

## **ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Sitagliptin/Mylan 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Sitagliptin/Mylan 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Sitagliptin/Mylan 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει μονοϋδρική φωσφορική σιταγλιπτίνη, ισοδύναμη με 25 mg σιταγλιπτίνης.

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει μονοϋδρική φωσφορική σιταγλιπτίνη, ισοδύναμη με 50 mg σιταγλιπτίνης.

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει μονοϋδρική φωσφορική σιταγλιπτίνη, ισοδύναμη με 100 mg σιταγλιπτίνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Στρογγυλό, αμφίκυρτο, ροζ χρώματος επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με το διακριτικό «M» στη μία όψη του και το διακριτικό «SL1» στην άλλη όψη του, με διάμετρο 6,2 mm.

Στρογγυλό, αμφίκυρτο, ανοιχτού καφέ χρώματος επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με το διακριτικό «M» στη μία όψη του και το διακριτικό «SL2» στην άλλη όψη του, με διάμετρο 8,1 mm.

Στρογγυλό, αμφίκυρτο, καφέ χρώματος επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με το διακριτικό «M» στη μία όψη του και το διακριτικό «SL3» στην άλλη όψη του, με διάμετρο 10,1 mm.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

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

ως μονοθεραπεία

- σε ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με διαίτα 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 διαίτα και η άσκηση μαζί με μετφορμίνη μόνο δεν παρέχουν επαρκή γλυκαιμικό έλεγχο.
- μία σουλφονουλουρία όταν η διαίτα και η άσκηση μαζί με την 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 (PPAR $\gamma$ ) (π.χ. μία θειαζολιδινεδιόνη), όταν η χρήση ενός PPAR $\gamma$  αγωνιστή είναι κατάλληλη και όταν η διαίτα και η άσκηση μαζί με τον PPAR $\gamma$  αγωνιστή μόνο δεν παρέχουν επαρκή γλυκαιμικό έλεγχο.

ως τριπλή από του στόματος χορηγούμενη θεραπεία σε συνδυασμό με

- μία 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 PPARγ αγωνιστή και μετφορμίνη, όταν η χρήση ενός PPARγ 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/Mylan ενδείκνυται επίσης ως πρόσθετη 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 ή/και PPARγ αγωνιστή, η δόση της μετφορμίνης ή/και του PPARγ αγωνιστή θα πρέπει να διατηρείται, και το Sitagliptin/Mylan να συγχορηγείται.

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

Εάν παραλειφθεί μία δόση του Sitagliptin/Mylan, 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]  $\geq 60$  έως  $< 90$  ml/min), δεν απαιτείται καμία αναπροσαρμογή της δόσης.

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

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

Για ασθενείς με σοβαρού βαθμού νεφρική δυσλειτουργία (GFR  $\geq 15$  έως  $< 30$  ml/min), ή με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (NNTΣ) (GFR  $< 15$  mL/min), συμπεριλαμβανομένων εκείνων για τους οποίους απαιτείται αιμοδιύλιση ή περιτοναιοδιύλιση, η δόση του Sitagliptin/Mylan είναι 25 mg άπαξ ημερησίως. Η θεραπεία μπορεί να χορηγηθεί ανεξάρτητα από τον χρονικό προγραμματισμό της αιμοκάθαρσης.

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

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπιου έως μέτριου βαθμού ηπατική δυσλειτουργία. Το Sitagliptin/Mylan 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

Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης 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/Mylan 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.

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### Γενικά

Το Sitagliptin/Mylan 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/Mylan και άλλα πιθανόν υποπτευόμενα φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να διακοπούν. Εάν η οξεία παγκρεατίτιδα επιβεβαιωθεί, το Sitagliptin/Mylan δεν πρέπει να αρχίσει ξανά. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό παγκρεατίτιδας.

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

Σε κλινικές μελέτες με το Sitagliptin/Mylan ως μονοθεραπεία και ως μέρος της συνδυασμένης θεραπείας με φαρμακευτικά προϊόντα που δεν είναι γνωστό ότι προκαλούν υπογλυκαιμία (π.χ. μετφορμίνη ή/και ένα PPAR $\gamma$  αγωνιστή), η συχνότητα εμφάνισης 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 σουλφονουλουρία. Συνεπώς, για να μειωθεί ο κίνδυνος της υπογλυκαιμίας μπορεί να εξετασθεί το ενδεχόμενο χορήγησης μιας μικρότερης δόσης σουλφονουλουρίας 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 NNTS για τους οποίους απαιτείται αιμοδιύλιση ή περιτοναιοδιύλιση (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 του για τη χρήση 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 περιλαμβάνουν αναφυλαξία, αγγειοοίδημα, και αποφολιδωτικές 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. Εάν υπάρχει υποψία για αντίδραση υπερευαισθησίας, το Sitagliptin/Mylan πρέπει να διακοπεί. Απαιτείται η αξιολόγηση άλλων πιθανών αιτιών για το συμβάν, και η έναρξη εναλλακτικής θεραπείας για το διαβήτη.

#### Πομφολυγώδες πεμφιγοειδές

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

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε 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 το 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 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 οργανικού ανιονικού μεταφορέα 3 (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. Η 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:** Διεξήχθη μία μελέτη για την εκτίμηση της επίδρασης της κυκλοσπορίνης, ενός ισχυρού αναστολέα της p-γλυκοπρωτεΐνης, στη φαρμακοκινητική της σιταγλιπτίνης. Η συγχορήγηση μίας εφάπαξ από του στόματος δόσης 100 mg σιταγλιπτίνης και μίας εφάπαξ από του στόματος δόσης 600 mg κυκλοσπορίνης αύξησε την AUC και τη C<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 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* υποδηλώνουν ότι η σιταγλιπτίνη δεν αναστέλλει ούτε επάγει τα ισοένζυμα CYP450. Σε κλινικές μελέτες, η σιταγλιπτίνη δεν τροποποίησε σημαντικά τη φαρμακοκινητική της μετοφορμίνης, 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 ένας 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/Mylan δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης.

##### Θηλασμός

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

##### Γονιμότητα

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

#### **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το Sitagliptin/Mylan δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, κατά την οδήγηση ή τη χρήση μηχανημάτων, θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν ότι έχουν αναφερθεί ζάλη και υπνηλία.

Επιπλέον, οι ασθενείς πρέπει να είναι σε εγρήγορση σχετικά με τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας όταν το Sitagliptin/Mylan χορηγείται σε συνδυασμό με μία 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

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται παρακάτω (στον Πίνακα 1), ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και συχνότητα. Η συχνότητα εμφάνισης έχει ορισθεί 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 του φαρμάκου**

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα της ανεπιθύμητης ενέργειας
<b>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</b>	
θρομβοπενία	Σπάνια
<b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</b>	
αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένων των αναφυλακτικών αντιδράσεων*· †	Μη γνωστή συχνότητα
<b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>	
υπογλυκαιμία†	Συχνή
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>	
κεφαλαλγία	Συχνή
ζάλη	Όχι συχνή
<b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</b>	
διάμεση πνευμονοπάθεια*	Μη γνωστή συχνότητα
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος</b>	
δυσκοιλιότητα	Όχι συχνή
έμετος*	Μη γνωστή συχνότητα
οξεία παγκρεατίτιδα*· †· ‡	Μη γνωστή συχνότητα
θανατηφόρος και μη-θανατηφόρος αιμορραγική και νεκρωτική παγκρεατίτιδα*· †	Μη γνωστή συχνότητα
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>	
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
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>	
αρθραλγία*	Μη γνωστή συχνότητα
μυαλγία*	Μη γνωστή συχνότητα
οσφυαλγία*	Μη γνωστή συχνότητα
αρθροπάθεια*	Μη γνωστή συχνότητα
<b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b>	
επηρεασμένη νεφρική λειτουργία*	Μη γνωστή συχνότητα
οξεία νεφρική ανεπάρκεια	Μη γνωστή συχνότητα

\* Ανεπιθύμητες ενέργειες που ταυτοποιήθηκαν κατά την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου.

† 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 αναφέρθηκαν ανεξαρτήτως αιτιολογικής συσχέτισης με το φάρμακο, που 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) και 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 σουλφονουρίας 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 το συνδυασμό σουλφονουρίας και μετφορμίνης), περιφερικό οίδημα (συχνή με πιογλιταζόνη ή το συνδυασμό πιογλιταζόνης και μετφορμίνης), υπνηλία και διάρροια (όχι 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 Μελέτη Καρδιαγγειακής Ασφάλειας*

Η μελέτη αξιολόγησης καρδιαγγειακών εκβάσεων με σιταγλιπτίνη (TECOS) περιελάμβανε 7.332 ασθενείς που έλαβαν σιταγλιπτίνη, 100 mg ημερησίως (ή 50 mg ημερησίως εάν η αρχική eGFR ήταν  $\geq 30$  και  $< 50$  ml/λεπτό/1,73 m<sup>2</sup>) 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<sub>1c</sub>) 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 σουλφονουρία 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 σουλφονουρίας 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 που αναγράφεται παρακάτω:

Για Ελλάδα:

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων  
Μεσογείων 284  
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα.  
Τηλ: + 30 21 32040380/337  
Φαξ: + 30 21 06549585  
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>



Για Κύπρο:

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες  
Υπουργείο Υγείας  
CY-1475 Λευκωσία  
Τηλ: +357 22608607  
Φαξ: + 357 22608669  
Ιστότοπος: [www.moh.gov.cy/phs](http://www.moh.gov.cy/phs)

#### 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 την φάση Ι μελετών πολλαπλής δόσης δεν υπήρξαν κλινικές ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη δόση που παρατηρήθηκαν με σιταγλιπτίνη με δόσεις έως 600 mg ημερησίως για διαστήματα έως 10 ημέρες και των 400 mg ημερησίως για διαστήματα έως 28 ημέρες.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, είναι λογικό να εφαρμόσει κανείς τα συνήθη υποστηρικτικά μέτρα, όπως π.χ. 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 μία 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 περιτοναιοδιύλισης.

## 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

Το Sitagliptin/Mylan 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 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 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 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 την γλυκόζη έτσι ώστε όταν τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα 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 A1c (HbA1c), της γλυκόζης νηστείας, καθώς και της μεταγευματικής γλυκόζης. Ο γλυκοζοεξαρτώμενος μηχανισμός δράσης της σιταγλιπτίνης είναι διαφορετικός από τον μηχανισμό της σουλφονυλουρίας 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 μία 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 συγχορήγηση της σιταγλιπτίνης και μετορμίνης είχε μία επιπλέον 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 HbA1c 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 18 και 24 εβδομάδων, αντίστοιχα. Παρατηρήθηκε βελτίωση των υποκατάστατων δεικτών (surrogate markers) για τη λειτουργία των β κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων της 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 δειματοληψίες. 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 μελέτες, σε σύγκριση με μια μικρή μείωση 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 μετορμίνη 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 μία παρόμοια συχνότητα εμφάνισης υπογλυκαιμίας που αναφέρθηκε για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σιταγλιπτίνη ή εικονικό φάρμακο.

Μία 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 μετορμίνη. Η προσθήκη της σιταγλιπτίνης είτε στη γλιμεπιρίδη μόνο ή στη γλιμεπιρίδη και μετορμίνη επέφερε σημαντικές βελτιώσεις σε γλυκαιμικούς παραμέτρους. Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σιταγλιπτίνη είχαν

παρουσιάσει μέτρια αύξηση σωματικού βάρους σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Μία 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 εκείνους που έλαβαν το εικονικό φάρμακο. Η επίπτωση της υπογλυκαιμίας ήταν επίσης παρόμοια σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σιταγλιπτίνη ή εικονικό φάρμακο.

Μία 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 μία 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/ημέρα. Σε ασθενείς που έλαβαν μη προαναμεμιγμένη (ενδιάμεσης/μακράς δράσης) ινσουλίνη, η μέση ημερήσια δοσολογία ήταν 44,3 U/ημέρα. Η προσθήκη της σιταγλιπτίνης στην ινσουλίνη παρείχε σημαντικές βελτιώσεις στις γλυκαιμικές παραμέτρους. Δεν υπήρξε 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\***

<b>Μελέτη</b>	<b>Μέση αρχική τιμή HbA1c (%)</b>	<b>Μέση μεταβολή από την αρχική τιμή HbA1c (%)†</b>	<b>Μέση μεταβολή της HbA1c διορθωμένη ως προς το εικονικό φάρμακο (%) † (95 % CI)</b>
<b>Μελέτες μονοθεραπείας</b>			
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)
<b>Μελέτες συνδυασμένης θεραπείας</b>			
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	8,1	-0,9	-0,7‡ (-0,9, -0,5)

Μελέτη	Μέση αρχική τιμή HbA1c (%)	Μέση μεταβολή από την αρχική τιμή HbA1c (%) <sup>†</sup>	Μέση μεταβολή της HbA1c διορθωμένη ως προς το εικονικό φάρμακο (%) <sup>†</sup> (95 % CI)
(N=163)			
Σιταγλιπτίνη 100 mg μία φορά ημερησίως προστέθηκε στη συνεχιζόμενη θεραπεία με γλιμεπιρίδη <sup>  </sup> (N=102)	8,4	-0,3	-0,6 <sup>‡</sup> (-0,8, -0,3)
Σιταγλιπτίνη 100 mg μία φορά ημερησίως προστέθηκε στη συνεχιζόμενη θεραπεία με γλιμεπιρίδη +μετφορμίνη <sup>  </sup> (N=115)	8,3	-0,6	-0,9 <sup>‡</sup> (-1,1, -0,7)
Σιταγλιπτίνη 100 mg μία φορά ημερησίως προστέθηκε στην συνεχιζόμενη θεραπεία με πιογλιταζόνη+μετφορμίνη <sup>#</sup> (N=152)	8,8	-1,2	-0,7 <sup>‡</sup> (-1,0, -0,5)
Αρχική θεραπεία (δύο φορές ημερησίως) <sup>  </sup> : Σιταγλιπτίνη 50 mg+ μετφορμίνη 500 mg (N=183)	8,8	-1,4	-1,6 <sup>‡</sup> (-1,8, -1,3)
Αρχική θεραπεία (δύο φορές ημερησίως) <sup>  </sup> : Σιταγλιπτίνη 50 mg+ μετφορμίνη 1000 mg (N=178)	8,8	-1,9	-2,1 <sup>‡</sup> (-2,3, -1,8)
Σιταγλιπτίνη 100 mg μία φορά ημερησίως προστέθηκε σε συνεχιζόμενη θεραπεία με ινσουλίνη (+/- μετφορμίνη) <sup>  </sup> (N=305)	8,7	-0,6 <sup>¶</sup>	-0,6 <sup>‡, ¶</sup> (-0,7, -0,4)

\* Πληθυσμός όλων των ασθενών που έλαβαν θεραπεία (ανάλυση πρόθεσης για θεραπεία).

<sup>†</sup> Μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων προσαρμοσμένη για την προηγούμενη αντιυπεργλυκαιμική θεραπεία και την αρχική τιμή.

<sup>‡</sup> p<0.001 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ή εικονικό φάρμακο + θεραπεία συνδυασμού.

<sup>§</sup> HbA1c (%) την εβδομάδα 18.

<sup>||</sup> HbA1c (%) την εβδομάδα 24.

<sup>#</sup> HbA1c (%) την εβδομάδα 26.

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

Μία 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 δίαιτα και άσκηση και οι οποίοι δεν έλαβαν αντι-υπεργλυκαιμική θεραπεία (χωρίς θεραπεία τουλάχιστον για

4 μήνες). Η μέση δοσολογία της μετφορμίνης ήταν περίπου 1.900 mg ημερησίως. Η μείωση της HbA1c 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 σωματικό βάρος μειώθηκε από την αρχική τιμή και στις δύο ομάδες (σιταγλιπτίνη, -0,6 kg, μετφορμίνη -1,9 kg).

Σε μία μελέτη σύγκρισης της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας μετά από προσθήκη της σιταγλιπτίνης 100 mg μία φορά ημερησίως ή της γλιπιζίδης (μία σουλφονουλουρία) σε ασθενείς με ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο μετά από μονοθεραπεία με μετφορμίνη, η σιταγλιπτίνη ήταν παρόμοια της γλιπιζίδης όσον αφορά τη μείωση της HbA1c. Η μέση δοσολογία γλιπιζίδης που χρησιμοποιήθηκε στην ομάδα σύγκρισης ήταν 10 mg ημερησίως, ενώ σε περίπου 40 % των ασθενών απαιτήθηκε δόση γλιπιζίδης 5 mg/ημέρα κατά την διάρκεια της μελέτης. Ωστόσο, περισσότεροι ασθενείς στην ομάδα με σιταγλιπτίνη διέκοψαν τη θεραπεία λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας από ότι 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). Σε αυτή τη μελέτη, ο λόγος προϊνσουλίνης 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 %).

Μία μελέτη 24 εβδομάδων ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο που περιελάμβανε 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 HbA1c κατά την έναρξη ήταν 8,74 % και η δόση της ινσουλίνης κατά την έναρξη ήταν 37 IU/ημέρα. Οι ασθενείς έλαβαν οδηγίες ώστε 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 HbA1c 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 διαφορά στη συχνότητα εμφάνισης σοβαρής υπογλυκαιμίας.

Μία μελέτη σύγκρισης σιταγλιπτίνης των 25 ή 50 mg μία φορά ημερησίως με γλιπιζίδη των 2,5 έως 20 mg/ημέρα διεξήχθη σε ασθενείς με μέτριου έως σοβαρού βαθμού νεφρική δυσλειτουργία. Αυτή η μελέτη συμπεριέλαβε 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 HbA1c ήταν -0,76 % με σιταγλιπτίνη και -0,64 % με γλιπιζίδη (Ανάλυση κατά το Πρωτόκολλο). Σε αυτή τη 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 της υπογλυκαιμίας στην ομάδα της σιταγλιπτίνης (6,2 %) ήταν σημαντικά μικρότερη από ότι στην ομάδα της γλιπιζίδης (17,0 %). Υπήρξε επίσης μία σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων σχετικά με τη μεταβολή του σωματικού βάρους από την αρχική τιμή (σιταγλιπτίνη -0,6 kg, γλιπιζίδη +1,2 kg).

Μία άλλη μελέτη σύγκρισης σιταγλιπτίνης των 25 mg μία φορά ημερησίως με γλιπιζίδη των 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 HbA1c ήταν -0,72 % με σιταγλιπτίνη και -0,87 % με γλιπιζίδη. Σε αυτή τη 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 της υπογλυκαιμίας δεν ήταν σημαντικά διαφορετική μεταξύ των ομάδων θεραπείας (σιταγλιπτίνη, 6,3 %, γλιπιζίδη, 10,8 %).

Σε μία 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 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 HbA1c (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 τυχαίοποιημένη μελέτη σε 14.671 ασθενείς στον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας με HbA1c  $\geq$  6,5 έως 8,0 % και με τεκμηριωμένη καρδιαγγειακή νόσο, που έλαβαν σιταγλιπτίνη (7.332) 100 mg ημερησίως (ή 50 mg ημερησίως εάν η αρχική eGFR ήταν  $\geq$  30 και < 50 ml/λεπτό/1,73 m<sup>2</sup>) ή εικονικό φάρμακο (7.339), τα οποία προστέθηκαν στη συνήθη αγωγή με στόχο την επίτευξη των τοπικών θεραπευτικών προτύπων γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) και τους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Ασθενείς με eGFR < 30 ml/λεπτό/1,73 m<sup>2</sup> δεν εντάχθηκαν στη μελέτη. Ο πληθυσμός της μελέτης περιελάμβανε 2.004 ασθενείς  $\geq$  75 ετών και 3.324 ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (eGFR < 60 ml/λεπτό/1,73 m<sup>2</sup>).

Κατά τη διάρκεια της μελέτης, η συνολική εκτιμώμενη μέση (SD) διαφορά στην HbA1c 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 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 Δευτερεύοντων 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*		
<b>Ανάλυση στον Πληθυσμό με Πρόθεση Θεραπείας</b>						
<b>Αριθμός ασθενών</b>	<b>7.332</b>		<b>7.339</b>		0,98 (0,89–1,08)	<0,001
<b>Πρωτεύον σύνθετο καταληκτικό σημείο</b>	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2		

(Θάνατος από καρδιαγγειακή νόσο, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή νοσηλεία για ασταθή στηθάγχη)						
<b>Δευτερεύον σύνθετο καταληκτικό σημείο</b> (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
<b>Δευτερεύον Αποτέλεσμα</b>						
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  $\geq 1$  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 μία 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 σε αντιυπεργλυκαιμική θεραπεία για τουλάχιστον 12 εβδομάδες (με HbA1c 6,5% έως 10%) ή ήταν σε σταθερή δόση ινσουλίνης για

τουλάχιστον 12 εβδομάδες (με HbA1c 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 HbA1c ήταν 7,5%. Η θεραπεία με σιταγλιπτίνη 100 mg δεν παρείχε σημαντική βελτίωση στην HbA1c στις 20 εβδομάδες. Η μείωση της HbA1c σε ασθενείς που έλαβαν σιταγλιπτίνη (N=95) ήταν 0,0% σε σύγκριση με 0,2% σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (N=95), μία διαφορά -0,2% (95% CI: -0,7, 0,3). Βλέπε παράγραφο 4.2.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### Απορρόφηση

Κατόπιν χορήγησης από το στόμα μίας 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/Mylan μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς τροφή.

Οι συγκεντρώσεις AUC της σιταγλιπτίνης στο πλάσμα αυξήθηκαν κατά δοσοεξαρτώμενο τρόπο. Δοσοεξαρτώμενη αναλογία δεν τεκμηριώθηκε για την  $C_{max}$  και C24hr (η  $C_{max}$  αυξήθηκε περισσότερο από ότι κατά τον δοσοεξαρτώμενο τρόπο και η C24hr αυξήθηκε κατά λιγότερο από ότι κατά τον δοσοεξαρτώμενο 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 αμετάβλητο στα ούρα.

Μετά από δόση [ $^{14}\text{C}$ ]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.

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 [ $^{14}\text{C}$ ]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 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 διαμεσολαβεί 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 (IC<sub>50</sub>=160  $\mu\text{M}$ ) ή τη μεταφορά μέσω p-γλυκοπρωτεΐνης (έως 250  $\mu\text{M}$ ) σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις του πλάσματος.



Σε μία 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 μία ανοιχτή μελέτη εφάπαξ δόσης για να αξιολογηθεί η φαρμακοκινητική μίας 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/Mylan στους ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, (Child-Pugh score  $\leq 9$ ). Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, (Child-Pugh score  $> 9$ ). Εντούτοις, επειδή 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 αυτό τον πληθυσμό, η προσαρμοσμένη δόση συγκέντρωσης της AUC της σιταγλιπτίνης στο πλάσμα ήταν περίπου 18% χαμηλότερη σε σύγκριση με τους ενήλικες ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 για μία 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 παρατηρήθηκε σε τρωκτικά με συστηματική έκθεση 58 φορές υψηλότερη από το επίπεδο έκθεσης στον άνθρωπο, ενώ το όριο μη επίδρασης βρέθηκε στις 19 φορές πάνω από το επίπεδο έκθεσης του ανθρώπου. Ανωμαλίες των κοπτήρων οδόντων παρατηρήθηκαν σε αρουραίους 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 αρουραίων 14 εβδομάδων. Η σημασία αυτών των ευρημάτων για τον άνθρωπο 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 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 23 φορές υψηλότερα από το επίπεδο της ανθρώπινης έκθεσης. Το όριο μη επίδρασης για 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 ποντίκια. Σε αρουραίους, υπήρξε αυξημένη παρουσία ηπατικών αδενωμάτων και καρκινωμάτων σε επίπεδα συστηματικής έκθεσης 58 φορές υψηλότερα του επιπέδου της ανθρώπινης έκθεσης. Από τη στιγμή που η ηπατοτοξικότητα έχει φανεί να σχετίζεται με επαγωγή της ηπατικής νεοπλασίας σε αρουραίους, αυτή η αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ηπατικών όγκων σε αρουραίους ήταν δευτερογενής της χρόνιας ηπατικής τοξικότητας σε αυτήν την υψηλή δόση. Εξαιτίας 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 προ ή κατά τη διάρκεια συνεύρεσης.

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

Μελέτες τοξικότητας της αναπαραγωγικής ικανότητας έδειξαν μία 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. 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 αρουραίων (σχέση γάλακτος/πλάσμα: 4:1).

## 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 6.1 Κατάλογος εκδόχων

#### Πυρήνας δισκίου

κυτταρίνη μικροκρυσταλλική  
καρμελλόζη νατρίουχος διασταυρούμενη  
πυριτίου οξείδιο κολλοειδές άνυδρο  
όξινο φωσφορικό ασβέστιο  
μαγνήσιο στεατικό

#### Επικάλυψη με λεπτό υμένιο

πολυβινυλαλκοόλη  
πολυαιθυλενογλυκόλη 3350  
τάλκης (E553b)  
τιτανίου διοξείδιο (E171)  
σιδήρου οξειδίο ερυθρό (E172)  
σιδήρου οξειδίο κίτρινο (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

Κυψέλες (blisters) από OPA/Αλουμίνιο/PVC//Αλουμίνιο που περιέχουν

*Για τα 25 mg:* 14, 28, 30, 56 ή 98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ή σε διάτρητες κυψέλες μονάδας δόσης (unit dose blisters) από OPA/Αλουμίνιο/PVC//Αλουμίνιο που περιέχουν 14 x 1, 28 x 1 ή 30 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ή σε ημερολογιακές συσκευασίες που περιέχουν 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

*Για τα 50 mg:* 14, 28, 30, 56 ή 98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ή σε διάτρητες κυψέλες μονάδας δόσης (unit dose blisters) από OPA/Αλουμίνιο/PVC//Αλουμίνιο που περιέχουν 14 x 1, 28 x 1 ή 56 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ή σε ημερολογιακές συσκευασίες που περιέχουν 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

*Για τα 100 mg:* 14, 28, 30, 56 ή 98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ή σε διάτρητες κυψέλες μονάδας δόσης (unit dose blisters) από OPA/Αλουμίνιο/PVC//Αλουμίνιο που περιέχουν 14 x 1, 28 x 1 ή 56 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ή σε ημερολογιακές συσκευασίες που περιέχουν 28 ή 56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Λευκές φιάλες από HDPE με βιδωτό πώμα πολυπροπυλενίου και σφράγιση επαγωγής με κάλυμμα αλουμινίου που περιέχουν

*Για τα 25 mg:* 98, 100 ή 250 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

*Για τα 50 mg:* 98, 100 ή 250 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

*Για τα 100 mg:* 98, 100 ή 250 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

Mylan Ireland Limited  
Unit 35/36 Grange Parade  
Baldoyle Industrial Estate  
Dublin 13

Ιρλανδία

**Τοπικός αντιπρόσωπος στην Κύπρο:**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ.,  
Λεωφ. Γιάννου Κρανιδιώτη 226,  
2234, Λατσία, Λευκωσία,  
Τηλ.: 22207700

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Αριθμός Άδειας Κυκλοφορίας Ελλάδος:

Sitagliptin/Mylan 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία:

Sitagliptin/Mylan 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία:

Sitagliptin/Mylan 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία:

Αριθμός Άδειας Κυκλοφορίας Κύπρου:

Sitagliptin/Mylan 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία:

Sitagliptin/Mylan 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία:

Sitagliptin/Mylan 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία:

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

Για την Ελλάδα:

Για την Κύπρο:

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

Για την Ελλάδα:

Για την Κύπρο:

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

**Για την Ελλάδα:**

**Για την Κύπρο:**