) ситаглиптин дозасига тузатиш киритиш талаб қилинмайди. Оғир жигар етишмовчилиги бўлган пациентларда препаратни қўллашнинг клиник натижалари йўқ (Чайлд-Пью шкаласи бўйича > 9 балл). Бироқ, ситаглиптин асосан буйраклар томонидан чиқарилганлиги сабабли, жигар функциясининг оғир бузилиши ситаглиптиннинг фармакокинетикасига таъсир қилмаслиги керак.

Кекса ёшдаги пациентлар

Ёшга қараб дозага тузатиш киритиш талаб қилинмайди. I ва II фазалар тадқиқотларининг маълумотлари бўйича популяцияда фармакокинетик таҳлил асосида ёш ситаглиптиннинг фармакокинетикасига клиник жиҳатдан муҳим таъсир кўрсатмаган. Кекса ёшдаги иштирокчиларда (65 ёшдан 80 ёшгача) ситаглиптиннинг қон плазмасидаги концентрацияси ёш иштирокчиларга қараганда тахминан 19% юқори бўлган.

Болалар

Ситаглиптиннинг фармакокинетикаси (50 мг, 100 мг ёки 200 мг бир марталик доза) 2-тип қандли диабетга чалинган болаларда (10 ёшдан 17 ёшгача) текширилган. Ушбу популяцияда АУС дозасига мослаштирилган қон плазмасидаги ситаглиптин 100 мг дозада қўлланилган 2-тип қандли диабет билан оғриган катта пациентларникидан тахминан 18% паст бўлган. 10 ёшгача бўлган болаларда ситаглиптин бўйича тадқиқотлар ўтказилмаган.

Пациентларнинг бошқа хусусиятлари

Жинси, ирқи ёки тана вазни индексига (ТВИ) қараб дозасига тузатиш киритиш талаб этилмайди. I ва II фазаларни ўрганиш бўйича популяциядаги фармакокинетик таҳлил ва фармакокинетик таҳлилдан олинган фармакокинетик маълумотларнинг мажмуавий таҳлиliga асосланиб, бу хусусиятлар ситаглиптин фармакокинетикасига клиник жиҳатдан аҳамиятли таъсир кўрсатмаган.

Метформин

Сўрилиши

Метформин дозасини ичга қабул қилгандан сўнг, $T_{\max}$ 2,5 соатдан кейин эришилади. Соғлом кўнгиллиларда 500 мг таблеткалардаги метформиннинг мутлақ биокираолишлиги тахминан 50-60% ни ташкил қилади. Ичга қабул қилингандан сўнг, сўрилмаган метформин фракциясининг 20-30% ахлат билан чиқарилади.

Ичга қабул қилингандан кейин метформиннинг сўрилиши тўйинган бўлади ва тўлиқ сўрилмайди. Унинг сўрилишининг фармакокинетикаси порпорционал эмас деб тахмин қилинади. Оддий дозаларда ва дозалаш режимларида қўлланилганда метформиннинг қон плазмасидаги мувозанат концентрациясига 24-48 соат ичида эришилади ва одатда 1 мкг/мл дан ошмайди. Назорат қилинадиган клиник тадқиқотларга кўра, қон плазмасидаги метформиннинг максимал концентрацияси ($C_{\max}$) максимал дозаларда ҳам 5 мкг/мл дан ошмаган.

Бир вақтнинг ўзида овқат қабул қилинганда метформиннинг сўрилиши камаяди ва бироз кечиктирилади. Метформиннинг 850 мг дозаси қабул қилингандан сўнг, қон плазмасидаги энг юқори концентрациянинг 40% га пасайиши, AUC нинг 25% га пасайиши ва қон плазмасидаги энг юқори концентрацияга эришиш вақтининг 35 минутга кўпайиши кузатилган. Ушбу пасайишнинг клиник аҳамияти номаълум.

Таксимланиши

Плазма оксиллари билан боғланиши аҳамиятсиз. Метформин эритроцитларга кириб боради. Метформиннинг яхлит қондаги энг юқори концентрацияси қон плазмасига қараганда пастроқ ва тахминан бир хил вақтдан кейин эришилади. Эҳтимол, эритроцитлар метформин таксимотининг иккиламчи компартментини ифода этади. Ўртача V_d киймати 63-276 литр оралиғида бўлган.

Биотрансформацияси

Метформин сийдик билан ўзгармаган ҳолда чиқарилади. Одамларда метформин метаболитлари аниқланмаган.

Чиқарилиши

Метформиннинг буйрак клиренси 400 мл/минутдан ошади, бу метформиннинг калавалар филтрация ва найча секрецияси орқали чиқарилишини кўрсатади. Ичга қабул қилингандан сўнг, охириги босқичда кўринадиган яримчиқарилиш даври тахминан 6,5 соатни ташкил қилади. Буйрак функцияси бузилган тақдирда буйрак клиренси креатинин клиренси билан мутаносиб равишда камаяди ва шу тарзда ярим чиқарилиш даври ошади, бу эса қон плазмасида метформин концентрациясининг ошишига олиб келиши мумкин.

Қўлланилиши

2-тип қандли диабет билан оғриган катта пациентларда:

Асиглия® Мет препарати монотерапия сифатида метформиннинг максимал ўзлаштиолинадиган дозасини қўллаш фонида етарли гликемик назоратга эришмаган пациентларда ёки ситаглиптин ва метформин мажмуавий даволашни олган пациентларда гликемик назоратни яхшилаш учун пархез терапияси ва жисмоний юкламаларга қўшимча сифатида тавсия этилган.

Асиглия® Мет препарати метформин ва сульфонилмочевина ҳосиласининг максимал ўзлаштираолинадиган дозасини қўллаш фонида етарли гликемик назоратга эришмаган пациентларда пархез терапияси ва жисмоний юкламаларга қўшимча сифатида

сульфонилмочевина ҳосиласи (яъни уч томонлама мажмуавий даволаш) билан биргаликда тавсия этилган.

Асиглия® Мет препарати метформин ва PPAR γ агонистининг максимал ўзлаштираолинадиган дозасини қўллаш фонида етарли гликемик назоратга эришмаган пациентларда пархез терапияси ва жисмоний юкламаларга қўшимча сифатида пероксисомал гамма пролифератори (PPAR γ) (яъни тиазолидинедион) билан фаоллаштирилдиган рецепторлар агонисти билан уч томонлама мажмуавий даволашнинг таркибида тавсия этилган.

Бундан ташқари, Асиглия® Мет препарати инсулин терапиясига, шунингдек, инсулин ва метформиннинг барқарор дозаси алоҳида-алоҳида тўғри гликемик назоратни таъминламайдиган пациентларда гликемик назоратни яхшилаш учун пархез терапияси ва жисмоний юкламаларга қўшимча сифатида тавсия этилган (яъни, уч томонлама мажмуавий даволаш) да қўлланилади.

Қўллаш усули ва дозалари

Дозалар

Асиглия® Мет препарати билан антигипергликемик даволашнинг дозаси пациентнинг ҳозирги терапияси, самарадорлиги ва пациент томонидан ўзлаштираолинишига қараб индивидуал равишда танланиши керак, аммо ситаглиптиннинг тавсия этилган максимал суткалик 100 мг дозасидан ошмаслиги керак.

Буйрак функцияси нормал бўлган катта пациентлар (КФТ $\geq$ 90 мл/минут)

Максимал ўзлаштираолинадиган дозада метформин монотерапияси фонида етарли гликемик назоратга эришмаган пациентлар учун

Метформин монотерапияси фонида етарли гликемик назоратга эришмаган пациентлар учун Асиглия® Мет препаратининг одатдаги бошланғич дозаси ситаглиптиннинг кунига икки марта 50 мг дозасини (умумий суткалик дозаси 100 мг) ва плус қабул қилинаётган метформин дозасини таъминлаши керак.

Бир вақтнинг ўзида ситаглиптин ва метформинни монопрепаратлар шаклида қўллашдан ўтаётган пациентлар учун

Ситаглиптин ва метформинни монопрепаратлар шаклида бир вақтнинг ўзида қўллашдан ўтишда Асиглия® Мет билан даволашни ситаглиптин ва метформиннинг қабул қилинаётган дозаларидан бошлаш керак.

Метформин ва сульфонилмочевина ҳосиласи билан икки томонлама мажмуавий даволаш фонида етарлича гликемик назоратга эришмаган пациентлар учун максимал ўзлаштираолинадиган дозада

Асиглия® МЕТ препаратининг дозаси ситаглиптиннинг кунига икки марта 50 мг дозасини (умумий суткалик доза 100 мг) ва метформиннинг қабул қилинаётган дозага ўхшаш дозасини таъминлаши керак. Асиглия® Мет препарати сульфонилмочевина ҳосиласи билан мажмуавий қўллашда гипогликемия ривожланиши хавфини пасайтириш учун сульфонилмочевина ҳосиласининг паст доза талаб қилиниши мумкин ("Махсус кўрсатмалар" бўлимига қаранг).

Метформин ва PPAR γ агонисти билан икки томонлама мажмуавий даволаш фонида етарлича гликемик назоратга эришмаган пациентлар учун максимал ўзлаштираолинадиган дозада

Асиглия® МЕТ препаратининг дозаси ситаглиптиннинг кунига икки марта 50 мг дозасини (умумий суткалик доза 100 мг) ва метформиннинг қабул қилинаётган дозага ўхшаш дозасини таъминлаши керак.

Инсулин терапияси ва максимал ўзлаштираолинадиган метформин дозасининг икки томонлама мажмуавий даволаш фонида тўғри гликемик назоратга эришмаган пациентлар учун

Асиглия® МЕТ препаратининг дозаси ситаглиптиннинг кунига икки марта 50 мг дозасини (умумий суткалик доза 100 мг) ва метформиннинг қабул қилинаётган дозага ўхшаш

дозасини таъминлаши керак. Асиглия® Мет препаратини инсулин билан мажмуавий қўллашда гипогликемия ривожланиши хавфини пасайтириш учун инсулиннинг паст дозаси талаб қилиниши мумкин ("Махсус кўрсатмалар" бўлимига қаранг).

Метформиннинг турли дозалари учун Асиглия® Мет препарати 50 мг ситаглиптин ва 850 мг ёки 1000 мг метформин гидрохлориди дозаларида мавжуд.

Барча пациентлар кун давомида углеводларни етарли даражада тақсимлаш билан тавсия этилган пархезга риоя қилишни давом эттиришлари керак.

Пациентларнинг алоҳида гуруҳи

Буйрак функцияси бузилиши бўлган пациентлар

Буйрак функциясининг бузилиши енгил бўлган пациентларда (кавалар филтрациясининг тезлиги $[КФТ] \geq 60$ мл/минут) дозага тузатиш киритиш талаб қилинмайди. Таркибида метформин бўлган препаратлар билан даволанишни бошлашдан олдин, шунингдек кейинчалик даволанишда йилига камида бир марта КФТни баҳолаб туриш зарур. Буйрак функцияси бузилишининг кейинчалик кучайиш хавфи юқори бўлган пациентларда ва кекса ёшли пациентларда буйрак функциясини тез-тез баҳолаб туриш лозим (масалан, ҳар 3-6 ойда).

Метформиннинг максимал суткалик дозасини 2-3 дозага бўлиш тавсия этилади. КФТ <60 мл/минут бўлган пациентларга метформинни буюришдан олдин лактоацидоз ривожланиши хавфини ошириши мумкин бўлган омилларни ўрганиб чиқиш лозим ("Махсус кўрсатмалар" бўлимига қаранг).

Агар Асиглия® Мет препаратининг тегишли дозаси бўлмаса, белгиланган дозали мажмуавий препаратнинг ўрнига алоҳида монокомпонентлардан фойдаланиш зарур.

<u>КФТ</u> <u>(мл/минут)</u>	<u>Метформин</u>	<u>Ситаглиптин</u>
60–89	Максимал суткалик дозаси 3000 мг ни ташкил қилади. Буйрак функцияси ёмонлашган ҳолатда дозани камайтириш имконини кўриб чиқиш лозим.	Максимал суткалик дозаси 100 мг ни ташкил қилади.
45–59	Максимал суткалик дозаси 2000 мг ни ташкил қилади. Бошланғич дозаси максимал дозанинг ярмидан кўп эмас.	Максимал суткалик дозаси 100 мг ни ташкил қилади.
30–44	Максимал суткалик дозаси 1000 мг ни ташкил қилади. Бошланғич дозаси максимал дозанинг ярмидан кўп эмас.	Максимал суткалик дозаси 50 мг ни ташкил қилади.
< 30	Қуйидаги ҳолларда метформинни қўллаш мумкин эмас.	Максимал суткалик дозаси 25 мг ни ташкил қилади.

Жигар функцияси бузилиши бўлган пациентлар

Асиглия® Мет препаратини жигар функцияси бузилган пациентларда қўллаш мумкин эмас ("Фармакокинетика" бўлимига қаранг).

Кекса ёшдаги пациентлар

Метформин ва ситаглиптин буйраклар орқали чиқарилишини ҳисобга олган ҳолда, Асиглия® Мет препаратини кекса пациентларда эҳтиёткорлик билан қўллаш лозим. Метформинни қўллаш билан боғлиқ лактоацидоз ривожланишининг олдини олиш учун буйрак функциясини кузатиш лозим, айниқса кекса ёшли пациентларда ("Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар" ва "Махсус кўрсатмалар" бўлимларига қаранг).

Болалар

Асиглия® Мет препаратининг самарадорлиги етарли эмаслиги сабабли 10 ёшдан 17 ёшгача бўлган болалар ва ўсмирларда қўлланилмаслиги керак. Ҳозирги вақтда мавжуд бўлган маълумотлар "Ножўя таъсирлари" ва "Фармакокинетика" бўлимларида таърифланган. Асиглия® Мет препаратини 10 ёшдан кичик бўлган болаларда қўллаш ўрганилмаган.

Қўллаш усули

Меъда-ичак йўллари томонидан метформинни қўллаш билан боғлиқ ножўя реакциялар пайдо бўлишини камайтириш учун Асиглия® Мет препаратини кунига икки марта овқатланиш пайтида қабул қилиш лозим.

Ножўя таъсирлари

Хавфсизлик профилининг қисқача мазмуни

Ситаглиптин/метформин мажмуавий терапевтик клиник тадқиқотлари ўтказилмаган, аммо ситаглиптин/метформин мажмуавий ситаглиптин ва метформинни биргаликда қўллаш билан биоэквивалентлиги намоён этилган ("Фармакокинетика" бўлимига қаранг).

Жиддий салбий реакциялар, жумладан панкреатит ва юқори сезувчанлик реакциялари ҳақида хабар берилган.

Сульфонилмочевина ҳосиласи (13,8%) ва инсулинни (10,9%) қўллаш фонида гипогликемия ривожланиши ҳолатлари қайд этилган.

Ситаглиптин ва метформин

Ножўя реакцияларнинг жадвалли рўйхати

Куйида ножўя реакциялар тизим-аъзо синфлари ва мутлақ ривожланиш тез-тезлиги бўйича афзал MedDRA атамаларидан фойдаланган ҳолда келтирилган (1-жадвал). Тез-тезлиги куйидагича аниқланади: жуда тез-тез ($\geq 1/10$), тез-тез ($\geq 1/100$ дан $\leq 1/10$ гача), тез-тез эмас ($\geq 1/1000$ дан $\leq 1/100$ гача), кам ҳолларда ($\geq 1/10\,000$ дан $\leq 1/1000$ гача), жуда кам ҳолларда ($< 1/10\,000$) ва номаълум (мавжуд маълумотлар асосида тез-тезлигини аниқлаб бўлмайди).

Ситаглиптин ва метформинни монотерапия сифатида қўллаш бўйича плацебо назорат қилинадиган клиник тадқиқотлар чоғида ва рўйхатдан ўтишдан кейинги кузатувда аниқланган ножўя реакцияларнинг ривожланиш тез-тезлиги

Қон ва лимфа тизими томонидан бузилишлар

Кам ҳолларда ($\geq 1/10\,000$ дан $< 1/1000$ гача)

Тромбоцитопения.

Иммун тизими томонидан бузилишлар

Тез-тезлиги номаълум (мавжуд маълумотлар асосида баҳолаб бўлмайди)

Юқори сезувчанлик реакциялари, шу жумладан анафилактик реакциялар*,†

Моддалар алмашинуви ва озикланиш томонидан бузилишлар

Тез-тез ($\geq 1/100$ дан $< 1/10$ гача)

Гипогликемия†, В12 витаминининг пасайиши/танқислиги†.

Нерв тизими томонидан бузилишлар

Тез-тез эмас ($\geq 1/1000$ дан $< 1/100$ гача)

Уйқучанлик.

Нафас олиш аъзолари, кўкрак қафаси ва кўкс оралиги томонидан бузилишлар

Тез-тезлиги номаълум (мавжуд маълумотлар асосида баҳолаб бўлмайди)

Интерстициал ўпка касаллиги*

Меъда-ичак йўллари томонидан бузилишлар

Тез-тез эмас ($\geq 1/1000$ дан $< 1/100$ гача)

Диарея, қабзият, қориннинг юқори қисмида оғриқ.

Тез-тез ($\geq 1/100$ дан $< 1/10$ гача)

Кўнгил айланиши, метеоризм, қусиш.

Тез-тезлиги номаълум (мавжуд маълумотлар асосида баҳолаб бўлмайди)

Ўткир панкреатит*,†,‡, ўлимга олиб келадиган ва ўлимга олиб келмайдиган геморрагик ва некротик панкреатит*,†.

Тери ва тери ости тўқималари томонидан бузилишлар

Тез-тез эмас ($\geq 1/1000$ дан $< 1/100$ гача)

Қичишиш*.

Тез-тезлиги номаълум (мавжуд маълумотлар асосида баҳолаб бўлмайди)

Ангионевротик шиш*, †, тошма*, †, эшакеми*, †, тери васкулити*, †, эксфолиатив тери касалликлари, жумладан Стивенс — Жонсон синдроми*, †, буллез пемфигоид*.

Скелет мушаклари ва бириктирувчи тўқималар томонидан бузилишлар

Тез-тезлиги номаълум (мавжуд маълумотлар асосида баҳолаб бўлмайди)

Артралгия*, миалгия*, оёқ-қўллардаги оғриқ*, бел оғриғи*, артропатия*.

Буйрак ва сийдик чиқариш йўллари томонидан бузилишлар

Тез-тезлиги номаълум (мавжуд маълумотлар асосида баҳолаб бўлмайди)

Буйрак функциясининг бузилиши*, ўткир буйрак етишмовчилиги*.

* Ножўя реакциялар рўйхатдан ўтгандан кейинги кузатув чоғида аниқланган.

† "Махсус кўрсатмалар" бўлимига қаранг.

‡ Қуйида *TECOS* юрак-қон томир хавфсизлиги тадқиқотининг тавсифига қаранг.

Алохида ножўя реакцияларнинг таърифи

Ситаглиптин ва метформинни монотерапия сифатида қўллаш бўйича тадқиқотларга қараганда ситаглиптин ва метформинни бошқа диабетга қарши дори препаратлари билан мажмуавий қўллаш бўйича тадқиқотларда баъзи нохуш реакциялар кўпроқ кузатилган. Уларга гипогликемия (жуда кўп ҳолларда сульфонилмочевина ҳосиласи ёки инсулинни қўллашда), кабзият (кўп ҳолларда сульфонилмочевина ҳосиласини қўллашда), периферик шиш (кўп ҳолларда пиоглитазонни қўллашда) ва бош оғриғи ва оғиз қуриши (кўп бўлмаган ҳолларда инсулинни қўллашда) қиради.

Болалар

10 ёшдан 17 ёшгача бўлган 2-тип қандли диабет билан оғриган болаларда ситаглиптин/метформин мажмуавий қўллашни баҳолаш бўйича клиник тадқиқотларда ножўя реакциялар профили одатда катта пациентлардагилар билан солиштириладиган бўлган. Фон инсулини билан даволанган ва даволанмаган болаларда ситаглиптинни қўллаш гипогликемия ривожланишининг юқори хавфи билан боғлиқ бўлган.

Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар

Асиглия® Мет препаратини қуйидаги касалликларга чалинган пациентларда қўллаш мумкин эмас:

- таъсир этувчи моддаларга ёки "Таркиби" бўлимида келтирилган ҳар қандай ёрдамчи моддаларга юқори сезувчанлик. ("Махсус кўрсатмалар" ва "Ножўя таъсирлари" бўлимларига қаранг).
- ҳар қандай турдаги ўткир метаболик ацидоз (лактоацидоз, диабетик кетоацидоз ва бошқалар);
- диабетик прекома;
- оғир буйрак етишмовчилиги (КФТ < 30 мл/минут) ("Махсус кўрсатмалар" бўлимига қаранг);
- буйрак функциясига таъсир қилиши мумкин бўлган ўткир ҳолатлар, масалан:
 - сувсизланиш;
 - оғир инфекция;
 - шок;
- йод таркибли контрастли препаратларни қон-томир ичига юбориш ("Махсус кўрсатмалар" бўлимига қаранг);
- тўқималарнинг гипоксиясига олиб келиши мумкин бўлган ўткир ёки сурункали касаллик, масалан:
 - юрак ёки нафас етишмовчилиги;
 - яқинда ўтказилган миокард инфаркти;
 - шок;

- жигар функциясининг бузилиши;
- ўткир алкоғолли интоксикацияси, алкоғолизм;
- эмизиш.
- 18 ёшгача болалар (самарадорлик ва хавфсизлик ўрнатилмаган) қўллаш мумкин эмас.

Дориларнинг ўзаро таъсири

Ситаглиптин (кунига икки марта 50 мг) ва метформиннинг (кунига икки марта 1000 мг) қўп маротабали дозаларини бир вақтнинг ўзида юбориш 2-тип қандли диабет билан оғриган пациентларда ситаглиптин ёки метформин фармакокинетикасидаги сезиларли ўзгаришлар билан кузатилмаган.

Асиглия® Мет препарати учун фармакокинетик ўзаро таъсирлар бўйича тадқиқотлар ўтказилмаган, аммо бундай тадқиқотлар препарат таркибидаги алоҳида таъсир кўрсатувчи моддалар (ситаглиптин ва метформин) учун ўтказилган.

Бир вақтнинг ўзида қўллаш тавсия этилмайди.

Алкоғол

Алкоғолли интоксикацияда лактоацидознинг ривожланиш хавфи ошади, айниқса, очликда, етарлича овқатланмасликда ёки жигар етишмовчилиги ҳолатларида.

Йод таркибли рентген контрастли моддалар

Визуализация муолажасидан олдин ёки муолажа пайтида Асиглия® Мет препаратини қабул қилиш тўхтатилиши керак ва тадқиқотдан кейин камида 48 соат давомида ва буйрак функцияси қайта баҳоланиб, барқарор деб топилгунга қадар тикланмаслиги керак ("Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар" ва "Махсус кўрсатмалар" бўлимларига қаранг).

Эҳтиёт чораларини талаб қиладиган мажмуа

Баъзи дори препаратлари буйрак функциясига салбий таъсир кўрсатиши мумкин, бу эса лактоацидоз ривожланиши хавфини ошириши мумкин. Бундай препаратларга НЯҚП, жумладан циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2) селектив ингибиторлари, ААФ ингибиторлари, ангиотензин II рецепторлари антагонистлари ва диуретиклар, айниқса халқали диуретиклар қиради. Қабул қилишни бошлашда ёки ушбу препаратларни метформин билан мажмуада қўллашда буйрак функциясини диққат билан кузатиб бориш талаб этилади.

Метформинни буйраклар орқали чиқариб юборишда иштирок этадиган умумий найчали транспорт тизимига таъсир қилувчи дори воситалари билан бир вақтда қўллаш (масалан, органик катион ташувчи-2 [ОСТ2] ингибиторлари/ дори воситалари ва токсинлар экструзияси оксили [МАТЕ], масалан, ранолозин, вандетаниб, долутегравир ва циметидин) метформин тизимли экспозициясининг ошишига ва лактоацидоз ривожланиши хавфинининг ошишига олиб келиши мумкин. Ушбу препаратларни бир вақтнинг ўзида қўллашнинг фойдалари ва хавфларини баҳолаш лозим. Бундай препаратларни биргаликда қўллашда гликемик назоратни диққат билан кузатиб бориш, тавсия этилган дозалаш режими доирасида препаратларнинг дозаларга тузатиш киритиш ва қандли диабет терапиясига ўзгартиришлар киритиш имконини кўриб чиқиш лозим.

Глюкокортикоидлар (тизимли ва маҳаллий қўллаш учун), бета-2-агонистлари ва диуретиклар ўзига хос гипогликемик таъсирга эга. Пациентгага ушбу таъсир ҳақида маълумот бериш ва қонда глюкоза миқдорини тез-тез кузатиб бориш зарур, айниқса бундай дори препаратлари билан даволанишнинг бошида. Зарур бўлганда, гипогликемик препаратнинг дозасини бошқа препарат билан даволаш пайтида ва уни бекор қилгандан кейин тузатиш критик лозим.

ААФ ингибиторлари қондаги глюкоза миқдорининг пасайишига олиб келиши мумкин. Зарур бўлганда, гипогликемик препаратнинг дозасини бошқа препарат билан даволаш пайтида ва уни бекор қилгандан кейин тузатиш критик лозим.

Бошқа препаратларни ситаглиптин параметрларига таъсири

In vitro шароит тадқиқот маълумотлари ва қуйида тавсифланган клиник маълумотлар ситаглиптинни бошқа дори воситалари билан бир вақтда қўллашда клиник аҳамиятга эга бўлган ўзаро таъсирлар хавфи паст эканлигини кўрсатади.

In vitro шароит тадқиқот натижалари шуни кўрсатадики, ситаглиптиннинг чекланган метаболизми учун масъул бўлган асосий фермент CYP3A4 ва CYP2C8 бўлган. Буйрак функцияси нормал бўлган пациентларда метаболизм, шу жумладан CYP3A4 орқали, ситаглиптин клиренсида фақат кичик рол ўйнайди. Оғир буйрак етишмовчилигида ёки терминал сурункали буйрак етишмовчилигида (ESRD) метаболизм ситаглиптинни чиқаришда муҳимроқ рол ўйнаши мумкин. Шу сабабли, кучли CYP3A4 ингибиторлари (масалан, кетоконазол, Итраконазол, ритонавир, кларитромицин) оғир буйрак етишмовчилиги ёки терминал сурункали буйрак етишмовчилиги бўлган пациентларда ситаглиптиннинг фармакокинетикасини ўзгартириши мумкин. Буйрак функцияси бузилганда кучли CYP3A4 ингибиторларининг таъсири клиник тадқиқотларда баҳоланмаган.

In vitro шароит узатиш тадқиқотларининг натижалари ситаглиптин р-гликопротеин ва органик анион-3 (OAT3) ташувчиси учун субстрат эканлигини кўрсатади. *In vitro* шароит тадқиқотларда ситаглиптиннинг OAT3 орқали узатилиши пробенецид томонидан ингибиция қилинган, аммо клиник жиҳатдан муҳим ўзаро таъсирлар хавфи паст деб ҳисобланади. OAT3 ингибиторларини бир вақтда қўллаш *in vivo* шароитида баҳоланмаган.

Циклоспорин: кучли р-гликопротеин ингибитори ҳисобланган циклоспориннинг ситаглиптин фармакокинетикасига таъсирини баҳолаш учун тадқиқот ўтказилган. Ситаглиптиннинг бир марталик 100 мг дозасини перорал равишда ва циклоспориннинг бир марталик 600 мг дозасини перорал равишда қабул қилиш ситаглиптин AUC ва C_{max} қийматларининг тегишли тарзда 29% ва 68% га ошишига олиб келган. Ситаглиптин фармакокинетикасидаги бу ўзгаришлар клиник жиҳатдан аҳамиятли деб ҳисобланмаган. Ситаглиптиннинг буйраклар орқали клиренси сезиларли даражада ўзгармаган. Шунинг учун бошқа р-гликопротеин ингибиторлари билан аҳамиятли ўзаро таъсирларни кутмаслик лозим.

Ситаглиптин қўлланилишининг бошқа препаратлар параметрларига таъсири

Дигоксин: ситаглиптинни қўллаш қон плазмасидаги дигоксин концентрациясига аҳамиятсиз таъсир кўрсатган. 10 кун давомида қунига 100 мг дозада ситаглиптин билан бир вақтнинг ўзида 0,25 мг дигоксин қабул қилингандан сўнг, қон плазмасидаги дигоксиннинг AUC қиймати ўртача 11% га, плазмадаги дигоксиннинг C_{max} қиймати эса ўртача 18% га ошган. Дигоксин дозасини созлаш талаб қилинмайди. Шунга қарамай, ситаглиптин ва дигоксинни бир вақтда қўллашда дигоксин токсик таъсирининг хавфига мойил бўлган пациентларда кузатувни амалга ошириш зарур.

In vitro шароит тадқиқотининг маълумотлари ситаглиптин CYP450 изоферментларини ингибиция ва индукция қилмаслигидан далолат беради. Клиник тадқиқотларда ситаглиптин метформин, глибурид, симвастатин, росиглитазон, варфарин ёки перорал контрацептивларнинг фармакокинетикасига сезиларли таъсир кўрсатмаган, бу эса *in vivo* CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 ва органик катион транспортери (OCT) субстратлари билан ўзаро таъсир қилиш мойилигини пастлигидан далолат беради. Эҳтимол, ситаглиптин *in vivo* β-гликопротеиннинг кучсиз ингибитори каби таъсир қилади.

Махсус кўрсатмалар

Умумий

Асиглия® Мет препарати 1-тип қандли диабет билан оғриган пациентларда ёки диабетик кетоацидозни даволаш учун қўлланилмаслиги керак.

Ўткир панкреатит

Дипептидилпептидаза-4 ингибиторларини қўллаш ўткир панкреатит хавфи билан боғлиқ. Пациентларга ўткир панкреатитнинг характерли симптомлари ҳақида маълумот бериш керак: узоқ вақт давомида ўтиб кетмайдиган кучли қорин оғриғи. Ситаглиптинни қабул қилишни тўхтатгандан сўнг (тутиб турувчи даволаш билан ёки усиз) панкреатитнинг ечими кузатилган, аммо некротик ёки геморрагик панкреатит ва (ёки) ўлимга олиб келадиган жуда кам ҳолатлар қайд этилган. Агар панкреатитга шубҳа бўлса, Асиглия® Мет ва бошқа

потенциал шубҳали дори воситаларини қабул қилишни тўхтатиш зарур. Ўткир панкреатит тасдиқланса Асиглия® Мет препаратини қўллаш қайта тикланмаслиги керак.

Анамнезда панкреатити бўлган пациентларни даволашда эҳтиёткорликка риоя қилиш лозим.

Лактоацидоз

Лактоацидоз - камдан-кам ҳолларда учрайдиган, аммо жиддий метаболик асорат бўлиб, кўпинча у буйрак функциясининг кескин ёмонлашишида, кардиореспиратор касалликларда ёки сепсисда юзага келади. Буйрак функциясининг кескин ёмонлашишида метформин тўпланади, бу эса лактоацидознинг ривожланиш хавфини оширади.

Сувсизланиш ҳолатида (кучли қусиш, диарея, иситма ёки суюқлик истеъмолининг камайиши) метформинни қабул қилишни вақтинча тўхтатиб, тиббий ходимга мурожаат қилиш лозим.

Метформинни қабул қиладиган пациентларга буйрак функциясининг кескин ёмонлашишига олиб келадиган дори препаратларини (масалан, антигипертензив воситалар, диуретиклар ва НЯҚП) эҳтиёткорлик билан буюриш лозим. Лактоацидоз ривожланишининг бошқа хавф омиллари орасига алкоғолни ҳаддан ташқари истеъмол қилиш, жигар етишмовчилиги, етарли даражада назорат қилинмайдиган қандли диабет, кетоз, узок муддатли очлик ва гипоксия билан боғлиқ ҳар қандай тиббий ҳолатлар, шунингдек, лактоацидозга олиб келиши мумкин бўлган дори препаратларини ёндош қўллаш киради ("Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар" ва "Дориларнинг ўзаро таъсири" бўлимларига қаранг).

Пациентлар ва (ёки) парвариш қилувчи шахслар лактоацидоз ривожланиши хавфи тўғрисида хабардор қилишни керак. Лактоацидоз ацидотик нафас қисилиши, қорин оғриғи, мушакларнинг спазмлари, кейинчалик кома билан астения ва гипотермия билан тавсифланади. Лактоацидоз симптомларига шубҳа бўлганда, пациент метформинни қабул қилишни тўхтатиши ва дарҳол тиббий ёрдамга мурожаат қилиши керак. Лактоацидознинг диагностик лаборатор кўрсаткичлари қуйидагича: қон рН даражасининг пасайиши ($<7,35$), қон плазмасида лактат миқдорининг ошиши (>5 ммоль/л) ва анион оралиғи ва лактат/пируват нисбатининг ошиши.

Буйрак функцияси

Даволашни бошлашдан олдин ва даволаш давомида мунтазам равишда КФТни баҳолаш зарур ("Қўллаш усули ва дозалари" бўлимига қаранг). Асиглия® Мет препаратини КФТ < 30 мл/минут бўлган пациентларда қўллаш мумкин эмас ва буйрак функциясига таъсир қилиши мумкин бўлган ҳолатлар бўлганда вақтинча бекор қилиниши керак ("Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар" бўлимига қаранг).

Гипогликемия

Асиглия® Мет препаратини сульфонилмочевина ҳосиласи ёки инсулин билан мажмуада қабул қилаётган пациентларда гипогликемия ривожланиши хавфи бўлиши мумкин. Шу туфайли сульфонилмочевина ҳосиласи ёки инсулин дозасини камайтириш керак бўлиши мумкин.

Юқори сезувчанлик реакциялари

Ситаглиптин билан даволанган пациентларда юқори сезувчанликнинг жиддий реакциялари ҳақида рўйхатдан ўтишдан кейинги хабарлар олинган. Ушбу реакцияларга анафилаксия, ангионевротик иши ва эксфолиатив тери касалликлари, шу жумладан Стивенс-Джонсон синдроми киради. Ушбу реакцияларнинг ривожланиши даволаниш бошланганидан кейинги дастлабки 3 ой ичида содир бўлган, шу ўринда айрим хабарлар биринчи дозани қабул қилгандан кейин пайдо бўлган. Агар юқори сезувчанлик реакциясига шубҳа туғилса, Асиглия® Мет препаратини қўллашни тўхтатиш, ушбу ҳодисанинг бошқа эҳтимолли сабабларини баҳолаш ва диабетни муқобил даволашни буюриш лозим ("Ножўя таъсирлари" бўлимига қаранг).

Буллѐз пемфигоид

Дипептидилпептидаза-4 ингибиторларини, шу жумладан ситаглиптинни қабул қилган пациентларда буллѐз пемфигоиднинг ривожланиши ҳақида рўйхатдан ўтгандан кейин хабарлар олинган. Буллѐз пемфигоидга шубҳа туғилса, Асиглия® Мет препаратини қўллашни тўхтатиш лозим.

Жарроҳлик аралашуви

Умумий, спинал ёки эпидурал анестезия остида жарроҳлик аралашувини ўтказиш пайтида Асиглия® Мет препаратини қабул қилиш тўхтатилиши керак. Жарроҳлик аралашувидан 48 соат ўтгач ёки перорал овқатланиш тикланганидан сўнг ва буйрак функцияси такроран баҳоланиб, барқарор деб тан олиниши шарт билан даволаш қайта тикланиши мумкин.

Йод таркибли контрастли препаратларни юбориш

Йод таркибли контрастли препаратларни вена ичига юбориш контраст-индуцияланган нефропатиянинг ривожланишига олиб келиши мумкин, бу эса ўз навбатида метформиннинг тўпланишига ва лактоацидоз ривожланиши хавфининг ошишига олиб келади. Визуализация муолажасидан олдин ёки муолажа пайтида Асиглия® Мет препаратини қабул қилиш тўхтатилиши керак ва текширувдан кейин камида 48 соат давомида ва буйрак функцияси қайта баҳоланиб, барқарор деб топилгунга қадар тикланмаслиги керак ("Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар" ва "Дориларнинг ўзаро таъсири" бўлимларига қаранг).

Илгари назорат қилинган 2-тип қандли диабет билан оғриган пациентлардаги клиник ҳолатнинг ўзгариши

Асиглия® Мет препарати билан даволаниш фонида 2-тип қандли диабетни етарли даражада назорат қилишга эришган пациентда лаборатор оғишлар ёки касалликнинг клиник симптомлари (айниқса, ҳар қандай ноаниқ ва аниқ идентификацияланмайдиган ҳолат) пайдо бўлганда, биринчи навбатда уни кетоацидоз ёки лактоацидоз белгилари борлигига дарҳол текширувдан ўтказиш лозим. Пациентнинг аҳволини баҳолаш қон зардобидаги электролитлар ва кетонлар концентрациясини ва қондаги глюкоза концентрациясини аниқлашдан, шунингдек (кўрсатмаларга мувофиқ) қон рН кийматини ва қон плазмасидаги лактат, пируват ва метформин концентрациясини аниқлашдан иборат бўлиши керак. Ҳар қандай этиологиядаги ацидоз ривожланган тақдирда Асиглия® Мет препаратини дарҳол тўхтатиш ва бошқа тегишли тузатиш чораларини кўриш лозим.

B₁₂ витамини танқислиги

Метформинни қабул қилиш қон зардобида B₁₂ витамини даражасининг пасайишига олиб келиши мумкин. Метформиннинг юқори дозаларини қўллашда, узоқ муддатли даволашда ва (ёки) B₁₂ витамини танқислигининг хавф омиллари мавжуд бўлганда B₁₂ витамини даражасининг пасайиш хавфи ортади. B₁₂ витамини танқислигига шубҳа бўлганда (масалан, анемия ёки нейропатия), қон зардобидаги B₁₂ витамини даражаси мониторинг қилиш лозим. B₁₂ витамини танқислигининг хавф омиллари бўлган пациентларга B₁₂ витамини даражасини вақти-вақти билан кузатиб бориш керак бўлиши мумкин. Метформин терапиясини ўзлаштираолингунча ва қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатгача давом эттириш лозим, шунингдек амалдаги клиник кўрсатмаларга мувофиқ B₁₂ витамини танқислигини тегишли тузатиш чораларини тайинлаш лозим.

Асиглия® Мет препарати таркибида натрий мавжуд.

Ушбу препаратнинг ҳар бир таблеткасида 1 ммол (23 мг) дан кам натрий мавжуд, яъни таркибида натрий деярли йўқ.

Ҳомиладорлик ва эмизиш даврида қўлланиши

Ҳомиладорлик

Ҳомиладор аёлларда ситаглиптинни қўллаш тўғрисидаги маълумотлар етарли эмас. Ҳайвонларда ўтказилган тадқиқотлар чоғида ситаглиптиннинг юқори дозаларида репродуктив токсиклик аниқланган.

Чекланган маълумотларга кўра, ҳомиладор аёлларда метформинни қўллаш туғма нуқсонлар хавфининг ошиши билан боғлиқ эмас. Метформин ҳайвонларда ўрганилган

пайтда препарат ҳомиладорлик, эмбрионал ёки фетал ривожланиш, туғруқ ёки постнатал ривожланишга зарарли таъсир қилишини кўрсатувчи маълумотлар олинмаган.

Асиглия® Мет препаратини ҳомиладорлик пайтида қўлламаслик лозим. Агар пациент ҳомиладорликни режалаштираётган бўлса ёки ҳомиладор юзага келса, даволанишни тўхтатиш ва имкон қадар тезроқ инсулин терапиясига ўтиш лозим.

Эмизиш

Ушбу дори препарати таркибидаги фаол моддалар билан мажмуавий даволаш бўйича тадқиқотлар эмизикли ҳайвонларда ўтказилмаган. Алоҳида фаол моддалар қўлланган тадқиқотларда ситаглиптин ва метформин эмизувчи каламушларнинг сутига ажралиб чиққан. Метформин одам она сутига оз миқдорда чиқарилади. Ситаглиптин одам она сuti билан ажралиб чиқадими ёки йўқми номаълум. Шунинг учун Асиглия® Мет препаратини эмизиш давридаги аёлларда қўлламаслик лозим ("Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар" бўлимига қаранг).

Фертиллиқ

Ҳайвонларда ўтказилган тадқиқотлардан олинган маълумотларга асосан, ситаглиптин билан даволаш эркак ва урғочиларнинг фертиллигига таъсир қилади деб тахмин қилиб бўлмайди. Клиник маълумотлар йўқ.

Автомобилни ва мураккаб механизмларни бошқариш қобилиятига таъсири

Асиглия® Мет препарати транспорт воситаларини бошқариш ва механизмлар билан ишлаш қобилиятига таъсир қилмайди ёки озгина таъсир қилади. Бироқ, транспорт воситаларини бошқариш ёки механизмлар билан ишлашда ситаглиптинни қўллашда бош айланиши ва уйқучанлик ҳолатлари қайд этилганлигини ҳисобга олиш лозим.

Бундан ташқари, пациентларни Асиглия® Мет препаратини сульфонилмочевина ҳосилалари ёки инсулин билан мажмуада қўллашда гипогликемия ривожланиши хавфи ҳақида огоҳлантириш керак.

Дозани ошириб юборилиши

Назорат қилинадиган клиник тадқиқотларда соғлом иштирокчиларда ситаглиптиннинг 800 мг гача бўлган бир марталик дозалари қўлланилган. Бир тадқиқотда ситаглиптинни 800 мг дозада қўллашда клиник аҳамиятга эга бўлмаган QTc нинг минимал ўсиши қайд этилган. Клиник тадқиқотларда препаратни 800 мг дан юқори дозаларда қўллаш тажрибаси йўқ. I - фазанинг кўп маротаба дозаларини ўрганиш бўйича тадқиқотларда ситаглиптин 10 кунгача бўлган даврда кунига 600 мг гача ва 28 кунгача бўлган даврда кунига 400 мг дозада қўлланилганда дозага боғлиқ клиник нојўя реакциялар кузатилмаган.

Метформин дозасини ҳаддан ташқари ошириб юбориш (ёки лактоацидоз ривожланишининг боғланган хавф омиллари) лактоацидоз ривожланишига олиб келиши мумкин, бу эса стационар даволанишни талаб қиладиган муҳим ҳолат ҳисобланади. Лактат ва метформинни чиқариб ташлашнинг энг самарали усули гемодиализ ҳисобланади.

Клиник тадқиқотларнинг натижаларига кўра, 3-4 соатлик гемодиализ сеансида дозанинг тахминан 13,5% чиқарилган. Агар клиник нуқтаи назардан мақсадга мувофиқ бўлса, узок муддатли гемодиализни кўриб чиқиш мумкин. Ситаглиптин диализга (шу жумладан перитонеал) таъсир қиладими ёки йўқми номаълум.

Доза ошириб юборилган тақдирда, меъда-ичак йўлидан сўрилмаган препаратни олиб ташлаш, клиник мониторингни ўтказиш (шу жумладан электрокардиограмма олиш) ва керак бўлганда қўллаб-қувватловчи даволашни буюриш каби анъанавий қўллаб-қувватлаш чораларини қўллаш мақсадга мувофиқ.

Чиқарилиш шакли

Плётка билан қопланган таблеткалар, 850 мг/50 мг, 1000 мг/50 мг.

14 тадан таблетка ПВХ/ПЭ/ПВДХ/ПЭ/ПВХ мажмуавий материал ва алюминий фольгадан блистерда.

4 тадан блистер тиббиётда қўлланилишига доир йўриқнома билан бирга картон ўрамга жойлаштирилади.

Сақлаш шароитлари

25°C дан юқори бўлмаган ҳароратда сақлансин.

Болалар ололмайдиган жойда сақлансин.

Яроқлилиқ муддати

3 йил.

Яроқлилиқ муддати тугаганидан кейин қўлланилмаслиги лозим.

Дорихоналардан бериш тартиби

Рецепт бўйича.

Ишлаб чиқарувчи

КРКА, д.д., Ново место, Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место

Ўзбекистон Республикаси ҳудудида дори воситаларининг сифати бўйича эътирозлар (таклифлар)ни қабул қилувчи ташкилотнинг номи ва манзили

Ўзбекистон Республикаси "КРКА, д.д., Ново место" ваколатхонаси

Ўзбекистон Республикаси, 100031, Тошкент ш., Афросиёб кўч., 14

Тел.: +99878 150 2828; +99878 150 2929 Факс: +99878 150 10 44