

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

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

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ristaben 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

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

Ristaben 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

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

Ristaben 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε 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 (δισκίο).

Ristaben 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Στρογγυλό, ροζ επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με την ένδειξη “221” στη μία πλευρά.

Ristaben 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Στρογγυλό, ανοιχτό μπλε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με την ένδειξη “112” στη μία πλευρά.

Ristaben 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Στρογγυλό, μπλε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με την ένδειξη “277” στη μία πλευρά.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

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

ως μονοθεραπεία:

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

ως διπλή από του στόματος χορηγούμενη θεραπεία σε συνδυασμό με:

- μετφορμίνη όταν η δίαιτα και η άσκηση μαζί με μετφορμίνη μόνο δεν παρέχουν επαρκή γλυκαιμικό έλεγχο.
- μία σουλφονυλουρία όταν η δίαιτα και η άσκηση μαζί με την μέγιστη ανεκτή δόση μιας σουλφονυλουρίας μόνο δεν παρέχουν επαρκή γλυκαιμικό έλεγχο και όταν η μετφορμίνη δεν είναι κατάλληλη, λόγω αντενδείξεων ή μη ανεκτικότητας.
- έναν ενεργοποιημένο υποδοχέα του γάμμα (PPARγ) αγωνιστή που επάγει τον πολλαπλασιασμό

των υπεροξεισωμάτων (π.χ. μία θειαζολιδινεδιόνη), όταν η χρήση ενός PPARγ αγωνιστή είναι κατάλληλη και όταν η διαίτα και η άσκηση μαζί με τον PPARγ αγωνιστή μόνο δεν παρέχουν επαρκή γλυκαιμικό έλεγχο.

ως τριπλή από του στόματος χορηγούμενη θεραπεία σε συνδυασμό με:

- μία σουλφονυλουρία 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 Ristaben ενδείκνυται επίσης ως προστιθέμενη θεραπεία στην ινσουλίνη (με ή χωρίς μετφορμίνη), όταν η διαίτα και η άσκηση μαζί με σταθερή δόση ινσουλίνης δεν παρέχουν επαρκή γλυκαιμικό έλεγχο.

## **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

### Δοσολογία

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

Όταν το Ristaben χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με μία σουλφονυλουρία ή με ινσουλίνη, μπορεί να εξετασθεί το ενδεχόμενο χορήγησης μίας μικρότερης δόσης της σουλφονυλουρίας ή ινσουλίνης για να μειωθεί ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Εάν παραλειφθεί μία δόση του Ristaben, 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 του για τη χρήση 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 αναπροσαρμογή της δοσολογίας.

Για ασθενείς με μέτριου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία (GFR  $\geq 30$  έως  $< 45$  ml/min), η δόση του Ristaben 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 αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή διύλιση, η δόση του Ristaben είναι 25 mg άπαξ ημερησίως. Η θεραπεία μπορεί να χορηγηθεί ανεξάρτητα από τον χρονικό προγραμματισμό της αιμοκάθαρσης.

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

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Καμία αναπροσαρμογή της δόσης δεν απαιτείται σε ασθενείς με ήπιου έως μέτριου βαθμού ηπατική δυσλειτουργία. Το Ristaben δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού ηπατική

δυσλειτουργία και θα πρέπει να επιδειχθεί προσοχή (βλ. παράγραφο 5.2).

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

#### Ηλικιωμένοι

Καμία αναπροσαρμογή της δόσης δεν απαιτείται με βάση την ηλικία.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η σιταγλιπτίνη δεν θα πρέπει να χορηγείται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 10 έως 17 ετών λόγω ανεπαρκούς αποτελεσματικότητας. Τα πρόσφατα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2. Η σιταγλιπτίνη δεν έχει μελετηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 10 ετών.

#### Τρόπος χορήγησης

Το Ristaben μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή.

### **4.3 Αντενδείξεις**

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

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

#### Γενικά

Το Ristaben 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 την 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 Ristaben και άλλα πιθανόν υποπευδόμενα φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να διακοπούν. Εάν η οξεία παγκρεατίτιδα επιβεβαιωθεί, το Ristaben 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 Ristaben ως μονοθεραπεία και ως μέρος της συνδυασμένης θεραπείας με φαρμακευτικά προϊόντα που δεν είναι γνωστό ότι προκαλούν υπογλυκαιμία (π.χ. μετφορμίνη και/ή ένα PPARγ αγωνιστή), η συχνότητα των περιπτώσεων υπογλυκαιμίας που αναφέρθηκε με σιταγλιπτίνη ήταν παρόμοια με τη συχνότητα σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Υπογλυκαιμία παρατηρήθηκε όταν η σιταγλιπτίνη χρησιμοποιήθηκε σε συνδυασμό με ινσουλίνη ή με μια σουλφονουρία. Γι' αυτό, για να μειωθεί ο κίνδυνος της υπογλυκαιμίας μπορεί να εξετασθεί το ενδεχόμενο χορήγησης μιας μικρότερης δόσης σουλφονουρίας ή ινσουλίνης (βλ. παράγραφο 4.2).

#### Νεφρική δυσλειτουργία

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

Όταν εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης της σιταγλιπτίνης σε συνδυασμό με ένα άλλο αντιδιαβητικό φαρμακευτικό προϊόν, πρέπει να ελέγχονται οι συνθήκες 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 συμπεριλαμβάνουν αναφυλαξία, αγγειοοίδημα, και αποφολιδωτικές δερματικές αντιδράσεις συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson. Η εμφάνιση αυτών των αντιδράσεων έγινε εντός των πρώτων 3 μηνών μετά την έναρξη της θεραπείας, με ορισμένες αναφορές που εμφανίζονται μετά την πρώτη δόση. Εάν υποπτευθείτε μία αντίδραση υπερευαισθησίας, το Ristaben πρέπει να διακοπεί. Άλλες πιθανές αιτίες για το συμβάν πρέπει να εκτιμηθούν, και να ξεκινήσει 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, συμπεριλαμβανομένης της σιταγλιπτίνης. Εάν υπάρχει υποψία για πομφολυγώδες πεμφιγοειδές, το Ristaben θα πρέπει να διακόπτεται.

#### Νάτριο

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

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

#### Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη σιταγλιπτίνη

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

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

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

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

**Κυκλοσπορίνη:** Μία μελέτη διεξήχθη 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  $C_{max}$  στο πλάσμα κατά μέσο όρο κατά 18%. Δε 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.

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

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

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

#### **Θηλασμός**

Είναι άγνωστο αν η σιταγλιπτίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν ότι η σιταγλιπτίνη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Το Ristaben 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. Δεδομένα για τον άνθρωπο δεν υπάρχουν.

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

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

Επιπλέον, οι ασθενείς πρέπει να είναι σε εγρήγορση σχετικά με τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας όταν το Ristaben χορηγείται σε συνδυασμό με μία σουλφονυλουρία 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 σουλφονυλουρία (4,7%-13,8%) και ινσουλίνη (9,6%) (βλέπε παράγραφο 4.4).

##### Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται στον πίνακα

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

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

| <b>Ανεπιθύμητη ενέργεια</b>                                                                            | <b>Συχνότητα της ανεπιθύμητης ενέργειας</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| <b>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</b>                                        |                                             |
| θρομβοπενία                                                                                            | Σπάνια                                      |
| <b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</b>                                                        |                                             |
| αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένων των 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 πνευμονική νόσος                                                                               | Μη γνωστή συχνότητα                         |
| <b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b>                                                                   |                                             |
| δυσκοιλιότητα                                                                                          | Όχι συχνή                                   |
| έμετος                                                                                                 | Μη γνωστή συχνότητα                         |
| 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 <sup>*</sup>                                                                                   | 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 <sup>*</sup>                                                                 | Μη γνωστή συχνότητα                         |
| <b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>                                |                                             |
| αρθραλγία <sup>*</sup>                                                                                 | Μη γνωστή συχνότητα                         |
| μυαλγία <sup>*</sup>                                                                                   | Μη γνωστή συχνότητα                         |
| οσφυαλγία <sup>*</sup>                                                                                 | Μη γνωστή συχνότητα                         |
| αρθροπάθεια <sup>*</sup>                                                                               | Μη γνωστή συχνότητα                         |
| <b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b>                                                    |                                             |

| Ανεπιθύμητη ενέργεια              | Συχνότητα της ανεπιθύμητης ενέργειας |
|-----------------------------------|--------------------------------------|
| επιηρεασμένη νεφρική λειτουργία * | Μη γνωστή συχνότητα                  |
| οξεία νεφρική ανεπάρκεια *        | Μη γνωστή συχνότητα                  |

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

†Βλ. παράγραφο 4.4.

‡Βλ. παρακάτω την Καρδιαγγειακή Μελέτη Ασφάλειας TECOS

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Επιπρόσθετα των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με το φάρμακο και αναφέρονται παραπάνω, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν, ανεξαρτήτως αιτιολογικής συσχέτισης με το φάρμακο, και που παρουσιάστηκαν τουλάχιστον στο 5% και πιο συχνά σε ασθενείς που έλαβαν σιταγλιπτίνη, περιλάμβαναν λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος και ρινοφαρυγγίτιδα. Επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες 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 αντι-διαβητικά φαρμακευτικά προϊόντα, από ό, τι σε μελέτες μονοθεραπείας με σιταγλιπτίνη. Αυτές περιλάμβαναν υπογλυκαιμία (συχνότητα πολύ συχνή με το συνδυασμό σουλφονυλουρίας και μετφορμίνης), γρίπη (συχνή με ινσουλίνη (με ή χωρίς μετφορμίνη)), ναυτία και έμετο (συχνή με μετφορμίνη), μετεωρισμό (συχνή με μετφορμίνη ή πιογλιταζόνη), δυσκοιλιότητα (συχνή με το συνδυασμό σουλφονυλουρίας και μετφορμίνης), περιφερικό οίδημα (συχνή με πιογλιταζόνη ή το συνδυασμό πιογλιταζόνης και μετφορμίνης), υπνηλία και διάρροια (συχνές με μετφορμίνη), και ξηροστομία (όχι συχνή με ινσουλίνη (με ή χωρίς μετφορμίνη)).

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

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

#### TECOS Καρδιαγγειακή Μελέτη Ασφάλειας

Η μελέτη αξιολόγησης καρδιαγγειακών εκβάσεων με Σιταγλιπτίνη (TECOS) περιελάμβανε 7.332 ασθενείς που έλαβαν σιταγλιπτίνη, 100 mg ημερησίως (ή 50 mg ημερησίως εάν 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 επιτευξη 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 σουλφονυλουρία κατά την έναρξη, η συχνότητα εμφάνισης σοβαρής υπογλυκαιμίας ήταν 2,7 % στους ασθενείς που έλαβαν σιταγλιπτίνη και 2,5 % στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Μεταξύ των ασθενών που δεν έκαναν χρήση ινσουλίνης και/ή μιας σουλφονυλουρίας κατά την έναρξη, η συχνότητα εμφάνισης σοβαρής υπογλυκαιμίας ήταν 1,0 % στους ασθενείς που έλαβαν σιταγλιπτίνη και 0,7 % στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Η συχνότητα εμφάνισης των επιβεβαιωμένων επεισοδίων παγκρεατίτιδας ήταν 0,3 % στους ασθενείς που έλαβαν σιταγλιπτίνη και 0,2 % στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).



## 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 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, χρησιμοποίηση κλινικής παρακολούθησης (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 περιτοναϊκής διύλισης.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

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

#### Μηχανισμός δράσης

Το Ristaben είναι μέλος μιας κατηγορίας από του στόματος αντιπεργλυκαιμικών 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 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 την γλυκόζη έτσι ώστε όταν τα επίπεδα της γλυκόζης είναι χαμηλά, δεν παρατηρείται διέγερση προς απελευθέρωση ινσουλίνης ούτε καταστολή της έκκρισης της γλυκαγόνης μέσω του GLP-1. Και για τα δύο, GLP-1 και GIP, η διέγερση προς απελευθέρωση ινσουλίνης αυξάνεται μόλις τα επίπεδα της γλυκόζης ανέρχονται πάνω από τις φυσιολογικές συγκεντρώσεις. Επιπλέον, το GLP-1 δεν επιδεινώνει τη φυσιολογική απόκριση της γλυκαγόνης σε υπογλυκαιμία. Η δραστηριότητα των GLP-1 και GIP περιορίζεται από τη δράση του ενζύμου DPP-4, το οποίο υδρολύει ταχέως τις ινκρετίνες παράγοντας αδρανή προϊόντα. Η σιταγλιπτίνη προλαμβάνει την υδρόλυση των ινκρετινών από το DPP-4, αυξάνοντας έτσι τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα των δραστικών μορφών των GLP-1 και GIP. Αυξάνοντας τα επίπεδα των ενεργών ινκρετινών, η σιταγλιπτίνη αυξάνει την απελευθέρωση της ινσουλίνης και μειώνει τα επίπεδα της γλυκαγόνης με ένα γλυκοζοεξαρτώμενο τρόπο. Σε ασθενείς με

διαβήτη τύπου 2 με υπεργλυκαιμία, οι αλλαγές αυτές στα επίπεδα ινσουλίνης και γλυκαγόνης οδηγούν σε μειωμένες συγκεντρώσεις της αιμοσφαιρίνης A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>), 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 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 μετφορμίνη ως μονοθεραπεία αύξησε τις συγκεντρώσεις του ενεργού και ολικού GLP-1 σε παρόμοια ποσοστά. Η συγχορήγηση της σιταγλιπτίνης και μετφορμίνης είχε μία επιπλέον επίδραση στις συγκεντρώσεις του ενεργού GLP-1. Η σιταγλιπτίνη αλλά όχι η μετφορμίνη, αύξησε τις συγκεντρώσεις του ενεργού GIP.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

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

Διεξήχθησαν δύο μελέτες για να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της σιταγλιπτίνης ως μονοθεραπεία. Η θεραπεία με σιταγλιπτίνη, στα 100 mg μία φορά ημερησίως ως μονοθεραπεία επέφερε σημαντικές βελτιώσεις στην HbA<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 μία 18 και μία 24 εβδομάδων. Παρατηρήθηκε βελτίωση των υποκατάστατων δεικτών (surrogate markers) για τη λειτουργία των β κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων της HOMA-β (Homeostasis Model Assessment-β), του λόγου προϊνσουλίνης προς ινσουλίνη, και των μετρήσεων για την ανταπόκριση των βήτα κυττάρων μέσω της δοκιμασίας ανοχής σε κανονική διατροφή με συχνές δειγματοληψίες. Η συχνότητα εμφάνισης υπογλυκαιμίας που παρατηρήθηκε στους ασθενείς που ελάμβαναν σιταγλιπτίνη ήταν παρόμοια με αυτή του εικονικού φαρμάκου. Το σωματικό βάρος δεν αυξήθηκε από την αρχική τιμή με τη θεραπεία με σιταγλιπτίνη σε καμία από τις μελέτες, σε σύγκριση με μια μικρή μείωση στους ασθενείς που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο.

Η σιταγλιπτίνη 100 mg μία φορά ημερησίως παρείχε σημαντική βελτίωση των γλυκαιμικών παραμέτρων σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε δύο μελέτες 24 εβδομάδων για τη σιταγλιπτίνη ως θεραπεία προσθήκης, μία σε συνδυασμό με μετφορμίνη και μία σε συνδυασμό με πιογλιταζόνη. Οι αλλαγές του σωματικού βάρους από την αρχική τιμή ήταν παρόμοιες για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σιταγλιπτίνη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Σ' αυτές τις μελέτες υπήρξε 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 μετφορμίνη. Η προσθήκη της σιταγλιπτίνης είτε στη γλιμεπιρίδη μόνο ή στη γλιμεπιρίδη και μετφορμίνη επέφερε σημαντικές βελτιώσεις σε γλυκαιμικούς παράγοντες. Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σιταγλιπτίνη είχαν παρουσιάσει μέτρια αύξηση σωματικού βάρους σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

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 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 μίαςταθερή δοσολογία για τουλάχιστον 10 εβδομάδες) με ή χωρίς μετφορμίνη (τουλάχιστον 1.500 mg). Σε ασθενείς που έλαβαν προαναμεμιγμένη ινσουλίνη, η μέση ημερήσια δοσολογία ήταν 70,9 U/ημερησίως. Σε ασθενείς που έλαβαν μη προαναμεμιγμένη (ενδιάμεσης/μακράς δράσης) ινσουλίνη, η μέση ημερήσια δοσολογία ήταν 44,3 U/ημερησίως. Η προσθήκη της σιταγλιπτίνης στην ινσουλίνη παρείχε σημαντικές βελτιώσεις στις γλυκαιμικές παραμέτρους. Δεν υπήρξε καμία σημαντική αλλαγή από την αρχική τιμή σχετικά με το σωματικό βάρος σε καμία από τις δύο ομάδες.

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

**Πίνακας 2: HbA<sub>1c</sub> αποτελέσματα μελετών ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μονοθεραπείας και συνδυασμένης θεραπείας\***

| Μελέτη                                                                                                                      | Μέση αρχική τιμή HbA <sub>1c</sub> (%) | Μέση μεταβολή από την αρχική τιμή HbA <sub>1c</sub> (%) <sup>†</sup> | Μέση μεταβολή της HbA <sub>1c</sub> , διορθωμένη ως προς το εικονικό φάρμακο HbA <sub>1c</sub> (%) <sup>‡</sup> (95% CI) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Μελέτες μονοθεραπείας</b>                                                                                                |                                        |                                                                      |                                                                                                                          |
| Σιταγλιπτίνη 100 mg μία φορά ημερησίως <sup>§</sup> (N= 193)                                                                | 8,0                                    | -0,5                                                                 | -0,6 <sup>‡</sup><br>(-0,8, -0,4)                                                                                        |
| Σιταγλιπτίνη 100 mg μία φορά ημερησίως <sup>  </sup> (N= 229)                                                               | 8,0                                    | -0,6                                                                 | -0,8 <sup>‡</sup><br>(-1,0, -0,6)                                                                                        |
| <b>Μελέτες συνδυασμένης θεραπείας</b>                                                                                       |                                        |                                                                      |                                                                                                                          |
| Σιταγλιπτίνη 100 mg μία φορά ημερησίως προστέθηκε στη συνεχιζόμενη θεραπεία με μετφορμίνη <sup>  </sup> (N=453)             | 8,0                                    | -0,7                                                                 | -0,7 <sup>‡</sup><br>(-0,8, -0,5)                                                                                        |
| Σιταγλιπτίνη 100 mg μία φορά ημερησίως προστέθηκε στη συνεχιζόμενη θεραπεία με πιογλιταζόνη <sup>  </sup> (N=163)           | 8,1                                    | -0,9                                                                 | -0,7 <sup>‡</sup><br>(-0,9, -0,5)                                                                                        |
| Σιταγλιπτίνη 100 mg μία φορά ημερησίως προστέθηκε στη συνεχιζόμενη θεραπεία με γλιμεπιρίδη <sup>  </sup> (N=102)            | 8,4                                    | -0,3                                                                 | -0,6 <sup>‡</sup><br>(-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><br>(-1,1, -0,7)                                                                                        |

| Μελέτη                                                                                                                         | Μέση αρχική τιμή HbA <sub>1c</sub> (%) | Μέση μεταβολή από την αρχική τιμή HbA <sub>1c</sub> (%) <sup>†</sup> | Μέση μεταβολή της HbA <sub>1c</sub> , διορθωμένη ως προς το εικονικό φάρμακο HbA <sub>1c</sub> (%) <sup>†</sup> (95% CI) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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><br>(-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><br>(-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><br>(-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><br>(-0,7, -0,4)                                                                                       |

\* Πληθυσμός όλοι οι ασθενείς 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 + συνδυασμός θεραπειάς.

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

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 HbA<sub>1c</sub> από τις μέσες αρχικές τιμές του 7,2 % ήταν -0,43% για την σιταγλιπτίνη και -0,57 % για την μετφορμίνη (Ανάλυση κατά το Πρωτόκολλο). Η συνολική συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών του γαστρεντερικού που θεωρήθηκαν ως σχετιζόμενες με το φάρμακο σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σιταγλιπτίνη ήταν 2,7 % σε σύγκριση με 12,6 % σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με μετφορμίνη. Η συχνότητα εμφάνισης της υπογλυκαιμίας δεν ήταν σημαντικά διαφορετική μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας (σιταγλιπτίνη, 1,3 %, μετφορμίνη, 1,9 %). Το βάρος του σώματος μειώθηκε από την αρχική τιμή και στις δύο ομάδες (σιταγλιπτίνη, -0,6 kg, μετφορμίνη -1,9 kg).

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

Μία μελέτη 24 εβδομάδων ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο που περιέλαβε 660 ασθενείς σχεδιάστηκε για να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της σιταγλιπτίνης (100 mg μία φορά ημερησίως) όσον αφορά στη μεταβολή της δόσης ινσουλίνης, η οποία προστέθηκε στην ινσουλίνη glargine με ή χωρίς μετφορμίνη (τουλάχιστον 1.500 mg) κατά τη φάση της εντατικοποίησης της θεραπείας ινσουλίνης. Η τιμή της HbA<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 glargine με βάση τις τιμές γλυκόζης νηστείας από μετρήσεις με τρύπημα του δακτύλου. Κατά την Εβδομάδα 24, η αύξηση στην ημερήσια δόση ινσουλίνης ήταν 19 IU/ημέρα σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σιταγλιπτίνη και 24 IU/ημέρα σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Η μείωση της HbA<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 θεραπεία με εικονικό φάρμακο και ινσουλίνη (με ή χωρίς μετφορμίνη), μία διαφορά κατά -0,45 % [95 % CI: -0,60, -0,29]. Η συχνότητα εμφάνισης υπογλυκαιμίας ήταν 25,2 % σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σιταγλιπτίνη και ινσουλίνη (με ή χωρίς μετφορμίνη) και 36,8 % σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο και ινσουλίνη (με ή χωρίς μετφορμίνη). Η διαφορά οφειλόταν κυρίως σε ένα υψηλότερο ποσοστό ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου οι οποίοι παρουσίασαν 3 ή περισσότερα επεισόδια υπογλυκαιμίας (9,4 έναντι 19,1 %). Δεν υπήρξε καμία διαφορά στη συχνότητα εμφάνισης σοβαρής υπογλυκαιμίας.

Μία μελέτη σύγκρισης σιταγλιπτίνης των 25 ή 50 mg μία φορά ημερησίως με γλιπιζίδη των 2,5 έως 20 mg/ημερησίως διεξήχθη σε ασθενείς με μέτριου έως σοβαρού βαθμού νεφρική δυσλειτουργία. Αυτή η μελέτη συμπεριέλαβε 423 ασθενείς με χρόνια νεφρική δυσλειτουργία (υπολογισθείς ρυθμός σπειραματικής διήθησης < 50 ml/min). Μετά από 54 εβδομάδες, η μέση μείωση από την αρχική τιμή της HbA<sub>1c</sub> ήταν 0,76 % με σιταγλιπτίνη και -0,64% με γλιπιζίδη (Ανάλυση κατά το Πρωτόκολλο). Σ 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 HbA<sub>1c</sub> ήταν -0,72% με σιταγλιπτίνη και 0,87 % με γλιπιζίδη. Σ' 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 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/λεπτό/1,73 m<sup>2</sup>) ή εικονικό φάρμακο (7.339), τα οποία προστέθηκαν στη συνήθη αγωγή με στόχο την επιτευξη των τοπικών θεραπευτικών προτύπων γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA<sub>1c</sub>) και τους καρδιαγγειακούς παράγοντες 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 ≥ 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 HbA<sub>1c</sub> μεταξύ της ομάδας της σιταγλιπτίνης και του εικονικού φαρμάκου ήταν 0,29 % (0,01), 95 % CI (-0,32, -0,27), p < 0,001. Το πρωτεύον καρδιαγγειακό καταληκτικό σημείο ήταν σύνθεση της πρώτης εμφάνισης θανάτου από καρδιαγγειακή νόσο, μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου, μη θανατηφόρου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή νοσηλείας για ασταθή στηθάγχη. Τα δευτερεύοντα καρδιαγγειακά καταληκτικά σημεία περιλάμβαναν την πρώτη εμφάνιση θανάτου από καρδιαγγειακή νόσο, μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου ή μη θανατηφόρου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, την πρώτη εμφάνιση των μεμονωμένων συνιστωσών του πρωτεύοντος σύνθετου καταληκτικού σημείου, τη θνησιμότητα από οποιοδήποτε αίτιο και τις εισαγωγές σε νοσοκομείο για συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια.

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

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

|                                                                                                                                                                                            | Σιταγλιπτίνη 100 mg |                                                             | Εικονικό φάρμακο |                                                             | Αναλογία Κινδύνου (HR) (95% CI) | Τιμή p <sup>†</sup> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-------------------------------------------------------------|------------------|-------------------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------|
|                                                                                                                                                                                            | N (%)               | Συχνότητ<br>α<br>εμφάνιση<br>ς ανά 100<br>ασθενείς-<br>έτη* | N (%)            | Συχνότητ<br>α<br>εμφάνιση<br>ς ανά 100<br>ασθενείς-<br>έτη* |                                 |                     |
| Ανάλυση στον Πληθυσμό με Πρόθεση Θεραπείας                                                                                                                                                 |                     |                                                             |                  |                                                             |                                 |                     |
| Αριθμός ασθενών                                                                                                                                                                            | 7.332               |                                                             | 7.339            |                                                             | 0,98 (0,89–1,08)                | <0,001              |
| Πρωτεύον σύνθετο καταληκτικό σημείο<br>(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                                                         |                                 |                     |
| Δευτερεύον σύνθετο καταληκτικό σημείο<br>(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                                                         |                                 |                     |
| Δευτερεύον Αποτέλεσμα                                                                                                                                                                      |                     |                                                             |                  |                                                             |                                 |                     |
| Θάνατος από καρδιαγγειακή νόσο                                                                                                                                                             | 380 (5,2)           | 1,7                                                         | 366 (5,0)        | 1,7                                                         | 1,03 (0,89-1,19)                | 0,711               |
| Όλα τα εμφράγματα του μυοκαρδίου (θανατηφόρα και μη)                                                                                                                                       | 300 (4,1)           | 1,4                                                         | 316 (4,3)        | 1,5                                                         | 0,95 (0,81–1,11)                | 0,487               |

|                                                          | Σιταγλιπτίνη 100 mg |                                           | Εικονικό φάρμακο |                                           | Αναλογία Κινδύνου (HR) (95% CI) | Τιμή p <sup>†</sup> |
|----------------------------------------------------------|---------------------|-------------------------------------------|------------------|-------------------------------------------|---------------------------------|---------------------|
|                                                          | N (%)               | Συχνότητα εμφάνισης ανά 100 ασθενείς-έτη* | N (%)            | Συχνότητα εμφάνισης ανά 100 ασθενείς-έτη* |                                 |                     |
| 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  $100 \times (\text{συνολικός αριθμός ασθενών με } \geq 1 \text{ συμβάντα κατά τη διάρκεια της επιλέξιμης περιόδου έκθεσης ανά συνολικό αριθμό ασθενών-ετών της παρακολούθησης})$ .

<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 το στόμα μίας δόσης 100 mg σε υγιή άτομα, η σιταγλιπτίνη απορροφήθηκε ταχέως, με μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (μέση  $T_{\max}$ ) που παρουσιάστηκαν 1 έως 4 ώρες μετά την δόση. Η μέση AUC της σιταγλιπτίνης στο πλάσμα ήταν 8,52  $\mu\text{M}\cdot\text{hr}$ , 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 Ristaben μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς τροφή.

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

### Κατανομή

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

### Βιομετασχηματισμός

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

Μετά από δόση [ $^{14}\text{C}$ ]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.

Στοιχεία in vitro έδειξαν ότι η σιταγλιπτίνη δεν είναι αναστολέας των ισοενζύμων του CYP, CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 ή 2B6, και δεν είναι επαγωγέας 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 μεταφορέα-3 ανθρώπινων οργανικών ανιόντων (hOAT-3), που μπορεί να εμπλέκεται στην νεφρική απέκκριση της σιταγλιπτίνης. Η κλινική συσχέτιση του hOAT-3 στην μεταφορά της σιταγλιπτίνης δεν έχει τεκμηριωθεί. Η σιταγλιπτίνη είναι επίσης υπόστρωμα της p-γλυκοπρωτεΐνης, η οποία μπορεί να εμπλέκεται διευκολύνοντας τη νεφρική απέκκριση της σιταγλιπτίνης. Ωστόσο, η κυκλοσπορίνη, ένας αναστολέας της p-γλυκοπρωτεΐνης, δεν μείωσε την 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 μM) ή τη μεταφορά μέσω p-γλυκοπρωτεΐνης (έως 250 μM) σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις του πλάσματος. Σε μία κλινική μελέτη η σιταγλιπτίνη είχε μικρή επίδραση στις συγκεντρώσεις διγοξίνης στο πλάσμα που δεικνύει ότι η σιταγλιπτίνη μπορεί να είναι ήπιος αναστολέας της p-γλυκοπρωτεΐνης.

#### Χαρακτηριστικά σε ασθενείς

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

#### Νεφρική δυσλειτουργία

Διενεργήθηκε 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 Ristaben 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  $> 9$ ). Παρόλα αυτά, για το λόγο ότι η σιταγλιπτίνη αποβάλλεται πρωταρχικά από τους νεφρούς, η σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, δεν αναμένεται να επηρεάσει την φαρμακοκινητική της σιταγλιπτίνης.

#### *Ηλικιωμένοι*

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

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η φαρμακοκινητική της σιταγλιπτίνης (εφάπαξ δόση των 50 mg, 100 mg ή 200 mg) διερευνήθηκε σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 10 έως 17 ετών) με διαβήτη τύπου 2. Σε 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 σχέση αυτών των ευρημάτων με τους ανθρώπους είναι άγνωστη. Παροδικά φυσικά σημεία σχετιζόμενα με τη θεραπεία, μερικά από τα οποία συνιστούν νευρική τοξικότητα, όπως αναπνοή με ανοικτό στόμα, σιελόρροια, λευκωπός αφρώδης έμετος, αταξία, τρόμος, μειωμένη δραστηριότητα και/ή κυρτή στάση παρατηρήθηκαν σε σκύλους σε επίπεδα έκθεσης περίπου 23 φορές υψηλότερα από το επίπεδο κλινικής έκθεσης. Επιπρόσθετα, πολύ 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 γι αυτά τα ευρήματα βρέθηκε σε έκθεση 6 φορές υψηλότερη από το επίπεδο της κλινικής έκθεσης.

Η σιταγλιπτίνη δεν έχει δειχθεί να είναι γενετοξική 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 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 υψηλότερα από το επίπεδο μη επίδρασης), αυτές οι νεοπλασματικές αλλοιώσεις δεν θεωρείται ότι σχετίζονται με αντίστοιχη κατάσταση σε ανθρώπους.

Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες επί της γονιμότητας αρσενικών και θηλυκών αρουραίων που ελάμβαναν 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 στην έγκυο σε μελέτη κονίκλων παρουσιάστηκε σε επίπεδα 29 φορές υψηλότερα από τα επίπεδα της έκθεσης στον άνθρωπο. Εξαιτίας των υψηλών ορίων ασφάλειας, αυτά τα ευρήματα δεν υποδηλώνουν σχετιζόμενο κίνδυνο για την ανθρώπινη αναπαραγωγική ικανότητα. Η σιταγλιπτίνη απεκκρίνεται σε σημαντικές ποσότητες στο γάλα θηλαζόντων αρουραίων (σχέση γάλακτος/πλάσμα: 4:1).

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Πυρήνας δισκίου:

μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460)  
δισόξινο φωσφορικό ασβέστιο, άνυδρο (E341)  
καρμελλόζη νατρίουχος διασταυρούμενη (E468)  
μαγνήσιο στεατικό (E470b)  
νάτριο στεατυλοφουμαρικό  
προπυλεστέρας γαλλικός

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο:

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

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25 °C.

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

Αδιαφανή blister (PVC/PE/PVDC και αλουμινίου). Συσκευασίες των 14, 28, 30, 56, 84, 90 ή 98 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων και 50 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε διάτρητα blister μονάδων δόσης

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**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Ολλανδία

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

Ristaben 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/10/621/001  
EU/1/10/621/002  
EU/1/10/621/003  
EU/1/10/621/004  
EU/1/10/621/005  
EU/1/10/621/006  
EU/1/10/621/019  
EU/1/10/621/020

Ristaben 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/10/621/007  
EU/1/10/621/008  
EU/1/10/621/009  
EU/1/10/621/010  
EU/1/10/621/011  
EU/1/10/621/012  
EU/1/10/621/021  
EU/1/10/621/022

Ristaben 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/10/621/013  
EU/1/10/621/014  
EU/1/10/621/015  
EU/1/10/621/016  
EU/1/10/621/017  
EU/1/10/621/018  
EU/1/10/621/023  
EU/1/10/621/024

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

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης : 15 Μαρτίου 2010  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 16 Δεκεμβρίου 2014

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

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Ολλανδία

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού ορόσημου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου)

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Ristaben 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
σιταγλιπτίνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

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

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
50 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ



**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25 °C.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Ολλανδία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/10/621/001 14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/10/621/002 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/10/621/019 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/10/621/003 56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/10/621/004 84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/10/621/020 90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/10/621/005 98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/10/621/006 50 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Ristaben 25 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC

SN  
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**BLISTER**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Ristaben 25 mg δισκία  
σιταγλιπτίνη

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

MSD

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Ristaben 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
σιταγλιπτίνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

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

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
50 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25 °C.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Ολλανδία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/10/621/007 14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/10/621/008 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/10/621/021 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/10/621/009 56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/10/621/010 84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/10/621/022 90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/10/621/011 98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/10/621/012 50 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Ristaben 50 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**BLISTER**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Ristaben 50 mg δισκία  
σιταγλιπτίνη

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

MSD

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Ristaben 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
σιταγλιπτίνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

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

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
50 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25 °C.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Ολλανδία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/10/621/013 14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/10/621/014 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/10/621/023 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/10/621/015 56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/10/621/016 84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/10/621/024 90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/10/621/017 98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/10/621/018 50 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Ristaben 100 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN



**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**BLISTER**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Ristaben 100 mg δισκία  
σιταγλιπτίνη

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

MSD

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη**

**Ristaben 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**

**Ristaben 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**

**Ristaben 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**  
σιταγλιπτίνη

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

### **Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών**

1. Τι είναι το Ristaben και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Ristaben
3. Πώς να πάρετε το Ristaben
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Ristaben
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### **1. Τι είναι το Ristaben και ποια είναι η χρήση του**

Το Ristaben περιέχει τη δραστική ουσία σιταγλιπτίνη η οποία είναι μέλος μιας κατηγορίας φαρμάκων που ονομάζονται αναστολείς DPP-4 (αναστολείς της διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης 4) τα οποία μειώνουν τα επίπεδα του σακχάρου στο αίμα σε ενήλικες ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2..

Αυτό το φάρμακο βοηθά στην αύξηση των επιπέδων ινσουλίνης που παράγεται μετά από ένα γεύμα και μειώνει την ποσότητα του σακχάρου που δημιουργείται από τον ίδιο τον οργανισμό.

Ο γιατρός σας συνταγογράφησε αυτό το φάρμακο για να σας βοηθήσει να μειώσετε το επίπεδο σακχάρου στο αίμα σας, το οποίο είναι πολύ υψηλό, επειδή έχετε διαβήτη τύπου 2. Το φάρμακο αυτό μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με συγκεκριμένα άλλα φάρμακα (ινσουλίνη, μετφορμίνη, σουλφονυλουρίες, ή γλιταζόνες) που μειώνουν το σάκχαρο στο αίμα, τα οποία μπορεί ήδη να παίρνετε για τον διαβήτη μαζί με ένα πρόγραμμα διατροφής και άσκησης.

Τι είναι ο διαβήτης τύπου 2;

Ο διαβήτης τύπου 2 είναι μία κατάσταση κατά την οποία ο οργανισμός σας δεν παράγει αρκετή ινσουλίνη και ταυτόχρονα η ινσουλίνη, την οποία παράγει, δεν δρα τόσο καλά όσο θα έπρεπε. Ο οργανισμός σας μπορεί επίσης να δημιουργεί μεγαλύτερη ποσότητα σακχάρου. Όταν συμβαίνουν αυτά, ανεβαίνουν τα επίπεδα του σακχάρου (γλυκόζης) στο αίμα. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρά ιατρικά προβλήματα όπως καρδιακή νόσο, νεφρική νόσο, τύφλωση και ακρωτηριασμό.

### **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Ristaben**

#### **Μην πάρετε το Ristaben**

- σε περίπτωση αλλεργίας στη σιταγλιπτίνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του

φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις φλεγμονής του παγκρέατος (παγκρεατίτιδα) σε ασθενείς που λαμβάνουν Ristaben (βλ. παράγραφο 4).

Εάν αντιμετωπίσετε δημιουργία φουσκαλών στο δέρμα, ενδέχεται να αποτελεί σημείο μιας κατάστασης που ονομάζεται πομφολυγώδες πεμφιγοειδές. Ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να σταματήσετε το Ristaben.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε ή είχατε:

- μία νόσο του παγκρέατος (όπως η παγκρεατίτιδα)
- πέτρες στη χολή, εξάρτηση από το αλκοόλ ή πολύ υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων (μια μορφή λίπους) στο αίμα σας. Αυτές οι ιατρικές καταστάσεις μπορεί να αυξήσουν την πιθανότητα να παρουσιάσετε παγκρεατίτιδα (βλ. παράγραφο 4).
- διαβήτη τύπου 1
- διαβητική κετοοξέωση (μία επιπλοκή του διαβήτη με υψηλό σάκχαρο του αίματος, απότομη απώλεια βάρους, ναυτία ή εμετό)
- οποιαδήποτε προβλήματα από τους νεφρούς, τώρα ή στο παρελθόν
- οποιαδήποτε αλλεργική αντίδραση στο Ristaben (βλ. παράγραφο 4)

Το φάρμακο αυτό είναι απίθανο να προκαλέσει χαμηλές τιμές σακχάρου στο αίμα σας επειδή δεν έχει δραστηριότητα όταν οι τιμές σακχάρου στο αίμα σας είναι χαμηλές. Ωστόσο, εάν το φάρμακο αυτό χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ένα φάρμακο τύπου σουλφονυλουρίας ή μαζί με ινσουλίνη μπορεί να παρουσιασθεί χαμηλή τιμή σακχάρου στο αίμα. Ο γιατρός σας μπορεί να μειώσει την δόση του φαρμάκου της σουλφονυλουρίας ή ινσουλίνης.

### **Παιδιά και έφηβοι**

Παιδιά και έφηβοι κάτω των 18 ετών δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούν αυτό το φάρμακο. Δεν είναι αποτελεσματικό σε παιδιά και εφήβους ηλικίας από 10 έως 17 ετών. Δεν είναι γνωστό εάν αυτό το φάρμακο είναι ασφαλές και αποτελεσματικό όταν χρησιμοποιείται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 10 ετών.

### **Άλλα φάρμακα και το Ristaben**

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Ιδιαίτερα, ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε διγοξίνη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του ανώμαλου καρδιακού παλμού και άλλων καρδιακών προβλημάτων). Το επίπεδο της διγοξίνης στο αίμα σας μπορεί να χρειαστεί να ελεγχθεί εάν λαμβάνεται με το Ristaben.

### **Κύηση και θηλασμός**

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Δεν πρέπει να πάρετε αυτό το φάρμακο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Δεν είναι γνωστό αν αυτό το φάρμακο διέρχεται στο μητρικό γάλα. Δεν θα πρέπει να χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο αν θηλάζετε ή σκοπεύετε να θηλάσετε.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Αυτό το φάρμακο δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, έχουν αναφερθεί ζάλη και υπνηλία, που μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητά σας για οδήγηση ή χειρισμό μηχανημάτων.

Η λήψη αυτού του φαρμάκου σε συνδυασμό με φάρμακα που ονομάζονται σουλφονυλουρίες ή με ινσουλίνη μπορεί να προκαλέσει υπογλυκαιμία, η οποία μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων ή την δυνατότητα εργασίας χωρίς ασφαλή σταθερότητα.

### **Το Ristaben περιέχει νάτριο**

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

## **3. Πώς να πάρετε το Ristaben**

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Η συνήθης συνιστώμενη δόση είναι:

- ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 100 mg
- μία φορά την ημέρα
- από το στόμα

Εάν έχετε προβλήματα με τους νεφρούς, ο γιατρός σας μπορεί να συνταγογραφήσει μικρότερες δόσεις (όπως 25 mg ή 50 mg).

Μπορείτε να λαμβάνετε αυτό το φάρμακο με ή χωρίς φαγητό ή ποτό.

Ο γιατρός σας μπορεί να συνταγογραφήσει αυτό το φάρμακο ως μονοθεραπεία ή μαζί με ορισμένα άλλα φάρμακα τα οποία μειώνουν το σάκχαρο του αίματος.

Η διαίτα και η άσκηση μπορεί να βοηθήσουν τον οργανισμό σας να χρησιμοποιεί καλύτερα το σάκχαρο του αίματός του. Είναι σημαντικό να παραμείνετε σε διαίτα και άσκηση όπως σας συνέστησε ο γιατρός σας, ενώ παίρνετε Ristaben.

### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Ristaben από την κανονική**

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση αυτού του φαρμάκου από αυτή που σας έχει συνταγογραφηθεί, επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας.

### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Ristaben**

Εάν χάσετε μία δόση, πάρτε την αμέσως μόλις το θυμηθείτε. Εάν δεν το θυμηθείτε μέχρι να έρθει η ώρα για την επόμενη δόση, παραλείψτε τη χαμένη δόση και συνεχίστε πάλι με το κανονικό σας πρόγραμμα. Μην πάρετε διπλή δόση αυτού του φαρμάκου.

### **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Ristaben**

Συνεχίστε να λαμβάνετε το αυτό το φάρμακο για όσο διάστημα σας το συνταγογραφεί ο γιατρός σας, έτσι ώστε να εξακολουθήσετε να βοηθάτε στον έλεγχο του σακχάρου στο αίμα σας. Δεν θα πρέπει να σταματήσετε να λαμβάνετε αυτό το φάρμακο χωρίς να επικοινωνήσετε πρώτα με το γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν

και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

ΣΤΑΜΑΤΗΣΤΕ να παίρνετε το Ristaben και επικοινωνήστε με έναν γιατρό αμέσως εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες:

- Σοβαρός και επίμονος πόνος στην κοιλιά (στην περιοχή του στομάχου) ο οποίος μπορεί να επεκταθεί μέχρι την πλάτη σας με ή χωρίς ναυτία και έμετο, καθώς αυτά μπορεί να είναι σημεία φλεγμονής του παγκρέατος (παγκρεατίτιδας).

Εάν παρουσιάσετε μία σοβαρή αλλεργική αντίδραση (μη γνωστή συχνότητα), που μπορεί να περιλαμβάνει εξάνθημα, κνίδωση, φουσκάλες στο δέρμα / ξεφλούδισμα του δέρματος και οίδημα του προσώπου, των χειλιών, της γλώσσας, και του λαιμού που μπορεί να προκαλέσει δυσκολία στην αναπνοή ή την κατάποση, σταματήστε να παίρνετε αυτό το φάρμακο και καλέστε το γιατρό σας αμέσως. Ο γιατρός σας μπορεί να σας συνταγογραφήσει ένα φάρμακο για την θεραπεία της αλλεργικής σας αντίδρασης και ένα διαφορετικό φάρμακο για τον διαβήτη.

Μερικοί ασθενείς έχουν παρουσιάσει τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες μετά την προσθήκη σιταγλιπτίνης στην μετφορμίνη:

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στους 10 ασθενείς): χαμηλή τιμή σακχάρου αίματος, ναυτία, μετεωρισμός, εμετός.

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στους 100 ασθενείς): κοιλιακός πόνος, διάρροια, δυσκοιλιότητα, υπνηλία.

Μερικοί ασθενείς έχουν παρουσιάσει διαφορετικούς τύπους δυσφορίας στομάχου όταν άρχισαν τη θεραπεία συνδυασμού σιταγλιπτίνης μαζί με μετφορμίνη (η συχνότητα είναι συχνή).

Μερικοί ασθενείς έχουν παρουσιάσει τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες ενόσω ελάμβαναν σιταγλιπτίνη σε συνδυασμό με μία σουλφονυλουρία και μετφορμίνη:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ασθενείς): χαμηλή τιμή σακχάρου στο αίμα.

Συχνές: δυσκοιλιότητα.

Μερικοί ασθενείς έχουν παρουσιάσει τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες ενόσω ελάμβαναν σιταγλιπτίνη με πιογλιταζόνη:

Συχνές: μετεωρισμός, οίδημα των χεριών ή των ποδιών.

Μερικοί ασθενείς έχουν παρουσιάσει τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες ενόσω ελάμβαναν σιταγλιπτίνη σε συνδυασμό με πιογλιταζόνη και μετφορμίνη:

Συχνές: οίδημα των χεριών ή ποδιών.

Μερικοί ασθενείς έχουν παρουσιάσει τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες ενόσω ελάμβαναν σιταγλιπτίνη σε συνδυασμό με ινσουλίνη (με ή χωρίς μετφορμίνη):

Συχνές: γρίπη

Όχι συχνές: ξηροστομία.

Μερικοί ασθενείς έχουν παρουσιάσει τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες ενόσω ελάμβαναν σιταγλιπτίνη μόνη της σε κλινικές μελέτες ή κατά την διάρκεια της χρήσης μετά την κυκλοφορία ως μονοθεραπεία και/ή με άλλα φάρμακα για το διαβήτη:

Συχνές: χαμηλή τιμή σακχάρου αίματος, κεφαλαλγία, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, βουλωμένη ή μύτη που τρέχει και πονόλαιμος, οστεοαρθρίτιδα, πόνος στα χέρια ή τα πόδια

Όχι συχνές: ζάλη, δυσκοιλιότητα, φαγούρα

Σπάνιες: μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων

Μη γνωστή συχνότητα: προβλήματα των νεφρών (όπου μερικές φορές απαιτείται αιμοκάθαρση), εμετός, πόνος στην άρθρωση, μυϊκός πόνος, οσφυαλγία, διάμεση πνευμονική νόσος, πομφολυγώδες πεμφιγοειδές (ένας τύπος φουσκαλών του δέρματος).

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το Ristaben**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο blister και στο κουτί μετά το 'ΛΗΞΗ'. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25 °C.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Ristaben**

- Η δραστική ουσία είναι η σιταγλιπτίνη:
  - ο Κάθε Ristaben 25 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο) περιέχει μονοϋδρική φωσφορική σιταγλιπτίνη, ισοδύναμη με 25 mg σιταγλιπτίνης.
  - ο Κάθε Ristaben 50 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο) περιέχει μονοϋδρική φωσφορική σιταγλιπτίνη, ισοδύναμη με 50 mg σιταγλιπτίνης.
  - ο Κάθε Ristaben 100 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο) περιέχει μονοϋδρική φωσφορική σιταγλιπτίνη, ισοδύναμη με 100 mg σιταγλιπτίνης.
- Τα άλλα συστατικά είναι:
  - ο Πυρήνας του δισκίου: μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460), άνυδρο δισόξινο φωσφορικό ασβέστιο (E341), καρμελλόζη νατρίουχος διασταυρούμενη (E468), μαγνήσιο στεατικό (E470b), νάτριο στεατυλοφουμαρικό και προπυλεστέρας γαλλικός.
  - ο Επικάλυψη του δισκίου με λεπτό υμένιο: πολυβινυλαλκοόλη, πολυαιθυλενογλυκόλη 3350, τάλκης (E553b), διοξείδιο του τιτανίου (E171), ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172) και κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172).

### **Εμφάνιση του Ristaben και περιεχόμενα της συσκευασίας**

- Τα Ristaben 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι στρογγυλά, ροζ επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, με την ένδειξη “221” στη μία πλευρά.
- Τα Ristaben 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι στρογγυλά, ανοιχτό μπεζ επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκίο με την ένδειξη “112” στη μία πλευρά.
- Τα Ristaben 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι στρογγυλά, μπεζ επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, με την ένδειξη “277” στη μία πλευρά.

Αδιαφανή blister (PVC/PE/PVDC και αλουμινίου). Συσκευασίες των 14, 28, 30, 56, 84, 90 ή 98 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων και 50 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε διάτρητα blister μονάδων δόσης.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

**Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Ολλανδία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

**België/Belgique/Belgien**

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@msd.com

**България**

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Тел.: +359 2 819 3737  
info-msdbg@msd.com

**Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel.: +420 277 050 000  
dpoc\_czechslovak@msd.com

**Danmark**

MSD Danmark ApS  
Tlf.: +45 4482 4000  
dkmail@msd.com

**Deutschland**

MSD Sharp & Dohme GmbH  
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500  
medinfo@msd.de

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel: +372 614 4200  
dpoc.estonia@msd.com

**Ελλάδα**

MSD Α.Φ.Ε.Ε.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc.greece@msd.com

**España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
msd\_info@msd.com

**France**

MSD France  
Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

**Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel. +370 5 2780 247  
dpoc\_lithuania@msd.com

**Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium  
Tél/Tel: 32(0)27766211  
dpoc\_belux@msd.com

**Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 5300  
hungary\_msd@msd.com

**Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
dpoccyprus@msd.com

**Nederland**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Tel: 0800 9999000  
(+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@msd.com

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
medinfo.norway @msd.com

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
dpoc\_austria@msd.com

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 549 51 00  
msdpolska@msd.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel.: +351 21 4465700  
inform\_pt@msd.com



**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: +385 1 6611 333  
dpoc.croatia@msd.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@msd.com

**Ísland**

Vistor ehf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)  
dpoc.italy@msd.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)  
dpoccyprus@msd.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel.: +371 67025300  
dpoc.latvia@msd.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel.: + 40 21 529 29 00  
msdromania@msd.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila  
d.o.o.  
Tel: +386 1 520 4201  
msd.slovenia@msd.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel.: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@msd.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 9 804 650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 77 5700488  
medicinskinfo@msd.com

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}.**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.