

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Sitagliptin/RAFARM 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει μονοϋδρική υδροχλωρική σιταγλιπτίνη, ισοδύναμη με 25 mg σιταγλιπτίνης.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Στρογγυλά, ροζ επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με διάμετρο περίπου 6,3 mm.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

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

Ως μονοθεραπεία

- σε ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με δίαιτα και άσκηση μόνο 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 δίαιτα και η άσκηση μαζί με μετφορμίνη μόνο δεν παρέχουν επαρκή γλυκαιμικό έλεγχο.
- μια σουλφονουλουρία όταν η δίαιτα 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 ενεργοποιούμενου από παράγοντες που επάγουν τον πολλαπλασιασμό των υπεροξεισωμάτων, γάμα υποδοχέα (PPARγ) (π.χ. μια θειαζολιδινεδιόνη), όταν η χρήση ενός PPARγ αγωνιστή είναι κατάλληλη και όταν η δίαιτα και η άσκηση μαζί με τον PPARγ αγωνιστή μόνο δεν παρέχουν επαρκή γλυκαιμικό έλεγχο.

Ως τριπλή από του στόματος χορηγούμενη θεραπεία σε συνδυασμό με

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

Το Sitagliptin/RAFARM ενδείκνυται επίσης ως πρόσθετη θεραπεία στην ινσουλίνη (με ή χωρίς μετφορμίνη), όταν η δίαιτα 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 ή/και PPARγ αγωνιστή, η δόση της μετφορμίνης ή/και του PPARγ αγωνιστή θα πρέπει να διατηρείται και το Sitagliptin/RAFARM να συγχρησιμοποιείται.

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

Εάν παραλειφθεί μια δόση του Sitagliptin/RAFARM, 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 της σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

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

Για ασθενείς με μέτριου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία (GFR ≥ 45 έως < 60 mL/min), δεν απαιτείται καμία προσαρμογή της δόσης.

Για ασθενείς με μέτριου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία (GFR ≥ 30 έως < 45 mL/min), η δόση του Sitagliptin/RAFARM 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/RAFARM είναι 25 mg άπαξ ημερησίως. Η θεραπεία μπορεί να χορηγηθεί ανεξάρτητα από τον χρονικό προγραμματισμό της αιμοκάθαρσης.

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

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται καμία προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπιου έως μέτριου βαθμού ηπατική δυσλειτουργία. Το Sitagliptin/RAFARM 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 ασθενείς

Δεν απαιτείται καμία προσαρμογή της δόσης με βάση την ηλικία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της σιταγλιπτίνης σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το Sitagliptin/RAFARM 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/RAFARM 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:

επιμένον, σοβαρό κοιλιακό άλγος. Υποχώρηση της παγκρεατίτιδας παρατηρήθηκε μετά τη διακοπή της σιταγλιπτίνης (με ή χωρίς υποστηρικτική θεραπεία), αλλά έχουν αναφερθεί πολύ σπάνιες περιπτώσεις νεκρωτικής ή αιμορραγικής παγκρεατίτιδας ή/και θάνατος. Εάν υπάρχει υποψία για παγκρεατίτιδα, το Sitagliptin/RAFARM και άλλα δυναμικά ύποπτα φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να διακοπούν. Εάν η οξεία παγκρεατίτιδα επιβεβαιωθεί, δεν πρέπει να γίνει εκ νέου έναρξη του Sitagliptin/RAFARM. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό παγκρεατίτιδας.

Υπογλυκαιμία όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα αντι-υπεργλυκαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα

Σε κλινικές δοκιμές με τη σιταγλιπτίνη ως μονοθεραπεία και ως μέρος της συνδυασμένης θεραπείας με φαρμακευτικά προϊόντα που δεν είναι γνωστό ότι προκαλούν υπογλυκαιμία (π.χ. μετφορμίνη ή/και PPAR γ αγωνιστής), η συχνότητα εμφάνισης 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. Συνεπώς, για να μειωθεί ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας μπορεί να εξετασθεί το ενδεχόμενο χορήγησης 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 διύλιση (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 της σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Υπάρχουν αναφορές, μετά την κυκλοφορία στην αγορά, για σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σιταγλιπτίνη. Αυτές οι αντιδράσεις περιλαμβάνουν αναφυλαξία, αγγειοοίδημα, και αποφολιωτικές δερματικές καταστάσεις, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson. Η εμφάνιση αυτών των αντιδράσεων παρατηρήθηκε εντός των πρώτων 3 μηνών μετά την έναρξη της θεραπείας, με ορισμένες αναφορές για εμφάνιση μετά την πρώτη δόση. Σε περίπτωση υποψίας για αντίδραση υπερευαισθησίας, το Sitagliptin/RAFARM θα πρέπει να διακοπεί. Απαιτείται η αξιολόγηση άλλων πιθανών αιτιών για το συμβάν, με έναρξη εναλλακτικής θεραπείας για τον διαβήτη.

Πομπολυγώδες πεμφιγοειδές

Έχουν υπάρξει αναφορές πομπολυγώδους πεμφιγοειδούς μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά σε ασθενείς που έλαβαν αναστολείς της DPP-4, συμπεριλαμβανομένης της σιταγλιπτίνης. Εάν υπάρχει υποψία για πομπολυγώδες πεμφιγοειδές, η σιταγλιπτίνη θα πρέπει να διακοπεί.

Έκδοχα

Τα δισκία περιέχουν νάτριο. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά μονάδα δόσης, δηλαδή είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη σιταγλιπτίνη

Τα κλινικά δεδομένα που αναφέρονται παρακάτω υποδεικνύουν ότι ο κίνδυνος κλινικά σημαντικών αλληλεπιδράσεων με την συγχορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων είναι χαμηλός.

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 έναν μικρό ρόλο στην κάθαρση της σιταγλιπτίνης. Ο μεταβολισμός μπορεί να παίζει έναν πιο σημαντικό ρόλο στην αποβολή της σιταγλιπτίνης στην κατάσταση σοβαρής νεφρικής δυσλειτουργίας ή νεφρικής νόσου τελικού σταδίου (NNTΣ). Γι' αυτό τον λόγο, είναι δυνατόν ισχυροί CYP3A4 αναστολείς (π.χ. κετοκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, ριτοναβίρη, κλαριθρομυκίνη) να μπορούν να μεταβάλλουν τη φαρμακοκινητική της σιταγλιπτίνης σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή NNTΣ. Η επίδραση των ισχυρών αναστολέων του CYP3A4 στο πλαίσιο νεφρικής δυσλειτουργίας δεν έχει αξιολογηθεί σε κλινική μελέτη.

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

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

Κυκλοσπορίνη: Διεξήχθη μελέτη για την εκτίμηση της επίδρασης της κυκλοσπορίνης, ενός ισχυρού αναστολέα της p-γλυκοπρωτεΐνης, στη φαρμακοκινητική της σιταγλιπτίνης. Η συγχορήγηση εφάπαξ από του στόματος δόσης 100 mg σιταγλιπτίνης και 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%. Δε συνιστάται προσαρμογή της δόσης της διγοξίνης. Ωστόσο, οι ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο τοξικότητας από τη διγοξίνη πρέπει να παρακολουθούνται σχετικά με αυτό όταν η σιταγλιπτίνη και η διγοξίνη χορηγούνται ταυτόχρονα.

Δεδομένα *in vitro* υποδεικνύουν ότι η σιταγλιπτίνη δεν αναστέλλει ούτε επάγει τα ισοένζυμα CYP450. Σε κλινικές μελέτες, η σιταγλιπτίνη δεν τροποποίησε σημαντικά τη φαρμακοκινητική της μετφορμίνης, της γλυβουρίδης, της σιμβαστατίνης, της ροσιγλιταζόνης, της βαρφαρίνης ή των από του στόματος αντισυλληπτικών, παρέχοντας *in vivo* ενδείξεις για μικρή δυνατότητα πρόκλησης αλληλεπιδράσεων με υποστρώματα του CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, και τον οργανικό, κατιονικό μεταφορέα (OCT). Η σιταγλιπτίνη ενδέχεται να είναι ήπιος αναστολέας της p-γλυκοπρωτεΐνης *in vivo*.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα 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/RAFARM 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/RAFARM 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. Δεν υπάρχουν δεδομένα για τον άνθρωπο.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Sitagliptin/RAFARM δεν έχει καμία ή έχει αμελητέα επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, κατά την οδήγηση ή τη χρήση μηχανημάτων, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι έχουν αναφερθεί ζάλη και υπνηλία.

Επιπλέον, οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας, όταν το Sitagliptin/RAFARM χορηγείται σε συνδυασμό με μια σουλφονουλουρία ή με ινσουλίνη.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Συνοπτική παρουσίαση της εικόνας ασφάλειας

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί 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

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται παρακάτω (στον Πίνακα 1), ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και συχνότητα. 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 στην αγορά

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα ανεπιθύμητης ενέργειας
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Θρομβοπενία	Σπάνια
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
αντιδράσεις συμπεριλαμβανομένων των αντιδράσεων ^{*†} υπερευαισθησίας, των αναφυλακτικών	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 πνευμονοπάθεια [*]	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	
μειωμένη νεφρική λειτουργία [*]	Μη γνωστή συχνότητα
οξεία νεφρική ανεπάρκεια [*]	Μη γνωστή συχνότητα

* Ανεπιθύμητες ενέργειες που ταυτοποιήθηκαν κατά την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία στην αγορά

† Βλ. παράγραφο 4.4.

‡ Βλ. παρακάτω Μελέτη Καρδιαγγειακής 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 αναφέρθηκαν ανεξαρτήτως αιτιολογικής συσχέτισης με το φάρμακο, που εμφανίστηκαν συχνότερα σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με σιταγλιπτίνη (δεν επιτεύχθηκε το επίπεδο 5%, αλλά η συχνότητα εμφάνισης ήταν κατά > 0,5% υψηλότερη με τη σιταγλιπτίνη συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου) και περιλάμβαναν οστεοαρθρίτιδα και πόνο στα άκρα.

Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν συχνότερα σε μελέτες συνδυαστικής χρήσης της σιταγλιπτίνης με άλλα αντιδιαβητικά φαρμακευτικά προϊόντα συγκριτικά με μελέτες μονοθεραπείας με σιταγλιπτίνη. Αυτές περιλάμβαναν υπογλυκαιμία (συχνότητα πολύ συχνή με τον συνδυασμό σουλφονουλουρίας και μετφορμίνης), γρίπη (συχνή με ινσουλίνη (με ή χωρίς μετφορμίνη)), ναυτία και έμετο (συχνή με μετφορμίνη), μετεωρισμό (συχνή με μετφορμίνη ή πιογλιταζόνη), δυσκοιλιότητα (συχνή με τον συνδυασμό σουλφονουλουρίας και μετφορμίνης), περιφερικό οίδημα (συχνή με πιογλιταζόνη ή τον συνδυασμό πιογλιταζόνης και μετφορμίνης), υπνηλία και διάρροια (όχι συχνή με μετφορμίνη), και ξηροστομία (όχι συχνή με ινσουλίνη (με ή χωρίς μετφορμίνη)).

Μελέτη Καρδιαγγειακής Ασφάλειας TECOS

Η μελέτη αξιολόγησης καρδιαγγειακών εκβάσεων με σιταγλιπτίνη (TECOS) περιλάμβανε 7.332 ασθενείς που έλαβαν σιταγλιπτίνη, 100 mg ημερησίως (ή 50 mg ημερησίως εάν ο eGFR κατά την έναρξη 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 παραγόντων καρδιαγγειακού 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 ή/και μια σουλφονουλουρία 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 ή/και μιας σουλφονουλουρίας 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 τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας στο φαρμακευτικό προϊόν 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 που αναγράφεται παρακάτω

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 με βάση τη συχνότητα της καρδιακής λειτουργίας (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 I μελετών πολλαπλών δόσεων δεν παρατηρήθηκαν κλινικές ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη δόση με χορήγηση σιταγλιπτίνης σε δοσολογία έως 600 mg ημερησίως για διαστήματα έως 10 ημέρες και 400 mg ημερησίως για διαστήματα έως 28 ημέρες.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, είναι λογικό να εφαρμόζει κανείς τα συνήθη υποστηρικτικά μέτρα, όπως απομάκρυνση του μη απορροφημένου υλικού από τη γαστρεντερική οδό, κλινική παρακολούθηση (συμπεριλαμβανομένης της λήψης ηλεκτροκαρδιογραφήματος) και εφαρμογή υποστηρικτικής θεραπείας εάν απαιτείται.

Η σιταγλιπτίνη είναι μετρίως διηθήσιμη. Σε κλινικές μελέτες, περίπου το 13,5% της δόσης απομακρύνθηκε σε μια συνεδρία αιμοδιύλισης διάρκειας 3 έως 4 ωρών. Εάν κριθεί κλινικά κατάλληλο μπορεί να ξετασθεί 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 αντι-υπεργλυκαιμικών παραγόντων, 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 ορμονών που ονομάζονται ινκρετίνες. 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 συμμετέχει 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 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 οι συγκεντρώσεις της γλυκόζης στο αίμα είναι χαμηλές, 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 με παραγωγή αδρανών προϊόντων. 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 σουλφονουλουρίας 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 ιδιαίτερα 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 μετφορμίνη ως μονοθεραπεία αύξησε τις συγκεντρώσεις του ενεργού και ολικού GLP-1 σε παρόμοια ποσοστά. Η συγχορήγηση της σιταγλιπτίνης και μετφορμίνης είχε μια επιπλέον επίδραση στις συγκεντρώσεις του ενεργού GLP-1. Η σιταγλιπτίνη, αλλά όχι η μετφορμίνη, αύξησε τις συγκεντρώσεις του ενεργού GIP.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Γενικά, η σιταγλιπτίνη βελτίωσε τον γλυκαιμικό έλεγχο όταν χορηγήθηκε ως μονοθεραπεία ή θεραπεία συνδυασμού (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 (2 ώρες PPG), σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε δύο μελέτες διάρκειας, μίας 18 και μίας 24 εβδομάδων. Παρατηρήθηκε βελτίωση των υποκατάστατων δεικτών (surrogate markers) για τη λειτουργία των β κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων της HOMA-β (αξιολόγηση μοντέλου ομοιόστασης για τη λειτουργία β-κυττάρων), του λόγου προΐνσουλίνης προς ινσουλίνη και των μετρήσεων για την απόκριση των βήτα κυττάρων μέσω της δοκιμασίας ανοχής σε κανονική διατροφή με συχνές δειγματοληψίες. Η συχνότητα εμφάνισης υπογλυκαιμίας που παρατηρήθηκε στους ασθενείς που λάμβαναν 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 δύο μελέτες, σε σύγκριση με μια μικρή μείωση που παρατηρήθηκε στους ασθενείς που λάμβαναν 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. Η μεταβολή του σωματικού βάρους από την αρχική τιμή ήταν παρόμοια για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σιταγλιπτίνη σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Σε αυτές τις μελέτες αναφέρθηκε παρόμοια συχνότητα εμφάνισης υπογλυκαιμίας 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 ως μονοθεραπεία ή γλιμεπιρίδη σε συνδυασμό με μετφορμίνη. Η προσθήκη της σιταγλιπτίνης είτε στη γλιμεπιρίδη μόνο είτε στη γλιμεπιρίδη και μετφορμίνη επέφερε σημαντικές βελτιώσεις σε γλυκαιμικές παραμέτρους. Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σιταγλιπτίνη παρουσίασαν 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 στον συνδυασμό πιογλιταζόνης και μετφορμίνης. Η προσθήκη της σιταγλιπτίνης σε 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 αυτούς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Η συχνότητα εμφάνισης 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 σε ινσουλίνη (με σταθερή δοσολογία για τουλάχιστον 10 εβδομάδες) με ή χωρίς μετφορμίνη (τουλάχιστον 1.500 mg). Σε ασθενείς που έλαβαν προαναμεμειγμένη ινσουλίνη, η μέση ημερήσια δοσολογία ήταν 70,9 U/ημέρα. Σε ασθενείς που έλαβαν μη προαναμεμειγμένη (ενδιάμεσης/μακράς δράσης) ινσουλίνη, η μέση ημερήσια δοσολογία ήταν 44,3 U/ημέρα. Η προσθήκη της σιταγλιπτίνης σε ινσουλίνη παρείχε σημαντικές βελτιώσεις στις γλυκαιμικές παραμέτρους. Δεν υπήρξε καμία σημαντική μεταβολή από την αρχική τιμή ως προς το σωματικό βάρος σε καμία από τις δύο ομάδες.

Σε μια παραγοντικού σχεδιασμού μελέτη αρχικής θεραπείας 24 εβδομάδων, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, δόση σιταγλιπτίνης 50 mg δύο φορές ημερησίως σε συνδυασμό με μετφορμίνη (500 mg ή 1.000 mg δύο φορές ημερησίως) παρείχε σημαντικές βελτιώσεις των γλυκαιμικών παραμέτρων 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 μεταβολή από την αρχική τιμή για τους ασθενείς υπό θεραπεία μόνο με σιταγλιπτίνη. Η συχνότητα εμφάνισης υπογλυκαιμίας ήταν παρόμοια μεταξύ των ομάδων θεραπείας.

Πίνακας 2. HbA1c 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 (%) ‡ (95% ΔΕ)
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 προστιθέμενη σε συνεχιζόμενη θεραπεία με μετφορμίνη (N=453)	8,0	-0,7	-0,7 [‡] (-0,8, -0,5)
Σιταγλιπτίνη 100 mg μία φορά ημερησίως προστιθέμενη σε συνεχιζόμενη θεραπεία με πιογλιταζόνη (N=163)	8,1	-0,9	-0,7 [‡] (-0,9, -0,5)
Σιταγλιπτίνη 100 mg μία φορά ημερησίως προστιθέμενη σε συνεχιζόμενη θεραπεία με γλιμεπιρίδη II (N=102)	8,4	-0,3	-0,6 [‡] (-0,8, -0,3)
Σιταγλιπτίνη 100 mg μία φορά ημερησίως προστιθέμενη σε συνεχιζόμενη θεραπεία με γλιμεπιρίδη + μετφορμίνη (N=115)	8,3	-0,6	-0,9 [‡] (-1,1, -0,7)
Σιταγλιπτίνη 100 mg μία φορά ημερησίως προστιθέμενη σε συνεχιζόμενη θεραπεία με πιογλιταζόνη + μετφορμίνη (N=152)	8,8	-1,2	-0,7 [‡] (-1,0, -0,5)
Αρχική θεραπεία (δύο φορές ημερησίως) : Σιταγλιπτίνη 50mg + μετφορμίνη 500 mg (N=183)	8,8	-1,4	-1,6 [‡] (-1,8, -1,3)
Αρχική θεραπεία (δύο φορές ημερησίως) : Σιταγλιπτίνη 50mg + μετφορμίνη 1.000 mg (N=178)	8,8	-1,9	-2,1 [‡] (-2,3, -1,8)
Σιταγλιπτίνη 100 mg μία φορά ημερησίως προστιθέμενη σε συνεχιζόμενη θεραπεία με ινσουλίνη (+/- μετφορμίνη) (N=305)	8,7	-0,6 [¶]	-0,6 ^{‡,¶} (-0,7, -0,4)

* Πληθυσμός όλων των ασθενών που έλαβαν θεραπεία (ανάλυση πρόθεσης θεραπείας)

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

‡ p<0,001 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ή εικονικό φάρμακο + θεραπεία συνδυασμού.

§ HbA_{1c} (%) την εβδομάδα 18.

|| HbA_{1c} (%) την εβδομάδα 24.

HbA_{1c} (%) την εβδομάδα 26.

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

Μια ελεγχόμενη με δραστικό παράγοντα (μετορμίνη) μελέτη 24 εβδομάδων σχεδιάστηκε για να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της σιταγλιπτίνης 100 mg μία φορά ημερησίως (N=528) σε σύγκριση με μετορμίνη (N=522) σε ασθενείς με ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο με δίαιτα και άσκηση και οι οποίοι δεν έλαβαν αντι-υπεργλυκαιμική θεραπεία (χωρίς θεραπεία τουλάχιστον για 4 μήνες). Η μέση δοσολογία της μετορμίνης ήταν περίπου 1.900 mg ημερησίως. Η μείωση της HbA_{1c} από τις μέσες αρχικές τιμές του 7,2% ήταν -0,43% για τη σιταγλιπτίνη και -0,57% για τη μετορμίνη (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 μετορμίνη. Η συχνότητα εμφάνισης υπογλυκαιμίας δεν ήταν σημαντικά διαφορετική μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας (σιταγλιπτίνη 1,3%, μετορμίνη 1,9%). Το σωματικό βάρος μειώθηκε από την αρχική τιμή και στις δύο ομάδες (σιταγλιπτίνη -0,6 kg, μετορμίνη -1,9 kg).

Σε μια μελέτη σύγκρισης της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας μετά από προσθήκη σιταγλιπτίνης 100 mg μία φορά ημερησίως ή της γλιπιζίδης (μια σουλφονουρία) σε ασθενείς με ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο υπό μονοθεραπεία με μετορμίνη, 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 δοσολογία γλιπιζίδης ≤ 5 mg/ημέρα κατά τη διάρκεια της μελέτης. Ωστόσο, περισσότεροι ασθενείς στην ομάδα με σιταγλιπτίνη διέκοψαν τη θεραπεία λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας έναντι της ομάδας με γλιπιζίδα. Ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σιταγλιπτίνη παρουσίασαν σημαντική μέση μείωση από την αρχική τιμή στο σωματικό βάρος σε σύγκριση με σημαντική αύξηση βάρους σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε γλιπιζίδα (-1,5 έναντι +1,1 kg). Στη συγκεκριμένη μελέτη, ο λόγος προΐνσουλίνης προς ινσουλίνη, ως δείκτης της αποτελεσματικότητας της σύνθεσης και απελευθέρωσης της ινσουλίνης, βελτιώθηκε με σιταγλιπτίνη και επιδεινώθηκε με την θεραπεία με γλιπιζίδα. 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 περιλάμβανε 660 ασθενείς σχεδιάστηκε για να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της σιταγλιπτίνης (100 mg μία φορά ημερησίως) που προστέθηκε σε ινσουλίνη γλαργίνη (glargine) με ή χωρίς μετορμίνη (τουλάχιστον 1.500 mg) κατά τη φάση της εντατικοποίησης της θεραπείας ινσουλίνης. Η αρχική τιμή της HbA_{1c} ήταν 8,74% και η αρχική δόση της ινσουλίνης ήταν 37 IU/ημέρα. Στους ασθενείς δόθηκε η οδηγία να τιτλοποιήσουν τη δόση της ινσουλίνης γλαργίνης 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 μετορμίνη) ήταν -1,31% συγκριτικά με -0,87% σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο και ινσουλίνη (με ή χωρίς μετορμίνη), μια διαφορά κατά -0,45% [95% ΔΕ: -0,60, -0,29]. Η συχνότητα εμφάνισης υπογλυκαιμίας ήταν 25,2% σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σιταγλιπτίνη και ινσουλίνη (με ή χωρίς μετορμίνη) και 36,8% σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο και ινσουλίνη (με ή χωρίς μετορμίνη). 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 των 25 ή 50 mg μία φορά ημερησίως με γλιπιζίδα των 2,5 έως 20 mg/ημέρα διεξήχθη σε ασθενείς με μέτριου έως σοβαρού βαθμού νεφρική δυσλειτουργία. Αυτή η μελέτη περιλάμβανε 423 ασθενείς με χρόνια νεφρική δυσλειτουργία (εκτιμώμενος 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 γλιπιζίδα (Ανάλυση κατά το Πρωτόκολλο). Στη συγκεκριμένη μελέτη, το προφίλ της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας της σιταγλιπτίνης των 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 υπογλυκαιμίας στην ομάδα της σιταγλιπτίνης (6,2%) ήταν σημαντικά μικρότερη από ό,τι στην ομάδα της γλιπιζίδης (17,0%). Υπήρξε επίσης σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων ως προς τη μεταβολή του σωματικού βάρους από την αρχική τιμή (σιταγλιπτίνη -0,6 kg, γλιπιζίδα +1,2 kg).

Μια άλλη μελέτη σύγκρισης σιταγλιπτίνης των 25 mg μία φορά ημερησίως με γλιπιζίδα των 2,5 έως 20 mg/ημέρα 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 γλιπιζίδα. Στη συγκεκριμένη μελέτη, το

προφίλ της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας της σιταγλιπτίνης των 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 υπογλυκαιμίας δεν ήταν σημαντικά διαφορετική μεταξύ των ομάδων θεραπείας (σιταγλιπτίνη 6,3%, γλιπιζίδη 10,8%).

Σε μια άλλη μελέτη που περιλάμβανε 91 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και χρόνια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 50 ml/min), η ασφάλεια και ανοχή της θεραπείας με σιταγλιπτίνη των 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 στην οποία συμμετείχαν 14.671 ασθενείς από τον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας με HbA_{1c} ≥ 6,5 έως 8,0% και με τεκμηριωμένη καρδιαγγειακή νόσο, οι οποίοι λάμβαναν σιταγλιπτίνη (7.332) 100 mg ημερησίως (ή 50 mg ημερησίως εάν η αρχική 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 < 30ml/λεπτό /1,73 m² δεν εντάχθηκαν στη μελέτη. Ο πληθυσμός της μελέτης περιλάμβανε 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% ΔΕ (-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 διάμεση παρακολούθηση 3 ετών, η σιταγλιπτίνη, όταν προστέθηκε στη συνήθη θεραπεία, δεν αύξησε τον κίνδυνο μειζόνων 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 (95% ΔΕ)	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 μοντέλο Cox στρωματοποιημένο ανά περιοχή. Για τα σύνθετα καταληκτικά σημεία, οι τιμές p αντιστοιχούν σε έναν έλεγχο 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 έναν έλεγχο των διαφορών στις αναλογίες κινδύνου.

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που περιέχει σιταγλιπτίνη σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

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 (διάμεση T_{max}) που παρουσιάστηκαν 1 έως 4 ώρες μετά την δόση. Η μέση AUC της σιταγλιπτίνης στο πλάσμα ήταν 8,52 $\mu\text{M}\cdot\text{hr}$, 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/RAFARM μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς τροφή.

Οι συγκεντρώσεις AUC της σιταγλιπτίνης στο πλάσμα αυξήθηκαν κατά δόσοεξαρτώμενο τρόπο. Δόσοεξαρτώμενη αναλογία δεν τεκμηριώθηκε για την C_{max} και την 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 ενδοφλέβια χορήγηση εφάπαξ δόσης 100 mg σιταγλιπτίνης σε υγιή άτομα, είναι περίπου 198 λίτρα. Το κλάσμα της σιταγλιπτίνης που συνδέεται αναστροφή 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 αμετάβλητο 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. Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι το πρωταρχικό ένζυμο που είναι υπεύθυνο για τον περιορισμένο μεταβολισμό της σιταγλιπτίνης ήταν το CYP3A4 με τη συμβολή του CYP2C8.

Δεδομένα *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 του CYP3A4 και του 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 μίας εβδομάδας από τη χορήγηση. Ο φαινόμενος τελικός χρόνος ημίσειας ζωής $t_{1/2}$ μετά από δόση από του στόματος σιταγλιπτίνης 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 ανθρώπινο, οργανικό, ανιονικό μεταφορέα-3 (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 να εμπλέκεται στη διαμεσολάβηση στη 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 γεγονός που καταδεικνύει 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 ανοιχτής επισημάνσης μελέτη εφάπαξ δόσης για να αξιολογηθεί η φαρμακοκινητική μειωμένης δόσης της σιταγλιπτίνης (50 mg) σε ασθενείς με χρόνια νεφρική δυσλειτουργία διαφόρων βαθμών σε σύγκριση με φυσιολογικά υγιή άτομα ελέγχου. Στη μελέτη συμμετείχαν ασθενείς με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, καθώς και ασθενείς με NNTΣ που υποβάλλονταν σε 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 προσαρμογή 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 υπό αιμοκάθαρση. Η σιταγλιπτίνη απομακρύνθηκε μετρίως με την αιμοκάθαρση (13,5% για 3 έως 4 ώρες αιμοκάθαρσης 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/RAFARM στους ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία Child-Pugh \leq 9). Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία Child-Pugh > 9). Ωστόσο, η σοβαρού βαθμού ηπατική δυσλειτουργία δεν αναμένεται να επηρεάσει τη φαρμακοκινητική της σιταγλιπτίνης, καθώς η σιταγλιπτίνη απεκκρίνεται κυρίως μέσω των νεφρών.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης με βάση την ηλικία. Η ηλικία δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στη 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

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες με Sitagliptin/RAFARM σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Άλλα χαρακτηριστικά ασθενών

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης με βάση το φύλο, τη φυλή ή τον δείκτη μάζας σώματος (BMI). Αυτά τα χαρακτηριστικά δεν έχουν κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της σιταγλιπτίνης σύμφωνα με μια σύνθετη ανάλυση φαρμακοκινητικών δεδομένων φάσης I και μια φαρμακοκινητική ανάλυση σε πληθυσμό μελετών φάσης I και φάσης II.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Νεφρική και ηπατική τοξικότητα παρατηρήθηκε σε τρωκτικά με συστηματική έκθεση 58 φορές υψηλότερη από το επίπεδο έκθεσης του ανθρώπου, ενώ το επίπεδο μη επίδρασης βρέθηκε στις 19 φορές πάνω από το επίπεδο έκθεσης του ανθρώπου. Ανωμαλίες των κοπήρων οδόντων παρατηρήθηκαν σε αρουραίους σε επίπεδα έκθεσης 67 φορές πάνω από το επίπεδο κλινικής έκθεσης. Το επίπεδο μη επίδρασης για το εν λόγω εύρημα ήταν 58 φορές υψηλότερο, σύμφωνα με μελέτη σε αρουραίους διάρκειας 14 εβδομάδων. Η σημασία των ευρημάτων αυτών για τον άνθρωπο είναι άγνωστη. Παροδικά φυσικά σημεία σχετιζόμενα με τη θεραπεία, ορισμένα από τα οποία συνιστούν νευρική τοξικότητα, όπως αναπνοή με ανοικτό στόμα, σιελόρροια, λευκωπός αφρώδης έμετος, αταξία, τρόμος, μειωμένη δραστηριότητα ή/και κυρτή στάση παρατηρήθηκαν σε σκύλους σε επίπεδα έκθεσης περίπου

23 φορές υψηλότερα από το επίπεδο κλινικής έκθεσης. Επιπρόσθετα, πολύ ελαφρά έως ελαφρά εκφύλιση των σκελετικών μυών παρατηρήθηκε επίσης ιστολογικά σε δόσεις οι οποίες προκάλεσαν συστηματική έκθεση σε επίπεδα περίπου 23 φορές υψηλότερα από το επίπεδο της ανθρώπινης έκθεσης. Επίπεδο μη επίδρασης για τα ευρήματα αυτά διαπιστώθηκε σε έκθεση 6 φορές υψηλότερη από το επίπεδο της κλινικής έκθεσης.

Προκλινικές μελέτες δεν κατέδειξαν γενετοξική τη σιταγλιπτίνη. Η σιταγλιπτίνη δεν ήταν καρκινογόνος σε ποντίκια. Σε αρουραίους, υπήρξε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ηπατικών αδενωμάτων και καρκινωμάτων σε επίπεδα συστηματικής έκθεσης 58 φορές μεγαλύτερα του επιπέδου της ανθρώπινης έκθεσης. Καθώς η ηπατοτοξικότητα έχει καταδειχθεί ότι σχετίζεται με επαγωγή της ηπατικής νεοπλασίας σε αρουραίους, αυτή η αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ηπατικών όγκων σε αρουραίους ήταν πιθανώς δευτερογενής της χρόνιας ηπατικής τοξικότητας σε αυτή την υψηλή δόση. Λόγω του υψηλού ορίου ασφάλειας (19 φορές υψηλότερο 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 αρουραίων που λάμβαναν σιταγλιπτίνη πριν ή κατά τη διάρκεια της συνεύρεσης.

Σε μια προ-/μεταγεννητική μελέτη ανάπτυξης που πραγματοποιήθηκε σε αρουραίους, δεν παρατηρήθηκαν 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 αρουραίων σε επίπεδα συστηματικής έκθεσης 29 φορές πάνω από τα επίπεδα της έκθεσης στον άνθρωπο. Τοξικότητα στη μητέρα σε μελέτη κονίκλων παρουσιάστηκε σε επίπεδα 29 φορές υψηλότερα από τα επίπεδα της έκθεσης στον άνθρωπο. Λόγω των υψηλών ορίων ασφάλειας, αυτά τα ευρήματα δεν υποδηλώνουν σχετιζόμενο κίνδυνο για την αναπαραγωγική ικανότητα στον άνθρωπο. Η σιταγλιπτίνη απεκκρίνεται σε σημαντικές ποσότητες στο γάλα θηλαζόντων αρουραίων (λόγος γάλακτος/πλάσμα: 4:1).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου:

Όξινο φωσφορικό ασβέστιο
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460)
Νατριούχος, διασταυρούμενη καρμελλόζη (E468)
Άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο
Νάτριο στεαρυλοφουμαρικό
Μαγνήσιο στεατικό (E470b)

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο:

Πολυβινυλαλκοόλη μερικώς υδρολυμένη (E1203)
Διοξειδίο του τιτανίου (E171)
Πολυαιθυλενογλυκόλη (E1521)
Τάλκης (E553b)
Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)

Ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172)
Οξείδιο του σιδήρου, μέλαν (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

36 μήνες

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

Συσκευασίες κυψέλης (blister) (PVC/PE/PVDC και αλουμινίου). Συσκευασίες των 14, 28, 30, 56, 60,84, 90, 98 ή 50 x 1 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

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

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

RAFARM A.E.B.E.

Κορίνθου 12, Νέο Ψυχικό,

154 51, Αθήνα, Ελλάδα

Τηλ: +30 210 6776550-1

Fax: +30 210 6776552

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

<Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: {ΗΗ μήνας ΕΕΕΕ}>

<Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: {ΗΗ μήνας ΕΕΕΕ}>

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

03/2020