


**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**


## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Sitagavia 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Sitagavia 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Sitagavia 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Sitagavia 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 25 mg σιταγλιπτίνης.

Sitagavia 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 50 mg σιταγλιπτίνης.

Sitagavia 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 100 mg σιταγλιπτίνης.

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

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (δισκία)

Sitagavia 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Χρώματος ροζ, στρογγυλά, ελαφρώς αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία χαραγμένα με την ένδειξη K25 στη μια όψη του δισκίου (διάμετρος περίπου 7 mm, πάχος 2,0 – 3,2 mm).

Sitagavia 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Χρώματος ανοικτού πορτοκαλί, στρογγυλά, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με εγκοπή στη μια όψη του δισκίου. Το δισκίο είναι χαραγμένο με την ένδειξη K στη μια πλευρά της εγκοπής και με την ένδειξη 50 στην άλλη πλευρά της εγκοπής (διάμετρος περίπου 9 mm, πάχος 2,8 – 3,8 mm).  
Το δισκίο μπορεί να διαχωριστεί σε δύο ίσες δόσεις.

Sitagavia 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Χρώματος καστανοπορτοκαλί, στρογγυλά, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με εγκοπή στη μια όψη του δισκίου. Το δισκίο είναι χαραγμένο με την ένδειξη K στη μια πλευρά της εγκοπής και με την ένδειξη 100 στην άλλη πλευρά της εγκοπής (διάμετρος περίπου 11 mm, πάχος 3,3 – 4,5 mm).  
Το δισκίο μπορεί να διαχωριστεί σε δύο ίσες δόσεις.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Σε ενήλικες ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, το Sitagavia 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 στόματος χορηγούμενη θεραπεία σε συνδυασμό με:

- μετφορμίνη όταν η διαίτα και η άσκηση μαζί με μετφορμίνη μόνο δεν παρέχουν επαρκή γλυκαιμικό έλεγχο.
- μια σουλφονουλουρία όταν η διαίτα και η άσκηση μαζί με τη μέγιστη ανεκτή δόση μιας σουλφονουλουρίας μόνο δεν παρέχουν επαρκή γλυκαιμικό έλεγχο και όταν η μετφορμίνη δεν είναι κατάλληλη λόγω αντενδείξεων ή μη ανεκτικότητας.
- έναν ενεργοποιημένο υποδοχέα του γάμμα (PPAR $\gamma$ ) αγωνιστή (π.χ. μία θειαζολιδινεδιόνη) που επάγει τον πολλαπλασιασμό των υπεροξεισωμάτων 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 στόματος χορηγούμενη θεραπεία σε συνδυασμό με:

- μια σουλφονουλουρία και μετφορμίνη όταν η διαίτα και η άσκηση μαζί με τη διπλή θεραπεία με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα δεν παρέχουν επαρκή γλυκαιμικό έλεγχο.
- έναν PPAR $\gamma$  αγωνιστή και μετφορμίνη όταν η χρήση ενός PPAR $\gamma$  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 Sitagavία ενδείκνυται επίσης ως συμπληρωματική θεραπεία στην ινσουλίνη (με ή χωρίς μετφορμίνη) όταν η διαίτα και η άσκηση μαζί με σταθερή δόση ινσουλίνης δεν παρέχουν επαρκή γλυκαιμικό έλεγχο.

## 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

### Δοσολογία

Η δόση είναι 100 mg σιταγλιπτίνης άπαξ ημερησίως. Όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με μετφορμίνη και/ή PPAR $\gamma$  αγωνιστή, η δόση της μετφορμίνης και/ή του PPAR $\gamma$  αγωνιστή πρέπει να διατηρείται, και το Sitagavία να χορηγείται ταυτόχρονα.

Όταν το Sitagavία χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με μια σουλφονουλουρία ή με ινσουλίνη, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης μιας χαμηλότερης δόσης σουλφονουλουρίας ή ινσουλίνης για να μειωθεί ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας (βλ. παράγραφο 4.4).

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

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### Νεφρική δυσλειτουργία

Όταν εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης σιταγλιπτίνης σε συνδυασμό με ένα άλλο αντιδιαβητικό φαρμακευτικό προϊόν, πρέπει να ελέγχονται οι προϋποθέσεις χρήσης του σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Για ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (ρυθμός σπειραματικής διήθησης [GFR]  $\geq$  60 έως < 90 ml/min), δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.


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

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

Για ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ( $GFR \geq 15$  έως  $< 30$  ml/min) ή με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (NNTΣ) ( $GFR < 15$  ml/min), συμπεριλαμβανομένων εκείνων που χρήζουν αιμοκάθαρσης ή περιτοναϊκής διύλισης, η δόση του Sitagavia είναι 25 mg άπαξ ημερησίως. Η αγωγή μπορεί να χορηγηθεί ανεξάρτητα από τον χρονικό προγραμματισμό της αιμοκάθαρσης.

Καθώς υφίσταται προσαρμογή της δοσολογίας βάσει της νεφρικής λειτουργίας, συνιστάται να εκτιμάται η νεφρική λειτουργία πριν από την έναρξη της θεραπείας με Sitagavia και κατόπιν περιοδικά.

#### Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια έως μέτριου βαθμού ηπατική δυσλειτουργία. Η σιταγλιπτίνη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία και θα πρέπει να δίνεται προσοχή (βλ. παράγραφο 5.2).

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

#### Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή 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 Sitagavia μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή.

### 4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία 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 Sitagavia δεν 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 συσχετιστεί με κίνδυνο ανάπτυξης οξείας παγκρεατίτιδας. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για το χαρακτηριστικό σύμπτωμα της οξείας παγκρεατίτιδας: επιμέμον, σοβαρό κοιλιακό άλγος. Υποχώρηση της παγκρεατίτιδας έχει παρατηρηθεί μετά τη διακοπή της σιταγλιπτίνης (με ή χωρίς υποστηρικτική θεραπεία), αλλά έχουν αναφερθεί πολύ σπάνιες περιπτώσεις νεκρωτικής ή αιμορραγικής


παγκρεατίτιδας και/ή θάνατος. Εάν υπάρχει υποψία για παγκρεατίτιδα, το Sitagavia και άλλα δυναμικά ύποπτα φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να διακόπτονται. Εάν η οξεία παγκρεατίτιδα επιβεβαιωθεί, το Sitagavia δεν πρέπει να χορηγηθεί ξανά. Πρέπει να δίνεται προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό παγκρεατίτιδας.

#### Υπογλυκαιμία όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα αντιυπεργλυκαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα

Σε κλινικές δοκιμές με σιταγλιπτίνη ως μονοθεραπεία και ως μέρος της συνδυασμένης θεραπείας με φαρμακευτικά προϊόντα που δεν είναι γνωστό ότι προκαλούν υπογλυκαιμία (π.χ. μετορμίνη και/ή ένα PPAR $\gamma$  αγωνιστή), τα ποσοστά των περιπτώσεων υπογλυκαιμίας που αναφέρθηκαν με τη σιταγλιπτίνη ήταν παρόμοια με τα ποσοστά 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 εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης μιας χαμηλότερης δόσης σουλφονουρίας ή ινσουλίνης (βλ. παράγραφο 4.2).

#### Νεφρική δυσλειτουργία

Η σιταγλιπτίνη απεκκρίνεται από τους νεφρούς. Προκειμένου να επιτευχθούν συγκεντρώσεις σιταγλιπτίνης στο πλάσμα παρόμοιες με αυτές των ασθενών με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, συνιστώνται χαμηλότερες δόσεις σε ασθενείς με GFR < 45 ml/min, καθώς επίσης σε ασθενείς με NNTS που χρήζουν αιμοκάθαρσης ή περιτοναϊκής διύλισης (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Όταν εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης σιταγλιπτίνης σε συνδυασμό με ένα άλλο αντιδιαβητικό φαρμακευτικό προϊόν, πρέπει να ελέγχονται οι προϋποθέσεις χρήσης του σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

#### Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Έχουν υπάρξει αναφορές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου για σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σιταγλιπτίνη. Αυτές οι αντιδράσεις περιλαμβάνουν αναφυλαξία, αγγειοοίδημα, και αποφολιωτικές δερματικές αντιδράσεις συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson. Η εμφάνιση αυτών των αντιδράσεων σημειώθηκε εντός των πρώτων 3 μηνών μετά την έναρξη της θεραπείας, με ορισμένες αναφορές να συμβαίνουν μετά την πρώτη δόση. Εάν υπάρχει υποψία για αντίδραση υπερευαισθησίας, το Sitagavia πρέπει να διακόπτεται. Πρέπει να εκτιμώνται άλλες πιθανές αιτίες για το συμβάν και να ξεκινά εναλλακτική θεραπεία για τον διαβήτη.

#### Πομφολυγώδες πεμφιγοειδές

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

#### Έκδοχα

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι δηλαδή ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

#### Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη σιταγλιπτίνη

Τα κλινικά δεδομένα που περιγράφονται παρακάτω υποδηλώνουν ότι ο κίνδυνος κλινικά σημαντικών αλληλεπιδράσεων με τη 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 που διαμεσολαβείται


από το CYP3A4, παίζει μόνο ένα μικρό ρόλο στην κάθαρση της σιταγλιπτίνης. Ο μεταβολισμός ενδεχομένως να παίζει έναν πιο σημαντικό ρόλο στην αποβολή της σιταγλιπτίνης στην κατάσταση σοβαρής νεφρικής δυσλειτουργίας ή νεφρικής νόσου τελικού σταδίου (NNTΣ). Για το λόγο αυτό, είναι δυνατόν ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, ριτοναβίρη, κλαριθρομυκίνη) να μπορούν να μεταβάλλουν την φαρμακοκινητική της σιταγλιπτίνης σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή NNTΣ. Η επίδραση των ισχυρών αναστολέων του CYP3A4 στην κατάσταση νεφρικής δυσλειτουργίας δεν έχει αξιολογηθεί σε κλινική μελέτη.

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

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

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

Δεδομένα *in vitro* υποδηλώνουν ότι η σιταγλιπτίνη δεν αναστέλλει ούτε επάγει τα ισοένζυμα του CYP450. Σε κλινικές μελέτες, η σιταγλιπτίνη δεν μετέβαλε σημαντικά τη φαρμακοκινητική της μετορμίνης, της γλυβουρίδης, της σιμβαστατίνης, της ροσιγλιταζόνης, της βαρφαρίνης, ή των από στόματος αντισυλληπτικών, παρέχοντας *in vivo* ένδειξη για μικρή τάση πρόκλησης αλληλεπιδράσεων με τα υποστρώματα των CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 και με 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 σχετικά με τη χρήση της σιταγλιπτίνης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα σε υψηλές δόσεις (βλ. παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο δεν είναι γνωστός. Λόγω της έλλειψης δεδομένων στον άνθρωπο, το Sitagavία δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η σιταγλιπτίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν ότι η σιταγλιπτίνη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Το Sitagavία δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.


### Γονιμότητα

Δεδομένα από ζώα δεν υποδηλώνουν 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 Sitagavina δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, κατά την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανημάτων, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι έχουν αναφερθεί ζάλη και υπνηλία.

Επιπλέον, οι ασθενείς πρέπει να έχουν προειδοποιηθεί σχετικά με τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας όταν το Sitagavina χορηγείται σε συνδυασμό με μια σουλφονουλουρία ή με ινσουλίνη.

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Σύνοψη του 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 %) (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Λίστα ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται ακολούθως (Πίνακας 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 αναφέρθηκαν σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες μονοθεραπείας σιταγλιπτίνης και κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία**

<b>Ανεπιθύμητη ενέργεια</b>	<b>Συχνότητα ανεπιθύμητης ενέργειας</b>
<b>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</b>	
θρομβοπενία	Σπάνια
<b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</b>	
αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένων αναφυλακτικών αντιδράσεων <sup>*,†</sup>	Μη γνωστή συχνότητα
<b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>	
υπογλυκαιμία <sup>†</sup>	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 <sup>*</sup>	Μη γνωστή συχνότητα
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b>	
δυσκοιλιότητα	Όχι συχνή
έμετος <sup>*</sup>	Μη γνωστή συχνότητα
PI_Text040211_2	– Updated:
	Page 7 of 20


οξεία παγκρεατίτιδα <sup>*,†,‡</sup>	Μη γνωστή συχνότητα
θανατηφόρος και μη θανατηφόρος αιμορραγική και νεκρωτική παγκρεατίτιδα <sup>*,†</sup>	Μη γνωστή συχνότητα
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>	
κνησμός*	Όχι συχνή
αγγειοοίδημα <sup>*,†</sup>	Μη γνωστή συχνότητα
εξάνθημα <sup>*,†</sup>	Μη γνωστή συχνότητα
κνίδωση <sup>*,†</sup>	Μη γνωστή συχνότητα
δερματική αγγειίτιδα <sup>*,†</sup>	Μη γνωστή συχνότητα
αποφολιδωτικές δερματικές καταστάσεις συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson <sup>*,†</sup>	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 αναφέρθηκαν κατά την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία.

† **Βλ. παράγραφο 4.4.**

‡ Βλ. παρακάτω την *Καρδιαγγειακή Μελέτη Ασφάλειας TECOS*

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Επιπρόσθετα των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με το φάρμακο και περιγράφονται παραπάνω, ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ανεξαρτήτως αιτιολογικής συσχέτισης με τη φαρμακευτική αγωγή και που παρουσιάστηκαν τουλάχιστον στο 5 % και πιο συχνά σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σιταγλιπτίνη, περιελάμβαναν λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος και ρινοφαρυγγίτιδα.

Επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν ανεξαρτήτως αιτιολογικής συσχέτισης με τη φαρμακευτική αγωγή, οι οποίες εμφανίστηκαν συχνότερα σε ασθενείς που έλαβαν 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 περιελάμβαναν οστεοαρθρίτιδα και πόνο στα άκρα.

Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν συχνότερα σε μελέτες συνδυαστικής χρήσης της σιταγλιπτίνης με άλλα αντιδιαβητικά φαρμακευτικά προϊόντα από ότι σε μελέτες μονοθεραπείας με σιταγλιπτίνη. Αυτές περιελάμβαναν 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 συχνή 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.




### *Καρδιαγγειακή Μελέτη Ασφάλειας TECOS*

Η Μελέτη Αξιολόγησης Καρδιαγγειακών Εκβάσεων με Σιταγλιπτίνη (TECOS) περιελάμβανε 7.332 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σιταγλιπτίνη, 100 mg ημερησίως (ή 50 mg ημερησίως εάν η αρχική eGFR ήταν  $\geq 30$  και  $< 50$  ml/min/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 καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου. Η συνολική συχνότητα εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών σε ασθενείς που έλαβαν σιταγλιπτίνη ήταν παρόμοια με αυτή των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Στον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας, μεταξύ των ασθενών που χρησιμοποιούσαν ινσουλίνη και/ή μια 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 και/ή 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 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 στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284, 15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 213 2040380/337, Φαξ: + 30 210 6549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

## **4.9 Υπερδοσολογία**

### Συμπτώματα

Κατά τη διάρκεια ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών σε υγιή άτομα, χορηγήθηκαν εφάπαξ δόσεις έως και 800 mg σιταγλιπτίνης. Ελάχιστες αυξήσεις του διορθωμένου διαστήματος QT (QTc), που δεν θεωρήθηκαν κλινικά σημαντικές, παρατηρήθηκαν σε μια μελέτη στη δόση των 800 mg σιταγλιπτίνης. Δεν υπάρχει εμπειρία σε κλινικές μελέτες σχετικά με δόσεις άνω των 800 mg. Κατά τη Φάση I μελετών πολλαπλής δόσης, δεν υπήρξαν κλινικές ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη δόση που να παρατηρήθηκαν με σιταγλιπτίνη σε δόσεις έως 600 mg ημερησίως για διαστήματα έως 10 ημέρες και 400 mg ημερησίως για διαστήματα έως 28 ημέρες.

### Αντιμετώπιση

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, είναι εύλογο να εφαρμόζονται τα συνήθη υποστηρικτικά μέτρα, π.χ., απομάκρυνση του μη απορροφημένου υλικού από τη γαστρεντερική οδό, κλινική παρακολούθηση (συμπεριλαμβανομένης της λήψης ηλεκτροκαρδιογραφήματος) και εισαγωγή υποστηρικτικής θεραπείας εάν απαιτείται.

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

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**


## 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα χρησιμοποιούμενα στον σακχαρώδη διαβήτη, Φάρμακα για τη μείωση του σακχάρου του αίματος, εξαιρουμένων των ινσουλινών, κωδικός ATC: A10BH01.

### Μηχανισμός δράσης

Η σιταγλιπτίνη είναι μέλος μιας κατηγορίας από του στόματος αντιυπεργλυκαιμικών παραγόντων που ονομάζονται αναστολείς της διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης 4 (DPP-4). Η βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου που παρατηρείται με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν ενδεχομένως 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 ινσουλινotropου πολυπεπτιδίου (GIP), απελευθερώνονται από το έντερο κατά τη διάρκεια της ημέρας και τα επίπεδά τους αυξάνονται ως απάντηση σε ένα γεύμα. Οι ινκρετίνες αποτελούν 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.

Έχει δειχθεί ότι η θεραπεία με GLP-1 ή με αναστολείς της DPP-4 σε ζωικά μοντέλα με διαβήτη τύπου 2, βελτιώνει την απόκριση των βήτα κυττάρων στη γλυκόζη και διεγείρει τη βιοσύνθεση και απελευθέρωση της ινσουλίνης. Με τα υψηλότερα επίπεδα ινσουλίνης ενισχύεται η πρόσληψη της γλυκόζης από τους ιστούς. Επιπρόσθετα, το GLP-1 μειώνει την έκκριση της γλυκαγόνης από τα άλφα κύτταρα του παγκρέατος. Οι μειωμένες συγκεντρώσεις γλυκαγόνης μαζί με τα αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης οδηγούν σε μειωμένη ηπατική παραγωγή γλυκόζης, που έχει ως αποτέλεσμα μείωση των επιπέδων γλυκόζης του αίματος. Οι επιδράσεις του GLP-1 και του GIP είναι εξαρτώμενες από τη γλυκόζη έτσι ώστε όταν οι συγκεντρώσεις γλυκόζης στο αίμα είναι χαμηλές, δεν παρατηρείται διέγερση της απελευθέρωσης της ινσουλίνης ούτε καταστολή της έκκρισης της γλυκαγόνης μέσω του GLP-1. Και για τα δύο, GLP-1 και GIP, η διέγερση της απελευθέρωσης της ινσουλίνης ενισχύεται μόλις τα επίπεδα της γλυκόζης ανέλθουν πάνω από τις φυσιολογικές συγκεντρώσεις. Επιπλέον, το GLP-1 δεν επηρεάζει τη φυσιολογική απόκριση της γλυκαγόνης σε υπογλυκαιμία. Η δραστηριότητα των GLP-1 και GIP περιορίζεται από τη δράση του ενζύμου DPP-4, το οποίο υδρόλυει 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 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<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>), της γλυκόζης νηστείας και της μεταγευματικής γλυκόζης. Ο γλυκοζοεξαρτώμενος μηχανισμός δράσης της σιταγλιπτίνης είναι διαφορετικός από το μηχανισμό των σουλφονουριδίων, ο οποίος αυξάνει την έκκριση της ινσουλίνης ακόμη και όταν τα επίπεδα της γλυκόζης είναι χαμηλά και μπορεί να οδηγήσει σε υπογλυκαιμία σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και σε φυσιολογικά άτομα. Η σιταγλιπτίνη είναι ένας ισχυρός και υψηλά εκλεκτικός αναστολέας του ενζύμου DPP-4 και δεν αναστέλλει τα στενά σχετιζόμενα ένζυμα DPP-8 ή DPP-9 σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις.

Σε μία μελέτη δύο ημερών σε υγιή άτομα, η σιταγλιπτίνη ως μονοθεραπεία αύξησε τις συγκεντρώσεις του ενεργού GLP-1, ενώ η μετοφομίνη ως μονοθεραπεία αύξησε τις συγκεντρώσεις του ενεργού και ολικού GLP-1 σε παρόμοια ποσοστά. Η συγχορήγηση σιταγλιπτίνης και μετοφομίνης είχε αθροιστική επίδραση στις συγκεντρώσεις του ενεργού GLP-1. Η σιταγλιπτίνη, αλλά όχι η μετοφομίνη, αύξησε τις συγκεντρώσεις του ενεργού GIP.

### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

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


Διεξήχθησαν δύο μελέτες για να αξιολογηθούν η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της σιταγλιπτίνης ως μονοθεραπεία. Η θεραπεία με σιταγλιπτίνη στα 100 mg άπαξ ημερησίως ως μονοθεραπεία επέφερε σημαντικές βελτιώσεις στην HbA<sub>1c</sub>, 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 εβδομάδων η μια και 24 εβδομάδων η άλλη. Παρατηρήθηκε βελτίωση των υποκατάστατων δεικτών για τη λειτουργία των βήτα κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων της HOMA-β (Αξιολόγηση Μοντέλου Ομοιόστασης κυττάρων-β), του λόγου προΐνσουλίνης προς ινσουλίνη, και των μετρήσεων της απόκρισης των βήτα κυττάρων μέσω της δοκιμασίας ανοχής σε κανονική διατροφή με συχνές δειγματοληψίες. Η συχνότητα εμφάνισης υπογλυκαιμίας που παρατηρήθηκε σε ασθενείς που έλαβαν σιταγλιπτίνη ήταν παρόμοια με αυτή του εικονικού φαρμάκου. Το σωματικό βάρος δεν αυξήθηκε από την αρχική τιμή με τη θεραπεία σιταγλιπτίνης σε καμία από τις μελέτες, εν συγκρίσει με μια μικρή μείωση σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Η σιταγλιπτίνη 100 mg άπαξ ημερησίως παρείχε σημαντική βελτίωση των γλυκαιμικών παραμέτρων σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε δύο μελέτες διάρκειας 24 εβδομάδων με σιταγλιπτίνη ως συμπληρωματική θεραπεία, μια σε συνδυασμό με μετφορμίνη και μια σε συνδυασμό με πιογλιταζόνη. Η μεταβολή στο σωματικό βάρος από την αρχική τιμή ήταν παρόμοια για τους ασθενείς που έλαβαν σιταγλιπτίνη σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο. Σε αυτές τις μελέτες υπήρξε μία παρόμοια συχνότητα εμφάνισης υπογλυκαιμίας που αναφέρθηκε για ασθενείς που έλαβαν σιταγλιπτίνη ή εικονικό φάρμακο.

Μια μελέτη διάρκειας 24 εβδομάδων ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, σχεδιάστηκε προκειμένου να αξιολογηθούν η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της σιταγλιπτίνης (100 mg άπαξ ημερησίως) που προστέθηκε σε γλιμεπιρίδη μόνο ή σε γλιμεπιρίδη σε συνδυασμό με μετφορμίνη. Η προσθήκη της σιταγλιπτίνης είτε στη γλιμεπιρίδη μόνο ή στη γλιμεπιρίδη και μετφορμίνη επέφερε σημαντικές βελτιώσεις των γλυκαιμικών παραμέτρων. 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 αξιολογηθούν η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της σιταγλιπτίνης (100 mg άπαξ ημερησίως) που προστέθηκε στο συνδυασμό πιογλιταζόνης και μετφορμίνης. Η προσθήκη της σιταγλιπτίνης στην πιογλιταζόνη και μετφορμίνη επέφερε σημαντικές βελτιώσεις των γλυκαιμικών παραμέτρων. Η μεταβολή στο σωματικό βάρος από την αρχική τιμή ήταν παρόμοια για τους ασθενείς που έλαβαν σιταγλιπτίνη σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο. Η συχνότητα εμφάνισης υπογλυκαιμίας ήταν επίσης παρόμοια σε ασθενείς που έλαβαν σιταγλιπτίνη ή εικονικό φάρμακο.

Μια μελέτη διάρκειας 24 εβδομάδων ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, σχεδιάστηκε προκειμένου να αξιολογηθούν η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της σιταγλιπτίνης (100 mg άπαξ ημερησίως) που προστέθηκε στην ινσουλίνη (σε μια σταθερή δόση για τουλάχιστον 10 εβδομάδες) με ή χωρίς μετφορμίνη (τουλάχιστον 1.500 mg). Σε ασθενείς που έλαβαν προαναμεμιγμένη ινσουλίνη, η μέση ημερήσια δοσολογία ήταν 70,9 U/ημερησίως. Σε ασθενείς που έλαβαν μη προαναμεμιγμένη (ενδιάμεσης/μακράς δράσης) ινσουλίνη, η μέση ημερήσια δόση ήταν 44,3 U/ημερησίως. Η προσθήκη της σιταγλιπτίνης στην ινσουλίνη επέφερε σημαντικές βελτιώσεις των γλυκαιμικών παραμέτρων. Δεν υπήρξε καμία σημαντική αλλαγή από την αρχική τιμή σχετικά με το σωματικό βάρος σε καμία από τις δύο ομάδες.

Σε μια παραγοντικού σχεδιασμού μελέτη αρχικής θεραπείας διάρκειας 24 εβδομάδων ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, η σιταγλιπτίνη 50 mg δύο φορές ημερησίως σε συνδυασμό με μετφορμίνη (500 mg ή 1.000 mg δύο φορές ημερησίως) επέφερε 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 με


εικονικό φάρμακο. Δεν υπήρξε καμία αλλαγή από την αρχική τιμή για τους ασθενείς σε θεραπεία μόνο με σιταγλιπτίνη. Η συχνότητα εμφάνισης υπογλυκαιμίας ήταν παρόμοια μεταξύ των ομάδων θεραπείας.

**Πίνακας 2: Αποτελέσματα HbA<sub>1c</sub> σε μελέτες μονοθεραπείας ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο και σε μελέτες συνδυασμένης θεραπείας\***

Μελέτη	Μέση αρχική τιμή HbA <sub>1c</sub> (%)	Μέση μεταβολή από την αρχική τιμή HbA <sub>1c</sub> (%) <sup>†</sup>	Μέση μεταβολή διορθωμένη ως προς το εικονικό φάρμακο της HbA <sub>1c</sub> (%) <sup>†</sup> (95 % CI)
<b>Μελέτες μονοθεραπείας</b>			
Σιταγλιπτίνη 100 mg άπαξ ημερησίως <sup>§</sup> (N= 193)	8,0	-0,5	-0,6 <sup>‡</sup> (-0,8, -0,4)
Σιταγλιπτίνη 100 mg άπαξ ημερησίως (N= 229) <sup>  </sup>	8,0	-0,6	-0,8 <sup>‡</sup> (-1,0, -0,6)
<b>Μελέτες συνδυασμένης θεραπείας</b>			
Σιταγλιπτίνη 100 mg άπαξ ημερησίως προστέθηκε σε εν εξελίξει θεραπεία μετφορμίνης <sup>  </sup> (N=453)	8,0	-0,7	-0,7 <sup>‡</sup> (-0,8, -0,5)
Σιταγλιπτίνη 100 mg άπαξ ημερησίως προστέθηκε σε εν εξελίξει θεραπεία πιογλιταζόνης <sup>  </sup> (N=163)	8,1	-0,9	-0,7 <sup>‡</sup> (-0,9, -0,5)
Σιταγλιπτίνη 100 mg άπαξ ημερησίως προστέθηκε σε εν εξελίξει θεραπεία γλιμεπιρίδης <sup>  </sup> (N=102)	8,4	-0,3	-0,6 <sup>‡</sup> (-0,8, -0,3)
Σιταγλιπτίνη 100 mg άπαξ ημερησίως προστέθηκε σε εν εξελίξει θεραπεία γλιμεπιρίδης+μετφορμίνης <sup>  </sup> (N=115)	8,3	-0,6	-0,9 <sup>‡</sup> (-1,1, -0,7)
Σιταγλιπτίνη 100 mg άπαξ ημερησίως προστέθηκε σε εν εξελίξει θεραπεία πιογλιταζόνης+μετφορμίνης <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 1.000 mg (N=178)	8,8	-1,9	-2,1 <sup>‡</sup> (-2,3, -1,8)


Σιταγλιπτίνη 100 mg άπαξ ημερησίως προστέθηκε σε εν εξελίξει θεραπεία ινσουλίνης <sup>  </sup> (+/- μετφορμίνη) (N=305)	8,7	-0,6 <sup>¶</sup>	-0,6 <sup>‡¶</sup> (-0,7, -0,4)
---	-----	-------------------	------------------------------------

\* Πληθυσμός Όλοι οι Ασθενείς που Έλαβαν Θεραπεία (ανάλυση της πρόθεσης για θεραπεία).

† Μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων προσαρμοσμένη ως προς την προηγούμενη κατάσταση αντιυπεργλυκαιμικής θεραπείας και ως προς την αρχική τιμή.

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

§ HbA<sub>1c</sub> (%) την εβδομάδα 18.

<sup>||</sup> HbA<sub>1c</sub> (%) την εβδομάδα 24.

<sup>#</sup> HbA<sub>1c</sub> (%) την εβδομάδα 26.

<sup>¶</sup> Μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων προσαρμοσμένη ως προς τη χρήση μετφορμίνης κατά την Επίσκεψη 1 (να/όχι), ινσουλίνης κατά την Επίσκεψη 1 (προαναμεμειγμένη έναντι μη προαναμεμειγμένης [ενδιάμεσης ή μακράς δράσης]) και ως προς την αρχική τιμή. Οι αλληλεπιδράσεις ανά ομάδα θεραπείας (χρήση μετφορμίνης και ινσουλίνης) δεν ήταν σημαντικές (p > 0,10).

Μια μελέτη διάρκειας 24 εβδομάδων ελεγχόμενη με ενεργό παράγοντα (μετφορμίνη), σχεδιάστηκε προκειμένου να αξιολογηθούν η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της σιταγλιπτίνης 100 mg άπαξ ημερησίως (N=528) σε σύγκριση με μετφορμίνη (N=522) σε ασθενείς με ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο με διαίτα και άσκηση και οι οποίοι δεν έλαβαν αντιυπεργλυκαιμική θεραπεία (χωρίς θεραπεία τουλάχιστον για 4 μήνες). Η μέση δόση της μετφορμίνης ήταν περίπου 1.900 mg ημερησίως. Η μείωση της HbA<sub>1c</sub> από τις μέσες αρχικές τιμές του 7,2 % ήταν -0,43 % για τη σιταγλιπτίνη και -0,57 % για τη μετφορμίνη (Ανάλυση κατά το Πρωτόκολλο). Η συνολική συχνότητα εμφάνισης 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 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 μια μελέτη σύγκρισης της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας μετά από προσθήκη σιταγλιπτίνης 100 mg άπαξ ημερησίως ή γλιπιζίδης (μια σουλφονυλουρία) σε ασθενείς με ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο με μονοθεραπεία μετφορμίνης, η σιταγλιπτίνη ήταν παρόμοια της γλιπιζίδης όσον αφορά τη μείωση της HbA<sub>1c</sub>. Η μέση δόση γλιπιζίδης που χρησιμοποιήθηκε στην ομάδα σύγκρισης ήταν 10 mg ημερησίως, με το 40 % περίπου των ασθενών να χρειάζεται δόση γλιπιζίδης ≤ 5 mg ημερησίως κατά τη διάρκεια της μελέτης. Ωστόσο, περισσότεροι ασθενείς στην ομάδα της σιταγλιπτίνης διέκοψαν τη θεραπεία λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας από ότι στην ομάδα της γλιπιζίδης. Ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σιταγλιπτίνη παρουσίασαν μια σημαντική μέση μείωση του σωματικού βάρους από την αρχική τιμή σε σύγκριση με μια σημαντική αύξηση σωματικού βάρους σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε γλιπιζίδα (-1,5 έναντι +1,1 kg). Σε αυτή τη μελέτη, ο λόγος προΐνσουλίνης προς ινσουλίνη, ένας δείκτης της αποτελεσματικότητας της σύνθεσης και της απελευθέρωσης της ινσουλίνης, βελτιώθηκε με σιταγλιπτίνη και επιδεινώθηκε με τη θεραπεία γλιπιζίδης. Η συχνότητα εμφάνισης υπογλυκαιμίας στην ομάδα της σιταγλιπτίνης (4,9 %) ήταν σημαντικά χαμηλότερη από αυτήν της ομάδας της γλιπιζίδης (32,0 %).

Μια μελέτη διάρκειας 24 εβδομάδων ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο όπου συμμετείχαν 660 ασθενείς σχεδιάστηκε προκειμένου να αξιολογηθούν η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της σιταγλιπτίνης (100 mg άπαξ ημερησίως) όσον αφορά στη μεταβολή της δόσης ινσουλίνης, η οποία προστέθηκε στην ινσουλίνη γλαργίνη με ή χωρίς μετφορμίνη (τουλάχιστον 1.500 mg) κατά τη φάση εντατικοποίησης της θεραπείας ινσουλίνης. Η τιμή της HbA<sub>1c</sub> κατά την έναρξη ήταν 8,74 % και η δόση της ινσουλίνης κατά την έναρξη ήταν 37 IU/ημέρα. Οι ασθενείς καθοδηγήθηκαν να τιτλοποιήσουν τη δόση της ινσουλίνης γλαργίνης με βάση τις τιμές γλυκόζης νηστείας που ελήφθησαν


από μετρήσεις με τρύπημα του δακτύλου. 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<sub>1c</sub> σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σιταγλιπτίνη και ινσουλίνη (με ή χωρίς μετφορμίνη) ήταν -1,31 % συγκριτικά με -0,87 % σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο και ινσουλίνη (με ή χωρίς μετφορμίνη), μία διαφορά της τάξης του -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 εικονικό φάρμακο και ινσουλίνη (με ή χωρίς μετφορμίνη). Η διαφορά οφειλόταν κυρίως σε ένα υψηλότερο ποσοστό ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου οι οποίοι παρουσίασαν 3 ή περισσότερα επεισόδια υπογλυκαιμίας (9,4 έναντι 19,1 %). Δεν υπήρξε καμία διαφορά στη συχνότητα εμφάνισης σοβαρής υπογλυκαιμίας.

Μια μελέτη σύγκρισης σιταγλιπτίνης στα 25 ή 50 mg άπαξ ημερησίως με γλιπιζίδη στα 2,5 έως 20 mg/ημερησίως διεξήχθη σε ασθενείς με μέτριου βαθμού έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Αυτή η μελέτη συμπεριέλαβε 423 ασθενείς με χρόνια νεφρική δυσλειτουργία (υπολογισθείς ρυθμός σπειραματικής διήθησης < 50 ml/min). Μετά από 54 εβδομάδες, η μέση μείωση της HbA<sub>1c</sub> από την αρχική τιμή ήταν -0,76 % με σιταγλιπτίνη και -0,64 % με γλιπιζίδη (Ανάλυση κατά το Πρωτόκολλο). Σε αυτή τη μελέτη, το προφίλ αποτελεσματικότητας και ασφάλειας της σιταγλιπτίνης στα 25 ή 50 mg άπαξ 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 χαμηλότερη 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).

Μια άλλη μελέτη σύγκρισης σιταγλιπτίνης στα 25 mg άπαξ ημερησίως με γλιπιζίδη στα 2,5 έως 20 mg/ημερησίως διεξήχθη σε 129 ασθενείς με NNTΣ οι οποίοι υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση. Μετά από 54 εβδομάδες, η μέση μείωση της HbA<sub>1c</sub> από την αρχική τιμή ήταν -0,72 % με σιταγλιπτίνη και -0,87 % με γλιπιζίδη. Σε αυτή τη μελέτη, το προφίλ αποτελεσματικότητας και ασφάλειας της σιταγλιπτίνης στα 25 mg άπαξ 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 συμπεριέλαβε 91 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και χρόνια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 50 ml/min), η ασφάλεια και η ανοχή της θεραπείας με σιταγλιπτίνη στα 25 ή 50 mg άπαξ ημερησίως ήταν γενικά παρόμοια με αυτή του εικονικού φαρμάκου. Επιπλέον, μετά από 12 εβδομάδες, οι μέσες μειώσεις της HbA<sub>1c</sub> (σιταγλιπτίνη -0,59 %, εικονικό φάρμακο -0,18 %) και FPG (σιταγλιπτίνη -25,5 mg/dl, εικονικό φάρμακο -3,0 mg/dl) ήταν γενικά παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν σε άλλες μελέτες μονοθεραπείας σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Η TECOS ήταν μια τυχαιοποιημένη μελέτη σε 14.671 ασθενείς στον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας με HbA<sub>1c</sub> ≥ 6,5 έως 8,0 % και με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο, που έλαβαν σιταγλιπτίνη (7.332) 100 mg ημερησίως (ή 50 mg ημερησίως εάν η αρχική eGFR ήταν ≥ 30 και < 50 ml/min/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 (HbA<sub>1c</sub>) και καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου. Ασθενείς με eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> δεν εντάχθηκαν στη μελέτη. Ο πληθυσμός της μελέτης περιελάμβανε 2.004 ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών και 3.324 ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Κατά τη διάρκεια της μελέτης, η συνολική εκτιμηθείσα μέση (SD) διαφορά στην HbA<sub>1c</sub> μεταξύ των ομάδων σιταγλιπτίνης και εικονικού φαρμάκου ήταν 0,29 % (0,01), 95 % CI (-0,32, -0,27), p < 0,001.


Το πρωτεύον καρδιαγγειακό καταληκτικό σημείο ήταν ένα σύνθετο της πρώτης εμφάνισης θανάτου από καρδιαγγειακή νόσο, του μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου, του μη θανατηφόρου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, ή της νοσηλείας για ασταθή στηθάγχη. Τα δευτερεύοντα καρδιαγγειακά καταληκτικά σημεία περιελάμβαναν την πρώτη εμφάνιση θανάτου από καρδιαγγειακή νόσο, το μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου ή το μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, 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 περίοδο παρακολούθησης 3 ετών, η σιταγλιπτίνη, όταν προστέθηκε στη συνήθη θεραπεία, δεν αύξησε τον κίνδυνο μείζονων ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβαμάτων ή τον κίνδυνο νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια, σε σύγκριση με τη συνήθη θεραπεία χωρίς σιταγλιπτίνη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (Πίνακας 3).

**Πίνακας 3. Συχνότητες Εμφάνισης Σύνθετων Καρδιαγγειακών Αποτελεσμάτων και Βασικών Δευτερεύοντων Αποτελεσμάτων**

	Σιταγλιπτίνη 100 mg		Εικονικό φάρμακο		Αναλογία Κινδύνου (95% CI)	Τιμή p <sup>†</sup>
	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>			
<b>Πρωτεύον Σύνθετο Καταληκτικό Σημείο</b> (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
<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 <sup>‡</sup>	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 περιόδου παρακολούθησης).

<sup>†</sup> 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.

<sup>‡</sup> 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 στόματος δόσης 100 mg σε υγιή άτομα, η σιταγλιπτίνη απορροφήθηκε ταχέως, με μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (διάμεσος  $T_{max}$ ) να επιτυγχάνονται 1 έως 4 ώρες μετά τη 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 σιταγλιπτίνης με γεύμα υψηλών λιπαρών δεν είχε επίδραση στην φαρμακοκινητική, το Sitagavia μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς τροφή.

Η AUC της σιταγλιπτίνης στο πλάσμα αυξήθηκε κατά δοσοεξαρτώμενο τρόπο. Δοσοεξαρτώμενη αναλογία δεν τεκμηριώθηκε για τις  $C_{max}$  και  $C_{24hr}$  (η  $C_{max}$  αυξήθηκε περισσότερο από ότι κατά τον δοσοεξαρτώμενο τρόπο και η  $C_{24hr}$  αυξήθηκε λιγότερο από ότι κατά τον δοσοεξαρτώμενο τρόπο).

### Κατανομή

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

### Βιομετασχηματισμός

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

Μετά από δόση [<sup>14</sup>C]σιταγλιπτίνης από στόματος, 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 στο πλάσμα. *In vitro* μελέτες έδειξαν ότι το πρωταρχικό ένζυμο που ευθύνεται για τον περιορισμένο μεταβολισμό της σιταγλιπτίνης ήταν το CYP3A4 με συμβολή του CYP2C8.

*In vitro* δεδομένα 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 [<sup>14</sup>C]σιταγλιπτίνης από στόματος σε υγιή άτομα, περίπου το 100 % της χορηγούμενης ραδιενέργειας αποβλήθηκε 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 100 mg από στόματος 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 κυρίως μέσω νεφρικής απέκκρισης και περιλαμβάνει ενεργή σωληναριακή έκκριση. Η σιταγλιπτίνη αποτελεί υπόστρωμα για τον μεταφορέα-3 οργανικών ανιόντων στον άνθρωπο (hOAT-3), ο οποίος μεταφορέας μπορεί να εμπλέκεται στη νεφρική αποβολή της σιταγλιπτίνης. Η κλινική σημασία του hOAT-3 στη μεταφορά της σιταγλιπτίνης δεν έχει τεκμηριωθεί. Η σιταγλιπτίνη αποτελεί επίσης υπόστρωμα της p-γλυκοπρωτεΐνης, η οποία μπορεί να εμπλέκεται στη διαμεσολάβση της νεφρικής αποβολής της σιταγλιπτίνης. Ωστόσο, η κυκλοσπορίνη, ένας αναστολέας της p-γλυκοπρωτεΐνης, δεν μείωσε τη νεφρική κάθαρση της σιταγλιπτίνης. Η σιταγλιπτίνη δεν αποτελεί υπόστρωμα του OCT2 ή του OAT1 ή των μεταφορέων PEPT1/2. *In vitro*, η σιταγλιπτίνη δεν ανέστειλε το OAT3 (IC<sub>50</sub>=160 μM) ή τη διαμεσολαβούμενη από τη p-γλυκοπρωτεΐνη μεταφορά (έως 250 μM) σε θεραπευτικά ενδεικνυόμενες συγκεντρώσεις στο πλάσμα. Σε μια κλινική μελέτη η σιταγλιπτίνη είχε μικρή επίδραση στις συγκεντρώσεις διγοξίνης στο πλάσμα που δεικνύει ότι η σιταγλιπτίνη μπορεί να είναι ήπιος αναστολέας της p-γλυκοπρωτεΐνης.

#### Χαρακτηριστικά σε ασθενείς

Η φαρμακοκινητική της σιταγλιπτίνης ήταν γενικά παρόμοια σε υγιή άτομα και σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2.

#### Νεφρική δυσλειτουργία

Διεξήχθη μια ανοιχτής επισήμανσης μελέτη εφάπαξ δόσης προκειμένου να αξιολογηθεί η φαρμακοκινητική μιας μειωμένης δόσης σιταγλιπτίνης (50 mg) σε ασθενείς με χρόνια νεφρική δυσλειτουργία διαφόρων βαθμών σε σύγκριση με φυσιολογικούς υγιείς μάρτυρες. Η μελέτη περιελάμβανε ασθενείς με ήπια, μετρίου βαθμού 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, μετρίου βαθμού 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 ≥ 60 έως < 90 ml/min) και σε ασθενείς με μετρίου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία (GFR ≥ 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 μετρίου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία (GFR ≥ 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 συνεδρία αιμοκάθαρσης διάρκειας 3 έως 4 ωρών με έναρξη 4 ώρες μετά τη δόση). Προκειμένου να επιτευχθούν συγκεντρώσεις σιταγλιπτίνης στο πλάσμα παρόμοιες με αυτές


των ασθενών με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, συνιστώνται χαμηλότερες δόσεις σε ασθενείς με GFR < 45 ml/min (βλ. παράγραφο 4.2).

#### Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Sitagavia σε ασθενείς με ήπια ή μετρίου βαθμού ηπατική δυσλειτουργία, (βαθμολογία κατά Child-Pugh  $\leq$  9). Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, (βαθμολογία κατά Child-Pugh > 9). Ωστόσο, για το λόγο ότι η σιταγλιπτίνη αποβάλλεται κυρίως από τους νεφρούς, η σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία δεν αναμένεται να επηρεάσει τη φαρμακοκινητική της σιταγλιπτίνης.

#### Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης με βάση την ηλικία. Η ηλικία δεν επηρέασε κλινικά σημαντικά τη 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 κατά 19 % υψηλότερες συγκεντρώσεις σιταγλιπτίνης στο πλάσμα σε σύγκριση με νεαρότερα άτομα.

#### 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 είχαν κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της σιταγλιπτίνης σύμφωνα με φαρμακοκινητικά δεδομένα μιας σύνθετης ανάλυσης μελέτης Φάσης I και δεδομένα από φαρμακοκινητική ανάλυση σε πληθυσμό μελετών Φάσης I και Φάσης II.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Νεφρική και ηπατική τοξικότητα παρατηρήθηκαν σε τρωκτικά σε 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 κοπήρων οδόντων παρατηρήθηκαν σε αρουραίους σε επίπεδα έκθεσης 67 φορές πάνω από το επίπεδο κλινικής έκθεσης. Το όριο μη επίδρασης για αυτό το εύρημα ήταν 58 φορές υψηλότερο με βάση τη μελέτη διάρκειας 14 εβδομάδων σε αρουραίους. Η σημασία αυτών των ευρημάτων για τον άνθρωπο δεν είναι γνωστή. Παροδικά σωματικά συμπτώματα σχετιζόμενα με τη θεραπεία, μερικά από τα οποία υποδηλώνουν νευρική τοξικότητα, όπως αναπνοή με ανοικτό στόμα, σιελόρροια, λευκωπός αφρώδης έμετος, αταξία, τρόμος, μειωμένη δραστηριότητα και/ή κυρτή στάση παρατηρήθηκαν σε σκύλους σε επίπεδα έκθεσης περίπου 23 φορές υψηλότερα από το επίπεδο κλινικής έκθεσης. Επιπρόσθετα, πολύ ελαφρά έως ελαφρά εκφύλιση των σκελετικών μυών παρατηρήθηκε επίσης ιστολογικά σε δόσεις οι οποίες οδήγησαν σε επίπεδα συστηματικής έκθεσης 23 φορές υψηλότερα από το επίπεδο έκθεσης του ανθρώπου. Το όριο μη επίδρασης για αυτά τα ευρήματα βρέθηκε σε έκθεση 6 φορές υψηλότερη από το επίπεδο κλινικής έκθεσης.

Δεν έχει αποδειχθεί ότι η σιταγλιπτίνη είναι γενετοξική σε προκλινικές μελέτες. Η σιταγλιπτίνη δεν ήταν καρκινογόνος σε ποντικούς. Σε αρουραίους, υπήρξε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ηπατικών αδενωμάτων και καρκινωμάτων σε επίπεδα συστηματικής έκθεσης 58 φορές υψηλότερα από το επίπεδο έκθεσης του ανθρώπου. Καθώς έχει δείχθει ότι η ηπατοτοξικότητα 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. Εξαιτίας του υψηλού ορίου ασφάλειας (19 φορές σε αυτό το επίπεδο μη επίδρασης), αυτές οι νεοπλασματικές αλλοιώσεις δεν θεωρούνται σημαντικές στην περίπτωση των ανθρώπων.

Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες επί της γονιμότητας αρσενικών και θηλυκών αρουραίων που έλαβαν σιταγλιπτίνη πριν από ή κατά τη διάρκεια του ζευγαρώματος.

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

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

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Πυρήνας δισκίου

κυτταρίνη, μικροκρυσταλλική  
ασβέστιο φωσφορικό όξινο  
καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη  
νάτριο στεατυλοφουμαρικό  
μαγνήσιο στεατικό

#### Επικάλυψη λεπτού υμενίου

Opadry 85F280010 Π HP λευκό:  
πολυβινυλαλκοόλη  
πολυαιθυλενογλυκόλη 3350  
τιτανίου διοξείδιο (E171)  
τάλκης  
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**

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.  
Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του.


### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κυψέλη (OPA/Alu/PVC//Alu): 14, 28, 30, 56, 60, 90 και 98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, σε κουτί.

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**

TAD Pharma GmbH  
Heinz-Lohmann-Straße 5  
27472 Cuxhaven  
Γερμανία

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Sitagavia 25 mg: 50702/18-05-2020  
Sitagavia 50 mg: 50703/18-05-2020  
Sitagavia 100 mg: 52433/18-05-2020

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

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 18 Μαΐου 2020

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

04 Νοεμβρίου 2022

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων (<http://www.eof.gr>)