

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Sitagliptin/Zentiva 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Sitagliptin/Zentiva 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Sitagliptin/Zentiva 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει μονοϋδρική υδροχλωρική σιταγλιπτίνη, ισοδύναμη με 50 mg σιταγλιπτίνης.
Sitagliptin/Zentiva 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει μονοϋδρική υδροχλωρική σιταγλιπτίνη, ισοδύναμη με 100 mg σιταγλιπτίνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Τα Sitagliptin/Zentiva 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι στρογγυλά, αμφίκυρτα με διάμετρο περίπου 8 mm, πορτοκαλί χρώματος, με την ένδειξη «C» χαραγμένη στη μία πλευρά και χωρίς χαραγμένη ένδειξη στην άλλη.

Τα Sitagliptin/Zentiva 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι στρογγυλά, αμφίκυρτα με διάμετρο περίπου 10 mm, μπλε χρώματος, με την ένδειξη «L» χαραγμένη στη μία πλευρά και χωρίς χαραγμένη ένδειξη στην άλλη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Σε ενήλικες ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, το Sitagliptin/Zentiva ενδείκνυται για τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου:

ως μονοθεραπεία:

- σε ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με διαίτα και άσκηση μόνον και για τους οποίους η μετφορμίνη δεν είναι κατάλληλη λόγω αντενδείξεων ή μη ανεκτικότητας.

ως διπλή από του στόματος χορηγούμενη θεραπεία σε συνδυασμό με:

- μετφορμίνη όταν η διαίτα και η άσκηση μαζί με μετφορμίνη μόνο δεν παρέχουν επαρκή γλυκαιμικό έλεγχο.
- μια σουλφονουλουρία όταν η διαίτα και η άσκηση μαζί με τη μέγιστη ανεκτή δόση μιας σουλφονουλουρίας μόνο δεν παρέχουν επαρκή γλυκαιμικό έλεγχο και όταν η μετφορμίνη δεν είναι κατάλληλη, λόγω αντενδείξεων ή μη ανεκτικότητας.
- έναν αγωνιστή του ενεργοποιημένου γάμμα υποδοχέα (PPAR γ) που επάγει τον πολλαπλασιασμό των υπεροξεισωμάτων (π.χ. μια θειαζολιδινεδιόνη), όταν η χρήση ενός PPAR γ αγωνιστή είναι κατάλληλη και όταν η διαίτα και η άσκηση μαζί με τον PPAR γ αγωνιστή μόνο δεν παρέχουν επαρκή γλυκαιμικό έλεγχο.

ως τριπλή από του στόματος χορηγούμενη θεραπεία σε συνδυασμό με:

- μια σουλφονουλουρία και μετφορμίνη όταν η διαίτα και η άσκηση μαζί με τη διπλή θεραπεία με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα δεν παρέχουν επαρκή γλυκαιμικό έλεγχο.
- έναν PPAR γ αγωνιστή και μετφορμίνη, όταν η χρήση ενός PPAR γ αγωνιστή είναι κατάλληλη και όταν η διαίτα και η άσκηση μαζί με τη διπλή θεραπεία με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα δεν παρέχουν επαρκή γλυκαιμικό έλεγχο.

Το Sitagliptin/Zentiva ενδείκνυται επίσης ως προστιθέμενη θεραπεία στην ινσουλίνη (με ή χωρίς μετφορμίνη), όταν η διαίτα και η άσκηση μαζί με σταθερή δόση ινσουλίνης δεν παρέχουν επαρκή γλυκαιμικό έλεγχο.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η δόση είναι 100 mg σιταγλιπτίνης άπαξ ημερησίως. Όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με μετφορμίνη και/ή PPARγ αγωνιστή, η δόση της μετφορμίνης και/ή του PPARγ αγωνιστή θα πρέπει να διατηρείται, και το Sitagliptin/Zentiva να συγχωρηγείται.

Όταν το Sitagliptin/Zentiva χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με μια σουλφονουλουρία ή με ινσουλίνη, μπορεί να εξετασθεί το ενδεχόμενο χορήγησης μιας μικρότερης δόσης της σουλφονουλουρίας ή της ινσουλίνης, για να μειωθεί ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Εάν παραλειφθεί μία δόση του Sitagliptin/Zentiva, αυτή θα πρέπει να ληφθεί αμέσως μόλις ο ασθενής το θυμηθεί. Δεν θα πρέπει να λαμβάνεται διπλή δόση την ίδια ημέρα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Όταν εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης της σιταγλιπτίνης σε συνδυασμό με ένα άλλο αντιδιαβητικό φαρμακευτικό προϊόν, πρέπει να ελέγχονται οι συνθήκες για τη χρήση του σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Για ασθενείς με ήπιου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία (ρυθμός σπειραματικής διήθησης [GFR] ≥ 60 έως < 90 ml/min), δεν απαιτείται καμία αναπροσαρμογή της δόσης.

Για ασθενείς με μέτριου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία (GFR ≥ 45 έως < 60 ml/min), δεν απαιτείται καμία αναπροσαρμογή της δοσολογίας.

Για ασθενείς με μέτριου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία (GFR ≥ 30 έως < 45 ml/min), η δόση του Sitagliptin/Zentiva είναι 50 mg άπαξ ημερησίως.

Για ασθενείς με σοβαρού βαθμού νεφρική δυσλειτουργία (GFR ≥ 15 έως < 30 ml/min) ή με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (NNTΣ) (GFR < 15 ml/min), συμπεριλαμβανομένων εκείνων για τους οποίους απαιτείται αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή διύλιση, η δόση του Sitagliptin/Zentiva είναι 25 mg άπαξ ημερησίως. Η αγωγή μπορεί να χορηγηθεί ανεξάρτητα από τον χρονικό προγραμματισμό της αιμοκάθαρσης.

Επειδή γίνεται αναπροσαρμογή της δόσης βάσει της νεφρικής λειτουργίας, συνιστάται να εκτιμάται η νεφρική λειτουργία πριν από την έναρξη της θεραπείας με Sitagliptin/Zentiva και κατόπιν περιοδικά.

Ηπατική δυσλειτουργία

Καμία αναπροσαρμογή της δόσης δεν απαιτείται σε ασθενείς με ήπιου έως μέτριου βαθμού ηπατική δυσλειτουργία. Το Sitagliptin/Zentiva δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού ηπατική δυσλειτουργία και θα πρέπει να επιδειχθεί προσοχή (βλ. παράγραφο 5.2).

Ωστόσο, η σοβαρού βαθμού ηπατική δυσλειτουργία δεν αναμένεται να επηρεάσει τη φαρμακοκινητική της σιταγλιπτίνης, καθώς η σιταγλιπτίνη απεκκρίνεται κυρίως μέσω των νεφρών.

Ηλικιωμένοι

Καμία αναπροσαρμογή της δόσης δεν απαιτείται με βάση την ηλικία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η σιταγλιπτίνη δεν θα πρέπει να χορηγείται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 10 έως 17 ετών λόγω ανεπαρκούς αποτελεσματικότητας. Τα πρόσφατα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις

παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2. Η σιταγλιπτίνη δεν έχει μελετηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 10 ετών.

Τρόπος χορήγησης

Το Sitagliptin/Zentiva μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1 (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Γενικά

Το Sitagliptin/Zentiva δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 ή για τη θεραπεία της διαβητικής κετοξέωσης.

Οξεία παγκρεατίτιδα

Η χρήση αναστολέων της διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης 4 (DPP-4) έχει συσχετισθεί με κίνδυνο ανάπτυξης οξείας παγκρεατίτιδας. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για το χαρακτηριστικό σύμπτωμα της οξείας παγκρεατίτιδας: επιμέμον, σοβαρό κοιλιακό άλγος. Υποχώρηση της παγκρεατίτιδας έχει παρατηρηθεί μετά τη διακοπή της σιταγλιπτίνης (με ή χωρίς υποστηρικτική θεραπεία), αλλά έχουν αναφερθεί πολύ σπάνιες περιπτώσεις νεκρωτικής ή αιμορραγικής παγκρεατίτιδας και/ή θάνατος. Εάν υπάρχει υποψία για παγκρεατίτιδα, το Sitagliptin/Zentiva και άλλα πιθανόν υποπτευόμενα φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να διακοπούν. Εάν η οξεία παγκρεατίτιδα επιβεβαιωθεί, το Sitagliptin/Zentiva δεν πρέπει να αρχίσει ξανά.

Θα πρέπει να δίνεται προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό παγκρεατίτιδας.

Υπογλυκαιμία όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα αντιυπεργλυκαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα

Σε κλινικές μελέτες με τη σιταγλιπτίνη ως μονοθεραπεία και ως μέρος της συνδυασμένης θεραπείας με φαρμακευτικά προϊόντα που δεν είναι γνωστό ότι προκαλούν υπογλυκαιμία (π.χ. μεφορμίνη και/ή ένα PPAR γ αγωνιστή), η συχνότητα των περιπτώσεων υπογλυκαιμίας που αναφέρθηκε με σιταγλιπτίνη ήταν παρόμοια με τη συχνότητα σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Υπογλυκαιμία παρατηρήθηκε όταν η σιταγλιπτίνη χρησιμοποιήθηκε σε συνδυασμό με ινσουλίνη ή με μια σουλφονουρία. Γι' αυτό, για να μειωθεί ο κίνδυνος της υπογλυκαιμίας μπορεί να εξετασθεί το ενδεχόμενο χορήγησης μιας μικρότερης δόσης σουλφονουρίας ή ινσουλίνης (βλ. παράγραφο 4.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η σιταγλιπτίνη απεκκρίνεται από τους νεφρούς. Προκειμένου να επιτευχθούν συγκεντρώσεις της σιταγλιπτίνης στο πλάσμα παρόμοιες με αυτές των ασθενών με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, συνιστώνται μικρότερες δόσεις σε ασθενείς με GFR < 45 ml/min, καθώς επίσης σε ασθενείς με NNTΣ για τους οποίους απαιτείται αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή δύλιση (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Όταν εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης της σιταγλιπτίνης σε συνδυασμό με ένα άλλο αντιδιαβητικό φαρμακευτικό προϊόν, πρέπει να ελέγχονται οι συνθήκες για τη χρήση του σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Έχουν γίνει αναφορές, μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, για σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σιταγλιπτίνη. Αυτές οι αντιδράσεις συμπεριλαμβάνουν αναφυλαξία, αγγειοοίδημα, και αποφολιδωτικές δερματικές αντιδράσεις συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson. Η εμφάνιση αυτών των αντιδράσεων έγινε εντός των πρώτων 3 μηνών μετά την έναρξη της θεραπείας, με ορισμένες αναφορές που εμφανίζονται μετά την πρώτη δόση. Εάν υπάρχει υποψία για αντίδραση υπερευαισθησίας, το Sitagliptin/Zentiva πρέπει να διακοπεί. Άλλες πιθανές αιτίες για το συμβάν πρέπει να εκτιμηθούν, και να ξεκινήσει εναλλακτική θεραπεία για τον διαβήτη.

Πομπολυγώδες πεμφιγοειδές

Έχουν υπάρξει αναφορές πομπολυγώδους πεμφιγοειδούς μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου σε ασθενείς που λάμβαναν αναστολείς της DPP-4, συμπεριλαμβανομένης της σιταγλιπτίνης. Εάν υπάρχει υποψία για πομπολυγώδες πεμφιγοειδές, το Sitagliptin/Zentiva θα πρέπει να διακόπτεται.

Έκδοχα

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη σιταγλιπτίνη

Τα κλινικά στοιχεία που αναφέρονται παρακάτω υποστηρίζουν ότι ο κίνδυνος κλινικά σημαντικών αλληλεπιδράσεων με τη συγχορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων είναι μικρός.

Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι το πρωταρχικό ένζυμο που είναι υπεύθυνο για τον περιορισμένο μεταβολισμό της σιταγλιπτίνης είναι το CYP3A4 με τη συμβολή του CYP2C8. Σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, ο μεταβολισμός, συμπεριλαμβανομένου αυτού μέσω του CYP3A4, παίζει μόνο ένα μικρό ρόλο στην κάθαρση της σιταγλιπτίνης. Ο μεταβολισμός μπορεί να παίζει έναν πιο σημαντικό ρόλο στην αποβολή της σιταγλιπτίνης στο πλαίσιο σοβαρής νεφρικής δυσλειτουργίας ή νεφρικής νόσου τελικού σταδίου (NNTΣ). Γι' αυτόν τον λόγο, είναι δυνατόν ισχυροί CYP3A4 αναστολείς (π.χ. κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, ριτοναβίρη, κλαριθρομυκίνη) να μπορούν να αλλάξουν τη φαρμακοκινητική της σιταγλιπτίνης σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή NNTΣ. Η επίδραση των ισχυρών αναστολέων του CYP3A4 στα πλαίσια της νεφρικής δυσλειτουργίας δεν έχει αξιολογηθεί σε κλινική μελέτη.

Μελέτες μεταφοράς *in vitro* έδειξαν ότι η σιταγλιπτίνη είναι υπόστρωμα της p-γλυκοπρωτεΐνης και του μεταφορέα-3 οργανικού ανιόντος (OAT3). Η μεταφορά της σιταγλιπτίνης μέσω του OAT3 αναστάλη *in vitro* από την προβενεσίδη, μολονότι θεωρείται ότι ο κίνδυνος των κλινικά σημαντικών αλληλεπιδράσεων είναι μικρός. Ταυτόχρονη χορήγηση των OAT3 αναστολέων δεν έχει αξιολογηθεί *in vivo*.

Μετορμίνη: Η συγχορήγηση πολλαπλών δόσεων δύο φορές ημερησίως 1.000 mg μετορμίνης με 50 mg σιταγλιπτίνης δεν τροποποίησε σημαντικά τη φαρμακοκινητική της σιταγλιπτίνης σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2.

Κυκλοσπορίνη: Μια μελέτη διεξήχθη για την εκτίμηση της επίδρασης της κυκλοσπορίνης, ενός ισχυρού αναστολέα της p-γλυκοπρωτεΐνης, στη φαρμακοκινητική της σιταγλιπτίνης. Η συγχορήγηση μιας εφάπαξ από του στόματος δόσης 100 mg σιταγλιπτίνης και μιας εφάπαξ από του στόματος δόσης 600 mg κυκλοσπορίνης αύξησε την AUC και τη C_{max} της σιταγλιπτίνης περίπου κατά 29% και 68% αντίστοιχα. Οι μεταβολές αυτές στη φαρμακοκινητική της σιταγλιπτίνης δεν θεωρήθηκαν ότι είναι κλινικά σημαντικές. Η νεφρική κάθαρση της σιταγλιπτίνης δεν μεταβλήθηκε σημαντικά. Συνεπώς, δεν αναμένονται σημαντικές αλληλεπιδράσεις με άλλους αναστολείς της p-γλυκοπρωτεΐνης.

Επιδράσεις της σιταγλιπτίνης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Διγοξίνη: Η σιταγλιπτίνη είχε μικρή επίδραση στις συγκεντρώσεις της διγοξίνης στο πλάσμα. Μετά από χορήγηση 0,25 mg διγοξίνης ταυτόχρονα με 100 mg σιταγλιπτίνης ημερησίως επί 10 ημέρες, η AUC της διγοξίνης στο πλάσμα αυξήθηκε κατά μέσο όρο κατά 11% και η C_{max} στο πλάσμα κατά μέσο όρο κατά 18%. Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης της διγοξίνης. Ωστόσο, οι ασθενείς σε κίνδυνο τοξικότητας από τη διγοξίνη πρέπει να παρακολουθούνται σχετικά με αυτό όταν η σιταγλιπτίνη και η διγοξίνη χορηγούνται ταυτόχρονα.

Δεδομένα *in vitro* υποστηρίζουν ότι η σιταγλιπτίνη δεν αναστέλλει ούτε επάγει τα ισοένζυμα CYP450. Σε κλινικές μελέτες, η σιταγλιπτίνη δεν τροποποίησε σημαντικά τη φαρμακοκινητική της μετορμίνης, της γλυβουρίδης, της σιμβαστατίνης, της ροσιγλιταζόνης, της βαρφαρίνης ή των από του στόματος αντισυλληπτικών, παρέχοντας *in vivo* τεκμηρίωση για μικρή δυνατότητα πρόκλησης

αλληλεπιδράσεων με υποστρώματα του CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 και τον οργανικό κατιονικό μεταφορέα (OCT). Η σιταγλιπτίνη μπορεί να είναι ένας ήπιος αναστολέας της p-γλυκοπρωτεΐνης *in vivo*.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για τη χρήση της σιταγλιπτίνης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα σε υψηλές δόσεις (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Λόγω της έλλειψης δεδομένων σε ανθρώπους, το Sitagliptin/Zentiva δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Θηλασμός

Είναι άγνωστο αν η σιταγλιπτίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν ότι η σιταγλιπτίνη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Το Sitagliptin/Zentiva δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Γονιμότητα

Δεδομένα από ζώα δεν υποστηρίζουν κάποια επίδραση της θεραπείας με σιταγλιπτίνη στη γονιμότητα αρσενικών και θηλυκών. Δεδομένα για τον άνθρωπο δεν υπάρχουν.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η σιταγλιπτίνη δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, κατά την οδήγηση ή τη χρήση μηχανημάτων, πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη ότι έχουν αναφερθεί ζάλη και υπνηλία.

Επιπλέον, οι ασθενείς πρέπει να είναι σε εγρήγορση σχετικά με τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας όταν το Sitagliptin/Zentiva χορηγείται σε συνδυασμό με μια σουλφονουλουρία ή με ινσουλίνη.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Συνοπτικό προφίλ ασφάλειας

Έχουν αναφερθεί σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων παγκρεατίτιδας και αντιδράσεων υπερευαισθησίας. Έχει αναφερθεί υπογλυκαιμία σε συνδυασμό με σουλφονουλουρία (4,7%-13,8%) και ινσουλίνη (9,6%) (βλέπε παράγραφο 4.4).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Αναφέρονται παρακάτω (Πίνακας 1), ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και συχνότητα οι ανεπιθύμητες ενέργειες. Η συχνότητα εμφάνισης έχει οριστεί ως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$, έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 1. Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που ταυτοποιήθηκαν από τις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες μονοθεραπείας σιταγλιπτίνης και την εμπειρία μετά την κυκλοφορία

| Ανεπιθύμητη ενέργεια | Συχνότητα ανεπιθύμητης ενέργειας |
|--|----------------------------------|
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος | |
| θρομβοπενία | Σπάνια |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος | |
| αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένων των αναφυλακτικών αντιδράσεων* [†] | Μη γνωστή συχνότητα |

| | |
|--|---------------------|
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης | |
| υπογλυκαιμία [†] | Συχνή |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | |
| κεφαλαλγία | Συχνή |
| ζάλη | Όχι συχνή |
| Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου | |
| διάμεση πνευμονική νόσος* | Μη γνωστή συχνότητα |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού | |
| δυσκοιλιότητα | Όχι συχνή |
| έμετος* | Μη γνωστή συχνότητα |
| οξεία παγκρεατίτιδα ^{*,†,‡} | Μη γνωστή συχνότητα |
| θανατηφόρος και μη θανατηφόρος αιμορραγική και νεκρωτική παγκρεατίτιδα ^{*,†} | Μη γνωστή συχνότητα |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | |
| κνησμός* | Όχι συχνή |
| αγγειοοίδημα ^{*,†} | Μη γνωστή συχνότητα |
| εξάνθημα ^{*,†} | Μη γνωστή συχνότητα |
| κνίδωση ^{*,†} | Μη γνωστή συχνότητα |
| δερματική αγγειίτιδα ^{*,†} | Μη γνωστή συχνότητα |
| αποφολιδωτικές δερματικές καταστάσεις συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson ^{*,†} | Μη γνωστή συχνότητα |
| πομφολυγώδες πεμφιγοειδές* | Μη γνωστή συχνότητα |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού | |
| αρθραλγία* | Μη γνωστή συχνότητα |
| μυαλγία* | Μη γνωστή συχνότητα |
| οσφυαλγία* | Μη γνωστή συχνότητα |
| αρθροπάθεια* | Μη γνωστή συχνότητα |
| Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών | |
| επηρεασμένη νεφρική λειτουργία* | Μη γνωστή συχνότητα |
| οξεία νεφρική ανεπάρκεια* | Μη γνωστή συχνότητα |

* Ανεπιθύμητες ενέργειες που ταυτοποιήθηκαν κατά την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία.

[†] Βλ. παράγραφο 4.4.

[‡] Βλ. παρακάτω την *Καρδιαγγειακή Μελέτη Ασφάλειας TECOS*.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Επιπρόσθετα των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με το φάρμακο και αναφέρονται παραπάνω, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν, ανεξαρτήτως αιτιολογικής συσχέτισης με το φάρμακο, και που παρουσιάστηκαν τουλάχιστον στο 5% και πιο συχνά σε ασθενείς που έλαβαν σιταγλιπτίνη, περιλάμβαναν λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος και ρινοφαρυγγίτιδα. Επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν, ανεξαρτήτως αιτιολογικής συσχέτισης με το φάρμακο, και εμφανίστηκαν συχνότερα σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με σιταγλιπτίνη (δεν έφθασαν τα επίπεδα του 5%, αλλά εμφανίστηκαν με συχνότητα > 0,5% μεγαλύτερη με τη σιταγλιπτίνη από ότι με την ομάδα ελέγχου) περιλάμβαναν οστεοαρθρίτιδα και πόνο στα άκρα.

Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν συχνότερα σε μελέτες συνδυαστικής χρήσης της σιταγλιπτίνης με άλλα αντιδιαβητικά φαρμακευτικά προϊόντα, από ό,τι σε μελέτες μονοθεραπείας με σιταγλιπτίνη. Αυτές περιλάμβαναν υπογλυκαιμία (συχνότητα πολύ συχνή με το συνδυασμό σουλφονυλουρίας και μετφορμίνης), γρίπη (συχνή με ινσουλίνη (με ή χωρίς μετφορμίνη)), ναυτία και

έμετο (συχνές με μετφορμίνη), μετεωρισμό (συχνή με μετφορμίνη ή πιογλιταζόνη), δυσκοιλιότητα (συχνή με το συνδυασμό σουλφονυλουρίας και μετφορμίνης), περιφερικό οίδημα (συχνή με πιογλιταζόνη ή το συνδυασμό πιογλιταζόνης και μετφορμίνης), υπνηλία και διάρροια (συχνές με μετφορμίνη) και ξηροστομία (όχι συχνή με ινσουλίνη (με ή χωρίς μετφορμίνη)).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε κλινικές δοκιμές με σιταγλιπτίνη σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 10 έως 17 ετών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, το προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν συγκρίσιμο με αυτό που παρατηρήθηκε στους ενήλικες.

TECOS Καρδιαγγειακή Μελέτη Ασφάλειας

Η μελέτη αξιολόγησης καρδιαγγειακών εκβάσεων με Σιταγλιπτίνη (TECOS) περιελάμβανε 7.332 ασθενείς που έλαβαν σιταγλιπτίνη, 100 mg ημερησίως (ή 50 mg ημερησίως εάν αρχικά eGFR ήταν ≥ 30 και < 50 ml/λεπτό/1,73 m²) και 7.339 ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο στον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας. Και οι δύο θεραπείες προστέθηκαν στη συνήθη αγωγή με στόχο την επίτευξη των τοπικών θεραπευτικών προτύπων γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA_{1c}) και καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου. Η συνολική συχνότητα εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών σε ασθενείς που έλαβαν σιταγλιπτίνη ήταν παρόμοια με αυτή των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Στον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας, μεταξύ των ασθενών που χρησιμοποιούσαν ινσουλίνη και/ή μια σουλφονυλουρία κατά την έναρξη, η συχνότητα εμφάνισης σοβαρής υπογλυκαιμίας ήταν 2,7% στους ασθενείς που έλαβαν σιταγλιπτίνη και 2,5% στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Μεταξύ των ασθενών που δεν έκαναν χρήση ινσουλίνης και/ή μιας σουλφονυλουρίας κατά την έναρξη, η συχνότητα εμφάνισης σοβαρής υπογλυκαιμίας ήταν 1,0% στους ασθενείς που έλαβαν σιταγλιπτίνη και 0,7% στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Η συχνότητα εμφάνισης των επιβεβαιωμένων επεισοδίων παγκρεατίτιδας ήταν 0,3% στους ασθενείς που έλαβαν σιταγλιπτίνη και 0,2% στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς: Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

4.9 Υπερδοσολογία

Κατά τη διάρκεια ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών σε υγιή άτομα, χορηγήθηκαν εφάπαξ δόσεις έως και 800 mg σιταγλιπτίνης. Μικρές αυξήσεις του διορθωμένου διαστήματος QT (QTc), που δεν θεωρήθηκαν κλινικά σχετιζόμενες παρατηρήθηκαν σε μία μελέτη στη δόση των 800 mg σιταγλιπτίνης. Δεν υπάρχει εμπειρία σε κλινικές μελέτες με δόσεις πάνω από 800 mg. Κατά τη φάση Ι μελετών πολλαπλής δόσης δεν παρατηρήθηκαν κλινικές ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη δόση σιταγλιπτίνης σε δόσεις έως 600 mg ημερησίως για διαστήματα έως 10 ημέρες και 400 mg ημερησίως για διαστήματα έως 28 ημέρες.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, είναι λογικό να εφαρμοστούν τα συνήθη υποστηρικτικά μέτρα, όπως π.χ. απομάκρυνση του μη απορροφημένου υλικού από τη γαστρεντερική οδό, εφαρμογή κλινικής παρακολούθησης (συμπεριλαμβανομένης της λήψης ηλεκτροκαρδιογραφήματος) και εφαρμογή υποστηρικτικής θεραπείας, εάν απαιτείται.

Η σιταγλιπτίνη είναι μετρίως διηθήσιμη. Σε κλινικές μελέτες, περίπου 13,5% της δόσης απομακρύνθηκε σε μια συνεδρία αιμοδιύλισης διάρκειας 3 έως 4 ωρών. Εάν κριθεί κλινικά κατάλληλο μπορεί να εξετασθεί το ενδεχόμενο παράτασης της αιμοδιύλισης. Δεν είναι γνωστό αν η σιταγλιπτίνη είναι διηθήσιμη μέσω περιτοναϊκής διύλισης.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τον διαβήτη, αναστολείς της διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης 4 (DPP-4), κωδικός ATC: A10BH01.

Μηχανισμός δράσης

Η σιταγλιπτίνη είναι μέλος μιας κατηγορίας από του στόματος αντιυπεργλυκαιμικών φαρμάκων, που ονομάζονται αναστολείς της διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης 4 (DPP-4). Η βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου που παρατηρείται με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να επιτυγχάνεται μέσω της αύξησης των επιπέδων των ενεργών ινκρετινικών ορμονών. Οι ινκρετίνες, συμπεριλαμβανομένων του παρόμοιου με τη γλυκαγόνη πεπτιδίου-1 (GLP-1) και του εξαρτώμενου από τη γλυκόζη ινσουλινοτρόπου πολυπεπτιδίου (GIP), απελευθερώνονται από το έντερο κατά τη διάρκεια της ημέρας και τα επίπεδά τους αυξάνονται ως απάντηση σε ένα γεύμα. Οι ινκρετίνες είναι μέρος ενός ενδογενούς συστήματος που εμπλέκεται στη φυσιολογική ρύθμιση της ομοιόστασης της γλυκόζης. Όταν οι συγκεντρώσεις της γλυκόζης στο αίμα είναι φυσιολογικές ή αυξημένες, τα GLP-1 και GIP αυξάνουν τη σύνθεση και την απελευθέρωση της ινσουλίνης από τα βήτα κύτταρα του παγκρέατος μέσω ενδοκυττάρων οδών σηματοδότησης, στις οποίες εμπλέκεται το κυκλικό AMP. Η θεραπεία με GLP-1 ή με αναστολείς της DPP-4 σε πρότυπα ζώων με διαβήτη τύπου 2 έδειξε να βελτιώνει την απόκριση των βήτα κυττάρων στη γλυκόζη και να διεγείρει τη βιοσύνθεση και απελευθέρωση της ινσουλίνης. Με τα υψηλότερα επίπεδα ινσουλίνης ενισχύεται η πρόσληψη της γλυκόζης από τους ιστούς. Επιπρόσθετα, το GLP-1 μειώνει την έκκριση της γλυκαγόνης από τα άλφα κύτταρα του παγκρέατος. Οι μειωμένες συγκεντρώσεις γλυκαγόνης μαζί με τα αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης οδηγούν σε μειωμένη ηπατική παραγωγή γλυκόζης, που έχει ως αποτέλεσμα μείωση των επιπέδων γλυκόζης του αίματος. Οι επιδράσεις του GLP-1 και του GIP είναι εξαρτώμενες από τη γλυκόζη έτσι ώστε όταν τα επίπεδα της γλυκόζης είναι χαμηλά, δεν παρατηρείται διέγερση προς απελευθέρωση ινσουλίνης ούτε καταστολή της έκκρισης της γλυκαγόνης μέσω του GLP-1. Και για τα δύο, GLP-1 και GIP, η διέγερση προς απελευθέρωση ινσουλίνης αυξάνεται μόλις τα επίπεδα της γλυκόζης ανέρχονται πάνω από τις φυσιολογικές συγκεντρώσεις. Επιπλέον, το GLP-1 δεν επιδεινώνει τη φυσιολογική απόκριση της γλυκαγόνης σε υπογλυκαιμία. Η δραστηριότητα των GLP-1 και GIP περιορίζεται από τη δράση του ενζύμου DPP-4, το οποίο υδρολύει ταχέως τις ινκρετίνες παράγοντας αδρανή προϊόντα. Η σιταγλιπτίνη προλαμβάνει την υδρόλυση των ινκρετινών από το DPP-4, αυξάνοντας έτσι τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα των δραστικών μορφών των GLP-1 και GIP. Αυξάνοντας τα επίπεδα των ενεργών ινκρετινών, η σιταγλιπτίνη αυξάνει την απελευθέρωση της ινσουλίνης και μειώνει τα επίπεδα της γλυκαγόνης με ένα γλυκοζοεξαρτώμενο τρόπο. Σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 με υπεργλυκαιμία, οι αλλαγές αυτές στα επίπεδα ινσουλίνης και γλυκαγόνης οδηγούν σε μειωμένες συγκεντρώσεις της αιμοσφαιρίνης A_{1c} (HbA_{1c}), της γλυκόζης νηστείας, καθώς και της μεταγευματικής γλυκόζης. Ο γλυκοζοεξαρτώμενος μηχανισμός δράσης της σιταγλιπτίνης είναι διαφορετικός από τον μηχανισμό της σουλφονουριίας που αυξάνει την έκκριση της ινσουλίνης ακόμη και όταν τα επίπεδα της γλυκόζης είναι χαμηλά και μπορεί να οδηγήσει σε υπογλυκαιμία σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και σε φυσιολογικά άτομα. Η σιταγλιπτίνη είναι ένας ισχυρός και υψηλά εκλεκτικός αναστολέας του ενζύμου DPP-4 και δεν αναστέλλει τα στενά σχετιζόμενα ένζυμα DPP-8 ή DPP-9, σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις.

Σε μια μελέτη δύο ημερών σε υγιή άτομα, η σιταγλιπτίνη ως μονοθεραπεία αύξησε τις συγκεντρώσεις του ενεργού GLP-1, ενώ η μετορμίνη ως μονοθεραπεία αύξησε τις συγκεντρώσεις του ενεργού και ολικού GLP-1 σε παρόμοια ποσοστά.

Η συγχρόνηση της σιταγλιπτίνης και μετορμίνης είχε αθροιστική επίδραση στις συγκεντρώσεις του ενεργού GLP-1. Η σιταγλιπτίνη αλλά όχι η μετορμίνη, αύξησε τις συγκεντρώσεις του ενεργού GIP.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Γενικά, η σιταγλιπτίνη βελτίωσε τον γλυκαιμικό έλεγχο όταν χορηγήθηκε ως μονοθεραπεία ή θεραπεία συνδυασμού σε ενήλικες ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 (βλ. Πίνακα 2).

Διεξήχθησαν δύο μελέτες για να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της σιταγλιπτίνης ως μονοθεραπεία. Η θεραπεία με σιταγλιπτίνη, στα 100 mg μία φορά ημερησίως ως μονοθεραπεία, επέφερε σημαντικές βελτιώσεις στην HbA_{1c} στη γλυκόζη πλάσματος νηστείας (FPG) και στη γλυκόζη 2 ώρες μετά από γεύμα (PPG 2 ωρών), σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε δύο μελέτες, μία

διάρκειας 18 εβδομάδων και μία διάρκειας 24 εβδομάδων. Παρατηρήθηκε βελτίωση των υποκατάστατων δεικτών (surrogate markers) για τη λειτουργία των β κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων του HOMA-β (Homeostasis Model Assessment-β), του λόγου προΐνσουλίνης προς ινσουλίνη, και των μετρήσεων για την ανταπόκριση των βήτα κυττάρων μέσω της δοκιμασίας ανοχής σε κανονική διατροφή με συχνές δειγματοληψίες. Η συχνότητα εμφάνισης υπογλυκαιμίας που παρατηρήθηκε στους ασθενείς που ελάμβαναν σιταγλιπτίνη ήταν παρόμοια με αυτή του εικονικού φαρμάκου.

Το σωματικό βάρος δεν αυξήθηκε από την αρχική τιμή με τη θεραπεία με σιταγλιπτίνη σε καμία από τις μελέτες, σε σύγκριση με μια μικρή μείωση στους ασθενείς που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο.

Η σιταγλιπτίνη 100 mg μία φορά ημερησίως παρείχε σημαντική βελτίωση των γλυκαιμικών παραμέτρων σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε δύο μελέτες 24 εβδομάδων για τη σιταγλιπτίνη ως θεραπεία προσθήκης, μία σε συνδυασμό με μετφορμίνη και μία σε συνδυασμό με πιογλιταζόνη. Οι αλλαγές του σωματικού βάρους από την αρχική τιμή ήταν παρόμοιες για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σιταγλιπτίνη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Σ' αυτές τις μελέτες υπήρξε μια παρόμοια συχνότητα εμφάνισης υπογλυκαιμίας που αναφέρθηκε για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σιταγλιπτίνη ή εικονικό φάρμακο.

Μια μελέτη διάρκειας 24 εβδομάδων, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, σχεδιάστηκε για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας της σιταγλιπτίνης (100 mg μία φορά ημερησίως) που προστέθηκε σε γλιμεπιρίδη μόνο ή γλιμεπιρίδη σε συνδυασμό με μετφορμίνη. Η προσθήκη της σιταγλιπτίνης είτε στη γλιμεπιρίδη μόνο είτε στη γλιμεπιρίδη και μετφορμίνη επέφερε σημαντικές βελτιώσεις σε γλυκαιμικούς παράγοντες. Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σιταγλιπτίνη είχαν παρουσιάσει μέτρια αύξηση σωματικού βάρους σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Μια μελέτη διάρκειας 26 εβδομάδων, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, σχεδιάστηκε προκειμένου να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της σιταγλιπτίνης (100 mg μία φορά ημερησίως) που προστέθηκε στο συνδυασμό πιογλιταζόνης και μετφορμίνης. Η προσθήκη της σιταγλιπτίνης στην πιογλιταζόνη και μετφορμίνη παρείχε σημαντικές βελτιώσεις των γλυκαιμικών παραμέτρων. Η μεταβολή του σωματικού βάρους από την αρχική τιμή ήταν παρόμοια για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σιταγλιπτίνη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Η επίπτωση της υπογλυκαιμίας ήταν επίσης παρόμοια σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σιταγλιπτίνη ή εικονικό φάρμακο.

Μια μελέτη διάρκειας 24 εβδομάδων, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, σχεδιάστηκε προκειμένου να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της σιταγλιπτίνης (100 mg μία φορά ημερησίως) που προστέθηκε στην ινσουλίνη (σε μια σταθερή δοσολογία για τουλάχιστον 10 εβδομάδες) με ή χωρίς μετφορμίνη (τουλάχιστον 1.500 mg). Σε ασθενείς που έλαβαν προαναμεμιγμένη ινσουλίνη, η μέση ημερήσια δοσολογία ήταν 70,9 U/ημερησίως. Σε ασθενείς που έλαβαν μη προαναμεμιγμένη (ενδιάμεσης/μακράς δράσης) ινσουλίνη, η μέση ημερήσια δοσολογία ήταν 44,3 U/ημερησίως. Η προσθήκη της σιταγλιπτίνης στην ινσουλίνη παρείχε σημαντικές βελτιώσεις στις γλυκαιμικές παραμέτρους.

Δεν υπήρξε καμία σημαντική αλλαγή από την αρχική τιμή σχετικά με το σωματικό βάρος σε καμία από τις δύο ομάδες.

Σε μια παραγοντικού σχεδιασμού μελέτη αρχικής θεραπείας 24 εβδομάδων, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, η σιταγλιπτίνη 50 mg δύο φορές ημερησίως σε συνδυασμό με μετφορμίνη (500 mg ή 1.000 mg δύο φορές ημερησίως) παρείχε σημαντικές βελτιώσεις του γλυκαιμικού ελέγχου σε σύγκριση με κάθε μία από τις μονοθεραπείες. Η μείωση του σωματικού βάρους με τον συνδυασμό σιταγλιπτίνης και μετφορμίνης ήταν παρόμοια με αυτή που παρατηρήθηκε με μετφορμίνη μόνο ή εικονικό φάρμακο. Δεν υπήρξε καμία αλλαγή από την αρχική τιμή για τους ασθενείς σε θεραπεία μόνο με σιταγλιπτίνη. Η συχνότητα εμφάνισης υπογλυκαιμίας ήταν παρόμοια μεταξύ των ομάδων θεραπείας.

Πίνακας 2: HbA_{1c} αποτελέσματα μελετών ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μονοθεραπείας και συνδυασμένης θεραπείας*

| Μελέτη | Μέση αρχική τιμή HbA _{1c} (%) | Μέση μεταβολή από την αρχική τιμή HbA _{1c} (%) [†] | Μέση μεταβολή της HbA _{1c} , διορθωμένη ως προς το εικονικό φάρμακο HbA _{1c} (%) [†] (95% CI) |
|--|--|--|--|
| Μελέτες μονοθεραπείας | | | |
| Σιταγλιπτίνη 100 mg μία φορά ημερησίως [§] (N=193) | 8,0 | -0,5 | -0,6 [‡] (-0,8, -0,4) |
| Σιταγλιπτίνη 100 mg μία φορά ημερησίως (N=229) | 8,0 | -0,6 | -0,8 [‡] (-1,0, -0,6) |
| Μελέτες συνδυασμένης θεραπείας | | | |
| Σιταγλιπτίνη 100 mg μία φορά ημερησίως προστέθηκε στη συνεχιζόμενη θεραπεία με μετφορμίνη (N=453) | 8,0 | -0,7 | -0,7 [‡] (-0,8, -0,5) |
| Σιταγλιπτίνη 100 mg μία φορά ημερησίως προστέθηκε στη συνεχιζόμενη θεραπεία με πιογλιταζόνη (N=163) | 8,1 | -0,9 | -0,7 [‡] (-0,9, -0,5) |
| Σιταγλιπτίνη 100 mg μία φορά ημερησίως προστέθηκε στη συνεχιζόμενη θεραπεία με γλιμεπιρίδη (N=102) | 8,4 | -0,3 | -0,6 [‡] (-0,8, -0,3) |
| Σιταγλιπτίνη 100 mg μία φορά ημερησίως προστέθηκε στη συνεχιζόμενη θεραπεία με γλιμεπιρίδη+μετφορμίνη (N=115) | 8,3 | -0,6 | -0,9 [‡] (-1,1, -0,7) |
| Σιταγλιπτίνη 100 mg μία φορά ημερησίως προστέθηκε στην συνεχιζόμενη θεραπεία με πιογλιταζόνη+μετφορμίνη [#] (N=152) | 8,8 | -1,2 | -0,7 [‡] (-1,0, -0,5) |
| Αρχική θεραπεία (δύο φορές ημερησίως) Σιταγλιπτίνη 50 mg + μετφορμίνη 500 mg (N=183) | 8,8 | -1,4 | -1,6 [‡] (-1,8, -1,3) |

| | | | |
|---|-----|------|------------------------------------|
| Αρχική θεραπεία (δύο φορές ημερησίως) Σιταγλιπτίνη 50 mg + μετφορμίνη 1.000 mg (N=178) | 8,8 | -1,9 | -2,1 [‡] (-2,3, -1,8) |
| Σιταγλιπτίνη 100 mg μία φορά ημερησίως προστέθηκε σε συνεχιζόμενη θεραπεία με ινσουλίνη (+/- μετφορμίνη) (N=305) | 8,7 | -0,6 | -0,6 ^{‡¶} (-0,7, -0,4) |

* Πληθυσμός όλοι οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία (ανάλυση πρόθεσης για θεραπεία).

† Μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων προσαρμοσμένη για την προηγούμενη αντιυπεργλυκαιμική θεραπεία και την αρχική τιμή.

‡ p<0,001 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ή εικονικό φάρμακο + συνδυασμός θεραπειάς.

§ HbA_{1c} (%) την εβδομάδα 18.

^{||}HbA_{1c} (%) την εβδομάδα 24.

HbA_{1c} (%) την εβδομάδα 26.

¶ Μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων προσαρμοσμένη για τη χρήση μετφορμίνης κατά την Επίσκεψη 1 (ναι/όχι), ινσουλίνης κατά την Επίσκεψη 1 (προαναμεμιγμένη έναντι μη προαναμεμιγμένης [ενδιάμεσης ή μακράς δράσης]) και για τις αρχικές τιμές. Οι αλληλεπιδράσεις ανά ομάδα θεραπείας (χρήση μετφορμίνης και ινσουλίνης) δεν ήταν σημαντικές (p>0,10).

Μια μελέτη 24 εβδομάδων, ελεγχόμενη με ενεργό παράγοντα (μετφορμίνη), σχεδιάστηκε για να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της σιταγλιπτίνης 100 mg μία φορά ημερησίως (N=528), σε σύγκριση με μετφορμίνη (N=522), σε ασθενείς με ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο με διαίτα και άσκηση και οι οποίοι δεν έλαβαν αντιυπεργλυκαιμική θεραπεία (χωρίς θεραπεία τουλάχιστον για 4 μήνες). Η μέση δοσολογία της μετφορμίνης ήταν περίπου 1.900 mg ημερησίως. Η μείωση της HbA_{1c} από τις μέσες αρχικές τιμές του 7,2 % ήταν -0,43 % για την σιταγλιπτίνη και -0,57 % για την μετφορμίνη (Ανάλυση κατά το Πρωτόκολλο). Η συνολική συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών του γαστρεντερικού που θεωρήθηκαν ως σχετιζόμενες με το φάρμακο, σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σιταγλιπτίνη ήταν 2,7 % σε σύγκριση με 12,6 % σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με μετφορμίνη. Η συχνότητα εμφάνισης της υπογλυκαιμίας δεν ήταν σημαντικά διαφορετική μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας (σιταγλιπτίνη, 1,3%, μετφορμίνη, 1,9 %). Το βάρος του σώματος μειώθηκε από την αρχική τιμή και στις δύο ομάδες (σιταγλιπτίνη, -0,6 kg, μετφορμίνη -1,9 kg).

Σε μια μελέτη σύγκρισης της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας μετά από προσθήκη σιταγλιπτίνης 100 mg μία φορά ημερησίως ή γλιπιζίδης (μια σουλφονουλουρία) σε ασθενείς με ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο μετά από μονοθεραπεία με μετφορμίνη, η σιταγλιπτίνη ήταν παρόμοια της γλιπιζίδης όσον αφορά στη μείωση της HbA_{1c}. Η μέση δοσολογία γλιπιζίδης που χρησιμοποιήθηκε στην ομάδα σύγκρισης ήταν 10 mg ημερησίως, ενώ σε περίπου 40% των ασθενών απαιτήθηκε δόση γλιπιζίδης ≤ 5 mg ημερησίως καθόλη τη διάρκεια της μελέτης. Ωστόσο, περισσότεροι ασθενείς στην ομάδα με σιταγλιπτίνη διέκοψαν τη θεραπεία λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας από ό,τι στην ομάδα με γλιπιζίδη. Ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σιταγλιπτίνη παρουσίασαν σημαντική μέση μείωση από την αρχική τιμή στο σωματικό βάρος σε σύγκριση με μία σημαντική αύξηση βάρους σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε γλιπιζίδη (-1,5 έναντι +1,1 kg). Σ' αυτή τη μελέτη, ο λόγος προΐνσουλίνης προς ινσουλίνη, δείκτης της αποτελεσματικότητας της σύνθεσης και απελευθέρωσης της ινσουλίνης, βελτιώθηκε με σιταγλιπτίνη και επιδεινώθηκε με την θεραπεία με γλιπιζίδη. Η συχνότητα εμφάνισης υπογλυκαιμίας στην ομάδα της σιταγλιπτίνης (4,9 %) ήταν σημαντικά χαμηλότερη από αυτήν της ομάδας της γλιπιζίδης (32,0 %).

Μια μελέτη 24 εβδομάδων ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο που περιέλαβε 660 ασθενείς, σχεδιάστηκε για να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της σιταγλιπτίνης (100 mg μία φορά ημερησίως) όσον αφορά στη μεταβολή της δόσης ινσουλίνης, η οποία προστέθηκε στην ινσουλίνη glargine με ή χωρίς μετφορμίνη (τουλάχιστον 1.500 mg) κατά τη φάση της εντατικοποίησης της θεραπείας ινσουλίνης. Η τιμή της HbA_{1c} κατά την έναρξη ήταν 8,74% και η δόση της ινσουλίνης κατά την έναρξη ήταν 37 IU/ημέρα. Οι ασθενείς

καθοδηγήθηκαν να τιτλοποιήσουν τη δόση της ινσουλίνης glargine με βάση τις τιμές γλυκόζης νηστείας από μετρήσεις με τρύπημα του δακτύλου. Κατά την Εβδομάδα 24, η αύξηση στην ημερήσια δόση ινσουλίνης ήταν 19 IU/ημέρα σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σιταγλιπτίνη και 24 IU/ημέρα σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Η μείωση της HbA_{1c} σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σιταγλιπτίνη και ινσουλίνη (με ή χωρίς μετφορμίνη) ήταν -1,31 % συγκριτικά με -0,87 % σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο και ινσουλίνη (με ή χωρίς μετφορμίνη), μία διαφορά κατά -0,45 % [95% CI: -0,60, -0,29]. Η συχνότητα εμφάνισης υπογλυκαιμίας ήταν 25,2 % σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σιταγλιπτίνη και ινσουλίνη (με ή χωρίς μετφορμίνη) και 36,8 % σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο και ινσουλίνη (με ή χωρίς μετφορμίνη). Η διαφορά οφειλόταν κυρίως σε ένα υψηλότερο ποσοστό ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου οι οποίοι παρουσίασαν 3 ή περισσότερα επεισόδια υπογλυκαιμίας (9,4 έναντι 19,1 %). Δεν υπήρξε καμία διαφορά στη συχνότητα εμφάνισης σοβαρής υπογλυκαιμίας.

Μια μελέτη σύγκρισης σιταγλιπτίνης 25 ή 50 mg μία φορά ημερησίως με γλιπιζίδη 2,5 έως 20 mg/ημερησίως διεξήχθη σε ασθενείς με μέτριου έως σοβαρού βαθμού νεφρική δυσλειτουργία. Αυτή η μελέτη συμπεριέλαβε 423 ασθενείς με χρόνια νεφρική δυσλειτουργία (υπολογισθείς ρυθμός σπειραματικής διήθησης < 50 ml/min). Μετά από 54 εβδομάδες, η μέση μείωση από την αρχική τιμή της HbA_{1c} ήταν -0,76 % με σιταγλιπτίνη και -0,64 % με γλιπιζίδη (Ανάλυση κατά το Πρωτόκολλο). Σ' αυτήν τη μελέτη, το προφίλ της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας της σιταγλιπτίνης σε 25 ή 50 mg μία φορά ημερησίως ήταν γενικά παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε σε άλλες μελέτες μονοθεραπείας σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η συχνότητα εμφάνισης της υπογλυκαιμίας στην ομάδα της σιταγλιπτίνης (6,2 %) ήταν σημαντικά μικρότερη από ό,τι στην ομάδα της γλιπιζίδης (17,0 %). Υπήρξε επίσης μια σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων σχετικά με τη μεταβολή του σωματικού βάρους από την αρχική τιμή (σιταγλιπτίνη -0,6 kg, γλιπιζίδη +1,2 kg).

Μια άλλη μελέτη σύγκρισης σιταγλιπτίνης 25 mg μία φορά ημερησίως με γλιπιζίδη 2,5 έως 20 mg/ημερησίως διεξήχθη σε 129 ασθενείς με NNTΣ οι οποίοι υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση. Μετά από 54 εβδομάδες, η μέση μείωση από την αρχική τιμή της HbA_{1c} ήταν -0,72 % με σιταγλιπτίνη και -0,87 % με γλιπιζίδη. Σ' αυτήν τη μελέτη, το προφίλ της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της σιταγλιπτίνης 25 mg μία φορά ημερησίως ήταν γενικά παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε σε άλλες μελέτες μονοθεραπείας σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η συχνότητα εμφάνισης της υπογλυκαιμίας δεν ήταν σημαντικά διαφορετική μεταξύ των ομάδων θεραπείας (σιταγλιπτίνη, 6,3 %, γλιπιζίδη, 10,8 %).

Σε μια άλλη μελέτη που συμπεριέλαβε 91 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και χρόνια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 50 ml/min), η ασφάλεια και ανοχή της θεραπείας με σιταγλιπτίνη 25 ή 50 mg μία φορά ημερησίως ήταν γενικά παρόμοια με αυτή του εικονικού φαρμάκου. Επιπλέον, μετά από 12 εβδομάδες, οι μέσες μειώσεις της HbA_{1c} (σιταγλιπτίνη -0,59 % , εικονικό φάρμακο -0,18 %) και FPG (σιταγλιπτίνη -25,5 mg/dl, εικονικό φάρμακο -3,0 mg/dl) ήταν γενικά παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν σε άλλες μελέτες μονοθεραπείας σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Η TECOS ήταν μια τυχαιοποιημένη μελέτη σε 14.671 ασθενείς στον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας με HbA_{1c} ≥ 6,5 έως 8,0 % και με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο, που έλαβαν σιταγλιπτίνη (7.332) 100 mg ημερησίως (ή 50 mg ημερησίως εάν αρχικά eGFR ήταν ≥ 30 και < 50 ml/λεπτό/1,73 m²) ή εικονικό φάρμακο (7.339), τα οποία προστέθηκαν στη συνήθη αγωγή με στόχο την επίτευξη των τοπικών θεραπευτικών προτύπων γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA_{1c}) και τους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου. Ασθενείς με eGFR < 30 ml/λεπτό/1,73 m² δεν εντάχθηκαν στη μελέτη. Ο πληθυσμός της μελέτης περιελάμβανε 2.004 ασθενείς ≥ 75 ετών και 3.324 ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (eGFR < 60 ml/λεπτό/1,73 m²).

Κατά τη διάρκεια της μελέτης, η συνολική εκτιμώμενη μέση (SD) διαφορά στην HbA_{1c} μεταξύ της ομάδας της σιταγλιπτίνης και του εικονικού φαρμάκου ήταν 0,29 % (0,01), 95% CI (-0,32, -0,27), p < 0,001. Το πρωτεύον καρδιαγγειακό καταληκτικό σημείο ήταν σύνθεση της πρώτης εμφάνισης

θανάτου από καρδιαγγειακή νόσο, μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου, μη θανατηφόρου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή νοσηλείας για ασταθή στηθάγχη. Τα δευτερεύοντα καρδιαγγειακά καταληκτικά σημεία περιλάμβαναν την πρώτη εμφάνιση θανάτου από καρδιαγγειακή νόσο, μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου ή μη θανατηφόρου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, την πρώτη εμφάνιση των μεμονωμένων συνιστωσών του πρωτεύοντος σύνθετου καταληκτικού σημείου, τη θνησιμότητα από οποιοδήποτε αίτιο και τις εισαγωγές σε νοσοκομείο για συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια.

Έπειτα από μια διάμεση παρακολούθηση 3 ετών, η σιταγλιπτίνη, όταν προστέθηκε στη συνήθη θεραπεία, δεν αύξησε τον κίνδυνο μείζονων καρδιαγγειακών ανεπιθύμητων ενεργειών ή τον κίνδυνο νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια, σε σύγκριση με τη συνήθη θεραπεία χωρίς τη σιταγλιπτίνη, σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (Πίνακας 3).

Πίνακας 3. Συχνότητες Σύνθετων Καρδιαγγειακών Αποτελεσμάτων και Βασικών Δευτερευόντων Αποτελεσμάτων

| | Σιταγλιπτίνη 100 mg | | Εικονικό φάρμακο | | Αναλογία Κινδύνου (HR) (95% CI) | Τιμή p [†] |
|---|---------------------|---|------------------|---|---------------------------------|---------------------|
| | N (%) | Συχνότητα εμφάνισης ανά 100 ασθενείς - έτη* | N (%) | Συχνότητα εμφάνισης ανά 100 ασθενείς - έτη* | | |
| Ανάλυση στον Πληθυσμό με Πρόθεση Θεραπείας | | | | | | |
| Αριθμός ασθενών | 7.332 | | 7.339 | | | |
| Πρωτεύον σύνθετο καταληκτικό σημείο (Θάνατος από καρδιαγγειακή νόσο, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή νοσηλεία για ασταθή στηθάγχη) | 839 (11,4) | 4,1 | 851 (11,6) | 4,2 | 0,98 (0,89–1,08) | <0,001 |
| Δευτερεύον σύνθετο καταληκτικό σημείο (Θάνατος από καρδιαγγειακή νόσο, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου ή μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) | 745 (10,2) | 3,6 | 746 (10,2) | 3,6 | 0,99 (0,89–1,10) | <0,001 |
| Δευτερεύον Αποτέλεσμα | | | | | | |
| Θάνατος από καρδιαγγειακή νόσο | 380 (5,2) | 1,7 | 366 (5,0) | 1,7 | 1,03 (0,89–1,19) | 0,711 |
| Όλα τα εμφράγματα του μυοκαρδίου (θανατηφόρα και μη) | 300 (4,1) | 1,4 | 316 (4,3) | 1,5 | 0,95 (0,81–1,11) | 0,487 |
| Όλα τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (θανατηφόρα και μη) | 178 (2,4) | 0,8 | 183 (2,5) | 0,9 | 0,97 (0,79–1,19) | 0,760 |
| Νοσηλεία για ασταθή στηθάγχη | 116 (1,6) | 0,5 | 129 (1,8) | 0,6 | 0,90 (0,70–1,16) | 0,419 |
| Θάνατος από οποιοδήποτε αίτιο | 547 (7,5) | 2,5 | 537 (7,3) | 2,5 | 1,01 (0,90–1,14) | 0,875 |
| Νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια [‡] | 228 (3,1) | 1,1 | 229 (3,1) | 1,1 | 1,00 (0,83–1,20) | 0,983 |

* Η συχνότητα εμφάνισης ανά 100 ασθενείς-έτη υπολογίζεται ως $100 \times$ (συνολικός αριθμός ασθενών με ≥ 1 συμβάντα κατά τη διάρκεια της επιλέξιμης περιόδου έκθεσης ανά συνολικό αριθμό ασθενών-ετών της παρακολούθησης).

[†] Με βάση στρωματοποιημένο μοντέλο Cox ανά περιοχή. Για τα σύνθετα καταληκτικά σημεία, οι τιμές p αντιστοιχούν σε μια δοκιμασία μη κατωτερότητας που έχει στόχο να αποδείξει ότι η αναλογία κινδύνου είναι μικρότερη από 1,3. Για όλα τα άλλα καταληκτικά σημεία, οι τιμές p αντιστοιχούν σε μια δοκιμασία των διαφορών στις αναλογίες κινδύνου.

[‡] Η ανάλυση της νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια προσαρμόστηκε με βάση το ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας κατά την έναρξη.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Διεξήχθη μια διπλά τυφλή μελέτη διάρκειας 54 εβδομάδων ώστε να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της σιταγλιπτίνης 100 mg μία φορά την ημέρα σε παιδιατρικούς ασθενείς (10 έως 17 ετών) με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 οι οποίοι δεν ήταν υπό αντυπεργλυκαιμική θεραπεία για τουλάχιστον 12 εβδομάδες (με HbA_{1c} 6,5 % έως 10 %) ή ήταν υπό σταθερή δόση ινσουλίνης για τουλάχιστον 12 εβδομάδες (με HbA_{1c} 7 % έως 10 %). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε σιταγλιπτίνη 100 mg μία φορά την ημέρα ή σε εικονικό φάρμακο για 20 εβδομάδες.

Η μέση αρχική τιμή HbA_{1c} ήταν 7,5 %. Η θεραπεία με σιταγλιπτίνη 100 mg δεν παρείχε σημαντική βελτίωση στην HbA_{1c} στις 20 εβδομάδες. Η μείωση της HbA_{1c} σε ασθενείς που έλαβαν σιταγλιπτίνη (N=95) ήταν 0,0 % σε σύγκριση με 0,2 % σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (N=95), μια διαφορά -0,2 % (95% CI: -0,7, 0,3). Βλέπε παράγραφο 4.2.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Κατόπιν χορήγησης από το στόμα μιας δόσης 100 mg σε υγιή άτομα, η σιταγλιπτίνη απορροφήθηκε ταχέως, με μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (μέση T_{max}) που παρουσιάστηκαν 1 έως 4 ώρες μετά την δόση. Η μέση AUC της σιταγλιπτίνης στο πλάσμα ήταν 8,52 μM•hr, και η C_{max} ήταν 950 nM. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της σιταγλιπτίνης είναι περίπου 87 %. Εφόσον η συγχορήγηση της σιταγλιπτίνης με γεύμα υψηλών λιπαρών δεν είχε επίδραση στην φαρμακοκινητική, το Sitagliptin/Zentiva μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς τροφή.

Οι συγκεντρώσεις AUC της σιταγλιπτίνης στο πλάσμα αυξήθηκαν κατά δόσοεξαρτώμενο τρόπο. Δοσοεξαρτώμενη αναλογία δεν τεκμηριώθηκε για C_{max} και C_{24hr} (η C_{max} αυξήθηκε περισσότερο από ό,τι κατά τον δόσοεξαρτώμενο τρόπο και η C_{24hr} αυξήθηκε κατά λιγότερο από ό,τι κατά τον δόσοεξαρτώμενο τρόπο).

Κατανομή

Ο μέσος όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση μετά από χορήγηση ενδοφλέβιας εφάπαξ δόσης 100 mg σιταγλιπτίνης σε υγιή άτομα, είναι περίπου 198 λίτρα. Το κλάσμα της σιταγλιπτίνης που συνδέεται ανάστροφα με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι χαμηλό (38 %).

Βιομετασχηματισμός

Η σιταγλιπτίνη αποβάλλεται πρωταρχικά αμετάβλητη στα ούρα, και ο μεταβολισμός αποτελεί μια δευτερεύουσα οδό. Περίπου το 79 % της σιταγλιπτίνης απεκκρίνεται αμετάβλητη στα ούρα.

Μετά από δόση [¹⁴C]σιταγλιπτίνης από το στόμα, περίπου 16 % της ραδιενέργειας απεκκρίθηκε ως μεταβολίτες της σιταγλιπτίνης. Ανιχνεύθηκαν ίχνη έξι μεταβολιτών που δεν αναμένονται να ενισχύσουν την ανασταλτική δράση της σιταγλιπτίνης επί της DPP-4. *In vitro* μελέτες έδειξαν ότι το πρωταρχικό ένζυμο που ευθύνεται για τον περιορισμένο μεταβολισμό της σιταγλιπτίνης ήταν το CYP3A4, με συμβολή του CYP2C8.

Στοιχεία *in vitro* έδειξαν ότι η σιταγλιπτίνη δεν είναι αναστολέας των ισοενζύμων του CYP, CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 ή 2B6, και δεν είναι επαγωγέας των CYP3A4 και CYP1A2.

Αποβολή

Μετά από χορήγηση δόσης [¹⁴C]σιταγλιπτίνης από το στόμα σε υγιή άτομα, περίπου το 100 % της χορηγούμενης ραδιενέργειας απομακρύνθηκε στα κόπρανα (13 %) ή στα ούρα (87 %) εντός μιας εβδομάδας από τη χορήγηση. Ο φαινόμενος τελικός χρόνος ημίσειας ζωής t_{1/2} μετά από δόση σιταγλιπτίνης από το στόμα 100 mg ήταν περίπου 12,4 ώρες. Η σιταγλιπτίνη συσσωρεύεται μόνο ελάχιστα με τις πολλαπλές δόσεις. Η νεφρική κάθαρση ήταν περίπου 350 ml/min.

Η αποβολή της σιταγλιπτίνης γίνεται πρωταρχικά μέσω νεφρικής απέκκρισης και περιλαμβάνει ενεργή σωληναριακή έκκριση. Η σιταγλιπτίνη είναι υπόστρωμα για τον μεταφορέα 3 ανθρώπινων οργανικών ανιόντων (hOAT-3), που μπορεί να εμπλέκεται στη νεφρική απέκκριση της σιταγλιπτίνης.

Η κλινική συσχέτιση του hOAT-3 στη μεταφορά της σιταγλιπτίνης δεν έχει τεκμηριωθεί. Η σιταγλιπτίνη είναι επίσης υπόστρωμα της p-γλυκοπρωτεΐνης, η οποία μπορεί επίσης να εμπλέκεται διευκολύνοντας τη νεφρική απέκκριση της σιταγλιπτίνης. Ωστόσο, η κυκλοσπορίνη, ένας αναστολέας της p-γλυκοπρωτεΐνης, δεν μείωσε τη νεφρική κάθαρση της σιταγλιπτίνης. Η σιταγλιπτίνη δεν είναι υπόστρωμα του OCT2 ή του OAT1 ή των μεταφορέων PEPT1/2. *In vitro*, η σιταγλιπτίνη δεν ανέστειλε το OAT3 (IC50=160 μM) ή τη μεταφορά μέσω p-γλυκοπρωτεΐνης (έως 250 μM) σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις του πλάσματος. Σε μια κλινική μελέτη η σιταγλιπτίνη είχε μικρή επίδραση στις συγκεντρώσεις διγοξίνης στο πλάσμα που δεικνύει ότι η σιταγλιπτίνη μπορεί να είναι ήπιος αναστολέας της p-γλυκοπρωτεΐνης.

Χαρακτηριστικά σε ασθενείς

Η φαρμακοκινητική της σιταγλιπτίνης των υγιών ατόμων ήταν γενικά παρόμοια με αυτή των ασθενών με διαβήτη τύπου 2.

Νεφρική δυσλειτουργία

Διενεργήθηκε μια ανοιχτή μελέτη εφάπαξ δόσης για να αξιολογηθεί η φαρμακοκινητική μιας μειωμένης δόσης της σιταγλιπτίνης (50 mg) σε ασθενείς με χρόνια νεφρική δυσλειτουργία διαφόρων βαθμών σε σύγκριση με φυσιολογικούς υγιείς μάρτυρες. Η μελέτη περιελάμβανε ασθενείς με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, καθώς και ασθενείς με NNTΣ υπό αιμοκάθαρση. Επιπροσθέτως, οι επιδράσεις της νεφρικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της σιταγλιπτίνης σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (συμπεριλαμβανομένης της NNTΣ) αξιολογήθηκαν χρησιμοποιώντας φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού.

Σε σύγκριση με φυσιολογικά, υγιή άτομα ελέγχου, η AUC της σιταγλιπτίνης στο πλάσμα αυξήθηκε κατά περίπου 1,2 φορές και 1,6 φορές σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (GFR \geq 60 έως < 90 ml/min) και σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (GFR \geq 45 έως < 60 ml/min), αντιστοίχως. Επειδή αυξήσεις αυτού του μεγέθους δεν είναι κλινικά σημαντικές, η αναπροσαρμογή της δοσολογίας σε αυτούς τους ασθενείς δεν είναι απαραίτητη.

Η AUC της σιταγλιπτίνης στο πλάσμα αυξήθηκε κατά περίπου 2 φορές σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (GFR \geq 30 έως < 45 ml/min) και κατά περίπου 4 φορές σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (GFR < 30 ml/min), συμπεριλαμβανομένων ασθενών με νεφρική νόσο τελικού σταδίου σε αιμοδιύλιση. Η σιταγλιπτίνη απομακρύνθηκε μετρίως με την αιμοδιύλιση (13,5 % για 3 έως 4 ώρες αιμοδιύλισης με έναρξη 4 ώρες μετά τη δόση). Προκειμένου να επιτευχθούν συγκεντρώσεις σιταγλιπτίνης στο πλάσμα παρόμοιες με αυτές των ασθενών με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, συνιστώνται μικρότερες δόσεις σε ασθενείς με GFR < 45 ml/min (βλ. παράγραφο 4.2).

Ηπατική δυσλειτουργία,

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Sitagliptin/Zentiva στους ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, (βαθμολογία κατά Child-Pugh \leq 9). Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, (βαθμολογία κατά Child-Pugh > 9). Παρ' όλα αυτά, για το λόγο ότι η σιταγλιπτίνη αποβάλλεται πρωταρχικά από τους νεφρούς, η σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, δεν αναμένεται να επηρεάσει την φαρμακοκινητική της σιταγλιπτίνης.

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης με βάση την ηλικία. Η ηλικία δεν επηρέασε κλινικά σημαντικά την φαρμακοκινητική της σιταγλιπτίνης, σύμφωνα με δεδομένα από φαρμακοκινητική ανάλυση σε πληθυσμό μελετών φάσης I και φάσης II. Ηλικιωμένα άτομα (65 έως 80 ετών) εμφάνισαν περίπου 19 % υψηλότερες συγκεντρώσεις της σιταγλιπτίνης στο πλάσμα, σε σύγκριση με νεότερους ασθενείς.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική της σιταγλιπτίνης (εφάπαξ δόση των 50 mg, 100 mg ή 200 mg) διερευνήθηκε σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 10 έως 17 ετών) με διαβήτη τύπου 2. Σε αυτόν τον πληθυσμό, η προσαρμοσμένη ως προς τη δόση AUC της σιταγλιπτίνης στο πλάσμα ήταν περίπου 18 % χαμηλότερη σε σύγκριση με τους ενήλικες ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 για μια δόση 100 mg. Αυτή η διαφορά δεν θεωρείται κλινικά σημαντική σε σύγκριση με τους ενήλικες ασθενείς με βάση την

επίπεδη PK/PD σχέση μεταξύ της δόσης των 50 mg και των 100 mg. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες με σιταγλιπτίνη σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας μικρότερης των < 10 ετών.

Άλλα χαρακτηριστικά ασθενών

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης με βάση το φύλο, τη φυλή ή το δείκτη μάζας σώματος (BMI). Αυτά τα χαρακτηριστικά δεν έχουν κλινικά σημαντική επίδραση στην φαρμακοκινητική της σιταγλιπτίνης σύμφωνα με φαρμακοκινητικά δεδομένα μιας μικτής ανάλυσης μελέτης φάσης I και δεδομένα από φαρμακοκινητική ανάλυση σε πληθυσμό μελετών φάσης I και φάσης II.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Νεφρική και ηπατική τοξικότητα παρατηρήθηκαν σε τρωκτικά με συστηματική έκθεση 58 φορές υψηλότερη από το επίπεδο έκθεσης στον άνθρωπο, ενώ το όριο μη επίδρασης βρέθηκε σε 19 φορές πάνω από το επίπεδο έκθεσης του ανθρώπου. Ανωμαλίες των κοπτήρων οδόντων παρατηρήθηκαν σε επίμυες, σε επίπεδα έκθεσης 67 φορές πάνω από το επίπεδο κλινικής έκθεσης. Το όριο μη επίδρασης γι' αυτό το εύρημα ήταν 58 φορές υψηλότερο, βασισμένο στη μελέτη επίμυων 14 εβδομάδων. Η σχετικότητα αυτών των ευρημάτων για τους ανθρώπους είναι άγνωστη. Παροδικά φυσικά σημεία σχετιζόμενα με τη θεραπεία, μερικά από τα οποία συνιστούν νευρική τοξικότητα, όπως αναπνοή με ανοικτό στόμα, σιελόρροια, λευκωπός αφρώδης έμετος, αταξία, τρόμος, μειωμένη δραστηριότητα και/ή κυρτή στάση παρατηρήθηκαν σε σκύλους σε επίπεδα έκθεσης περίπου 23 φορές υψηλότερα από το επίπεδο κλινικής έκθεσης. Επιπρόσθετα, πολύ ελαφριά έως ελαφριά εκφύλιση των σκελετικών μυών παρατηρήθηκε επίσης ιστολογικά σε δόσεις οι οποίες προκάλεσαν συστηματική έκθεση σε επίπεδα 23 φορές υψηλότερα από το επίπεδο της ανθρώπινης έκθεσης. Το όριο μη επίδρασης γι' αυτά τα ευρήματα βρέθηκε σε έκθεση 6 φορές υψηλότερη από το επίπεδο της κλινικής έκθεσης.

Η σιταγλιπτίνη δεν έχει δειχθεί να είναι γονοτοξική σε προκλινικές μελέτες. Η σιταγλιπτίνη δεν ήταν καρκινογόνος σε μύες. Σε επίμυες, υπήρξε αυξημένη παρουσία ηπατικών αδενωμάτων και καρκινωμάτων σε επίπεδα συστηματικής έκθεσης 58 φορές του επιπέδου της ανθρώπινης έκθεσης. Από τη στιγμή που η ηπατοτοξικότητα έχει φανεί να σχετίζεται με επαγωγή της ηπατικής νεοπλασίας σε επίμυες, αυτή η αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ηπατικών όγκων σε επίμυες ήταν πιθανώς δευτερογενής της χρόνιας ηπατικής τοξικότητας σε αυτήν την υψηλή δόση. Εξαιτίας του υψηλού ορίου ασφάλειας (19 φορές υψηλότερα από το επίπεδο μη επίδρασης), αυτές οι νεοπλασματικές αλλοιώσεις δεν θεωρείται ότι σχετίζονται με αντίστοιχη κατάσταση σε ανθρώπους.

Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες επί της γονιμότητας αρσενικών και θηλυκών επιμύων που ελάμβαναν σιταγλιπτίνη προ ή κατά τη διάρκεια συνεύρεσης.

Σε μια προ-/μεταγεννητική μελέτη ανάπτυξης που πραγματοποιήθηκε σε επίμυες, δεν παρουσιάστηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες με τη σιταγλιπτίνη.

Μελέτες τοξικότητας της αναπαραγωγικής ικανότητας έδειξαν μια ελαφρά σχετιζόμενη με τη θεραπεία αυξημένη συχνότητα εμφάνισης δυσμορφιών των πλευρών του εμβρύου (απούσες, υποπλαστικές και κυματοειδείς πλευρές) σε απόγονους επίμυων, σε επίπεδα συστηματικής έκθεσης 29 φορές πάνω από τα επίπεδα της έκθεσης στον άνθρωπο. Τοξικότητα στην έγκυο σε μελέτη κονίκλων παρουσιάστηκε σε επίπεδα 29 φορές υψηλότερα από τα επίπεδα της έκθεσης στον άνθρωπο. Εξαιτίας των υψηλών ορίων ασφάλειας, αυτά τα ευρήματα δεν υποδηλώνουν σχετιζόμενο κίνδυνο για την ανθρώπινη αναπαραγωγική ικανότητα. Η σιταγλιπτίνη απεκκρίνεται σε σημαντικές ποσότητες στο γάλα θηλαζόντων επίμυων (σχέση γάλακτος/πλάσμα: 4:1).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου:

Μονόξινο φωσφορικό ασβέστιο

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη

Διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη
Στεατυλοφουμαρικό νάτριο
Στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο δισκίου για Sitagliptin/Zentiva 50 mg και Sitagliptin/Zentiva 100 mg:

Πολυβινυλαλκοόλη
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)
Μακρογόλη 3350 (πολυαιθυλενογλυκόλη)
Τάλκης
Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)
Ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Αδιαφανείς κυψέλες από PVC/PVDC-Alu.

Μέγεθος συσκευασίας: 14, 28, 30, 56, 98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Zentiva k.s.

U Kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37,
Prague 10,
Τσεχική Δημοκρατία
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Greece@zentiva.com

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

50 mg: 54679/27-05-2022
100 mg: 54680/27-05-2022

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 27 Μαΐου 2022
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

27 Μαΐου 2022

