

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

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1.000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Κάθε δισκίο περιέχει μονοϋδρική υδροχλωρική σιταγλιπτίνη ισοδύναμη με 50 mg σιταγλιπτίνη και 850 mg υδροχλωρική μετφορμίνη.

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1.000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Κάθε δισκίο περιέχει μονοϋδρική υδροχλωρική σιταγλιπτίνη ισοδύναμη με 50 mg σιταγλιπτίνη και 1.000 mg υδροχλωρική μετφορμίνη.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Ροζ, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, σχήματος καψακίου με το ανάγλυφο "SM2" στη μία πλευρά και λείο στην άλλη πλευρά.  
Διαστάσεις: 20x10 mm.

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1.000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Κόκκινο, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, σχήματος καψακίου με το ανάγλυφο "SM3" στη μία πλευρά και λείο στην άλλη πλευρά.  
Διαστάσεις: Μήκος: 21x10 mm

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Για ενήλικες ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2:

Ενδείκνυται ως επιπρόσθετο στη διαίτα και την άσκηση για τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου σε ασθενείς που δεν ρυθμίζονται επαρκώς στη μέγιστη ανεκτή για αυτούς δόση μετφορμίνης μόνο ή σε αυτούς που αντιμετωπίζονται ήδη με συνδυασμό σιταγλιπτίνης και μετφορμίνης.

Ενδείκνυται σε συνδυασμό με μία σουλφονουλουρία (π.χ. θεραπεία τριπλού συνδυασμού) ως επιπρόσθετο στη διαίτα και την άσκηση σε ασθενείς που δεν ρυθμίζονται επαρκώς στη μέγιστη ανεκτή για αυτούς δόση μετφορμίνης και μίας σουλφονουλουρίας.

Ενδείκνυται ως θεραπεία τριπλού συνδυασμού με ένα ενεργοποιημένο υποδοχέα του γάμμα (PPARγ) αγωνιστή, που επάγει τον πολλαπλασιασμό των υπεροξεισωμάτων (π.χ. μία θειαζολιδινεδιόνη) ως επιπρόσθετο στη διαίτα και την άσκηση σε ασθενείς που δεν ρυθμίζονται επαρκώς στη μέγιστη ανεκτή για αυτούς δόση μετφορμίνης και ενός PPARγ αγωνιστή.

Ενδείκνυται επίσης ως προστιθέμενη θεραπεία στην ινσουλίνη (π.χ. θεραπεία τριπλού συνδυασμού) ως επιπρόσθετο στη διαίτα και την άσκηση για τη βελτίωση του γλυκαιμικού

ελέγχου σε ασθενείς όταν η σταθερή δόση ινσουλίνης και μετφορμίνη μόνον δεν παρέχουν επαρκή γλυκαιμικό έλεγχο.

## 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

### Δοσολογία

Η δόση της αντιπεργλυκαιμικής αγωγής με την σιταγλιπτίνη/υδροχλωρική μετφορμίνη θα πρέπει να εξατομικεύεται με βάση το τρέχον θεραπευτικό σχήμα του ασθενούς, την αποτελεσματικότητα, και την ανοχή, ενώ δεν θα πρέπει να υπερβαίνεται η μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση των 100 mg σιταγλιπτίνης.

*Ενήλικες με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (GFR  $\geq$  90 ml/min)*

Για ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με τη μέγιστη ανεκτή δόση μονοθεραπείας με μετφορμίνη

Για ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με μετφορμίνη μόνο, η συνήθης δόση έναρξης θα πρέπει να παρέχει τη σιταγλιπτίνη ως δόση των 50 mg δύο φορές ημερησίως (100 mg συνολική ημερήσια δόση) μαζί με τη δόση της μετφορμίνης που ήδη λαμβάνεται.

Για ασθενείς που αλλάζουν από συγχορήγηση σιταγλιπτίνης και μετφορμίνης

Για ασθενείς που αλλάζουν από συγχορήγηση σιταγλιπτίνης και μετφορμίνης, η έναρξη της σιταγλιπτίνης/υδροχλωρικής μετφορμίνης θα πρέπει να γίνεται στη δόση σιταγλιπτίνης και μετφορμίνης που ήδη λαμβανόταν.

Για ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με διπλό συνδυασμό θεραπείας με τη μέγιστη ανεκτή δόση μετφορμίνης και μιας σουλφονουρίας

Η δόση θα πρέπει να παρέχει τη σιταγλιπτίνη ως δόση των 50 mg δύο φορές ημερησίως (100 mg συνολική ημερήσια δόση) και μία δόση μετφορμίνης παρόμοια με τη δόση που ήδη λαμβάνεται. Όταν η σιταγλιπτίνη/υδροχλωρική μετφορμίνη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με μία σουλφονουρία, μπορεί να απαιτείται μία χαμηλότερη δόση της σουλφονουρίας για να μειωθεί ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας (βλέπε παράγραφο 4.4).

Για ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με διπλό συνδυασμό θεραπείας με τη μέγιστη ανεκτή δόση μετφορμίνης και ενός PPAR $\gamma$  αγωνιστή

Η δόση θα πρέπει να παρέχει τη σιταγλιπτίνη ως δόση των 50 mg δύο φορές ημερησίως (100 mg συνολική ημερήσια δόση) και μία δόση μετφορμίνης παρόμοια με τη δόση που ήδη λαμβάνεται.

Για ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με διπλό συνδυασμό θεραπείας με ινσουλίνη και τη μέγιστη ανεκτή δόση μετφορμίνης

Η δόση θα πρέπει να παρέχει τη σιταγλιπτίνη ως δόση των 50 mg δύο φορές ημερησίως (100 mg συνολική ημερήσια δόση) και μία δόση μετφορμίνης παρόμοια με τη δόση που ήδη λαμβάνεται. Όταν η σιταγλιπτίνη/υδροχλωρική μετφορμίνη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ινσουλίνη, μπορεί να απαιτείται μία χαμηλότερη δόση ινσουλίνης για να μειωθεί ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Για τις διαφορετικές δόσεις μετφορμίνης, η σιταγλιπτίνη/υδροχλωρική μετφορμίνη είναι διαθέσιμη σε περιεκτικότητες των 50 mg σιταγλιπτίνης και 850 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης ή 1.000 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.

Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να συνεχίζουν τη συνιστώμενη διαίτά τους μαζί με μία επαρκή κατανομή της πρόσληψης υδατανθράκων κατά τη διάρκεια της ημέρας.

### Ειδικό πληθυσμό

*Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (ρυθμός σπειραματικής διήθησης [GFR]  $\geq$  60 mL/min). Ο GFR πρέπει να αξιολογείται πριν την έναρξη

της θεραπείας με προϊόντα που περιέχουν μετφορμίνη και τουλάχιστον ετησίως στη συνέχεια. Σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο περαιτέρω εξέλιξης της νεφρικής δυσλειτουργίας και στους ηλικιωμένους, η νεφρική λειτουργία πρέπει να αξιολογείται πιο συχνά, π.χ. κάθε 3-6 μήνες.

Η μέγιστη ημερήσια δόση της μετφορμίνης πρέπει κατά προτίμηση να διαιρείται σε 2-3 ημερήσιες δόσεις. Οι παράγοντες που ενδέχεται να αυξάνουν τον κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης (βλ. παράγραφο 4.4) πρέπει να ανασκοπούνται πριν εξεταστεί η έναρξη της μετφορμίνης σε ασθενείς με GFR < 60 ml/min.

Εάν δεν είναι διαθέσιμη επαρκής περιεκτικότητα της σιταγλιπτίνης/υδροχλωρικής μετφορμίνης, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται τα επιμέρους μονο-συστατικά αντί για τον συνδυασμό σταθερής δόσης.

GFR ml/min	Μετφορμίνη	Σιταγλιπτίνη
60-89	<i>Η μέγιστη ημερήσια δόση είναι 3.000 mg. Μείωση της δόσης μπορεί να εξετάζεται σε σχέση με την έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας.</i>	<i>Η μέγιστη ημερήσια δόση είναι 100 mg.</i>
45-59	<i>Η μέγιστη ημερήσια δόση είναι 2.000 mg. Η δόση έναρξης είναι το πολύ το ήμισυ της μέγιστης δόσης.</i>	<i>Η μέγιστη ημερήσια δόση είναι 100 mg.</i>
30-44	<i>Η μέγιστη ημερήσια δόση είναι 1.000 mg. Η δόση έναρξης είναι το πολύ το ήμισυ της μέγιστης δόσης.</i>	<i>Η μέγιστη ημερήσια δόση είναι 50 mg.</i>
< 30	<i>Η μετφορμίνη αντενδείκνυται.</i>	<i>Η μέγιστη ημερήσια δόση είναι 25 mg.</i>

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Η σιταγλιπτίνη/υδροχλωρική μετφορμίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 5.2).

#### *Ηλικιωμένοι*

Καθώς η μετφορμίνη και η σιταγλιπτίνη απεκκρίνονται μέσω των νεφρών, η σιταγλιπτίνη/υδροχλωρική μετφορμίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή όσο αυξάνεται η ηλικία. Η παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας είναι απαραίτητη με σκοπό την πρόληψη της σχετιζόμενης με τη μετφορμίνη γαλακτικής οξέωσης, ιδίως στους ηλικιωμένους (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Το Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 10 έως 17 ετών λόγω ανεπαρκούς αποτελεσματικότητας. Τα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2. Το Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord δεν έχει μελετηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 10 ετών.

#### Τρόπος χορήγησης

##### *Χρήση από του στόματος.*

Η σιταγλιπτίνη/υδροχλωρική μετφορμίνη θα πρέπει να χορηγείται δύο φορές ημερησίως με τα γεύματα, για να μειώνονται οι γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη μετφορμίνη.

### 4.3 Αντενδείξεις

Η σιταγλιπτίνη/υδροχλωρική μετφορμίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με:

- υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1 (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8),
- οποιοδήποτε τύπο οξείας μεταβολικής οξέωσης (όπως γαλακτική οξέωση, διαβητική κετοξέωση),
- διαβητικό προκώμα,
- σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (GFR < 30 mL/min) (βλ. παράγραφο 4.4),
- οξείες καταστάσεις που έχουν την πιθανότητα να μεταβάλουν τη νεφρική λειτουργία όπως:
- αφυδάτωση,
- σοβαρή λοίμωξη,
- καταπληξία,
- ενδαγγειακή χορήγηση ιωδιούχων σκιαγραφικών ουσιών (βλ. παράγραφο 4.4),
- οξεία ή χρόνια νόσο που μπορεί να προκαλέσει ιστική υποξία όπως:
- καρδιακή ή αναπνευστική ανεπάρκεια,
- πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου,
- καταπληξία
- ηπατική δυσλειτουργία,
- οξεία δηλητηρίαση από οινόπνευμα, αλκοολισμό,
- κατά τον θηλασμό.
- 

### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

#### Γενικά

Η σιταγλιπτίνη/υδροχλωρική μετφορμίνη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 και δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της διαβητικής κετοξέωσης.

#### Οξεία παγκρεατίτιδα

Η χρήση αναστολέων της DPP-4 έχει συσχετισθεί με κίνδυνο ανάπτυξης οξείας παγκρεατίτιδας. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για το χαρακτηριστικό σύμπτωμα της οξείας παγκρεατίτιδας: επιμέμον, σοβαρό κοιλιακό άλγος. Υποχώρηση της παγκρεατίτιδας 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, η σιταγλιπτίνη/υδροχλωρική μετφορμίνη και άλλα πιθανόν υποπτευόμενα φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να διακοπούν. Εάν η οξεία παγκρεατίτιδα επιβεβαιωθεί, η σιταγλιπτίνη/υδροχλωρική μετφορμίνη δεν πρέπει να αρχίσει ξανά. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό παγκρεατίτιδας.

#### Γαλακτική οξέωση

Η γαλακτική οξέωση, μια σπάνια αλλά σοβαρή μεταβολική επιπλοκή, εμφανίζεται συχνότερα σε οξεία επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας ή καρδιοαναπνευστική νόσο ή σηψαιμία. Συσσώρευση μετφορμίνης συμβαίνει σε οξεία επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας και αυξάνει τον κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης.

Σε περίπτωση αφυδάτωσης (σοβαρός έμετος, διάρροια, πυρετός ή μειωμένη πρόσληψη υγρών), η μετφορμίνη πρέπει να διακόπτεται προσωρινά και συνιστάται η επικοινωνία με έναν επαγγελματία υγείας.

Φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία μπορούν να επηρεάσουν έντονα τη νεφρική λειτουργία (όπως αντιυπερτασικά, διουρητικά και ΜΣΑΦ) πρέπει να αρχίζουν με προσοχή σε ασθενείς που

λαμβάνουν θεραπεία με μετφορμίνη. Άλλοι παράγοντες κινδύνου για γαλακτική οξέωση είναι υπερβολική πρόσληψη οινοπνευματωδών, ηπατική ανεπάρκεια, ανεπαρκώς ελεγχόμενος διαβήτης, κέτωση, παρατεταμένη νηστεία και οποιεσδήποτε καταστάσεις που συνδέονται με υποξία, καθώς και η ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που μπορεί να προκαλέσουν γαλακτική οξέωση (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5).

Οι ασθενείς και/ή οι φροντιστές πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τον κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης. Η γαλακτική οξέωση χαρακτηρίζεται από οξειδωτική δύσπνοια, κοιλιακό πόνο, μυϊκές κράμπες, εξασθένηση και υποθερμία συνοδευόμενη από κόμα. Σε περίπτωση πιθανολογούμενων συμπτωμάτων, ο ασθενής πρέπει να σταματήσει να παίρνει μετφορμίνη και να ζητήσει άμεση ιατρική φροντίδα. Τα διαγνωστικά εργαστηριακά ευρήματα είναι μειωμένο pH του αίματος (< 7,35), αυξημένα επίπεδα γαλακτικού στο πλάσμα (> 5 mmol/l) και αυξημένο χάσμα ανιόντων και αναλογία γαλακτικού/πυροσταφυλικού.

### Νεφρική λειτουργία

Ο GFR πρέπει να αξιολογείται πριν την έναρξη της θεραπείας και σε τακτά διαστήματα στη συνέχεια (βλ. παράγραφο 4.2). Η σιταγλιπτίνη/υδροχλωρική μετφορμίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με GFR < 30 ml/min και πρέπει να διακόπτεται προσωρινά κατά τη διάρκεια συνθηκών που ενδέχεται να μεταβάλουν τη νεφρική λειτουργία (βλ. παράγραφο 4.3).

### Υπογλυκαιμία

Ασθενείς που λαμβάνουν σιταγλιπτίνη/υδροχλωρική μετφορμίνη σε συνδυασμό με μία σουλφονουλουρία ή με ινσουλίνη μπορεί να βρίσκονται σε κίνδυνο για υπογλυκαιμία. Επομένως, μπορεί να είναι απαραίτητη η μείωση της δόσης της σουλφονουλουρίας ή της ινσουλίνης.

### Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Έχουν αναφερθεί σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε σιταγλιπτίνη μετά την κυκλοφορία της. Αυτές οι αντιδράσεις περιλαμβάνουν αναφυλαξία, αγγειοοίδημα και αποφολιδωτικές δερματικές καταστάσεις συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson. Η έναρξη αυτών των αντιδράσεων συνέβη εντός των πρώτων 3 μηνών μετά την έναρξη της θεραπείας με σιταγλιπτίνη, με μερικές αναφορές να γίνονται μετά την πρώτη δόση. Εάν υπάρχει υποψία για αντίδραση υπερευαισθησίας, η σιταγλιπτίνη/υδροχλωρική μετφορμίνη θα πρέπει να διακόπτεται, άλλες πιθανές αιτίες του συμβάματος θα πρέπει να εξετάζονται, και θα πρέπει να χορηγείται εναλλακτική θεραπεία για το διαβήτη (βλ. παράγραφο 4.8).

### Πομπολυγώδες πεμφιγοειδές

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

### Χειρουργική επέμβαση

Η σιταγλιπτίνη/υδροχλωρική μετφορμίνη πρέπει να διακόπτεται κατά τον χρόνο της χειρουργικής επέμβασης υπό γενική, ραχιαία ή επισκληρίδιο αναισθησία. Η θεραπεία μπορεί να αρχίσει ξανά όχι νωρίτερα από 48 ώρες μετά τη χειρουργική επέμβαση ή τη συνέχιση της σίτισης από το στόμα και υπό την προϋπόθεση ότι η νεφρική λειτουργία έχει αξιολογηθεί εκ νέου και διαπιστωθεί ότι είναι σταθερή.

### Διαχείριση ιωδιωμένου σκιαγραφικού μέσου

Η ενδαγγειακή χορήγηση ιωδιωμένων σκιαγραφικών μέσων μπορεί να οδηγήσει σε νεφροπάθεια επαγόμενη από σκιαγραφικό, με αποτέλεσμα τη συσσώρευση μετφορμίνης και αυξημένο κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης. Η σιταγλιπτίνη/υδροχλωρική μετφορμίνη θα πρέπει να διακόπτεται πριν από ή κατά τον χρόνο της διαδικασίας απεικόνισης και να μην αρχίσει ξανά μέχρι τουλάχιστον 48 ώρες μετά, υπό την προϋπόθεση ότι η νεφρική λειτουργία έχει αξιολογηθεί εκ νέου και διαπιστωθεί ότι είναι σταθερή (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5).

#### Μεταβολή της κλινικής κατάστασης ασθενών με ελεγχόμενο προηγουμένως διαβήτη τύπου 2

Ασθενής με καλά ελεγχόμενο προηγουμένως διαβήτη τύπου 2 υπό σιταγλιπτίνη/υδροχλωρική μετφορμίνη, ο οποίος αναπτύσσει διαταραχές εργαστηριακών εξετάσεων ή κλινική νόσο (ιδίως αβέβαιη και μη σαφώς καθοριζόμενη νόσο) θα πρέπει να εκτιμάται αμέσως για παρουσία κετοξέωσης ή γαλακτικής οξέωσης. Η αξιολόγηση θα πρέπει να περιλαμβάνει ηλεκτρολύτες και κετόνες ορού, γλυκόζη αίματος και, εάν ενδείκνυται, pH αίματος και επίπεδα γαλακτικού, πυρουβικού και μετφορμίνης. Εάν εμφανισθεί οξέωση οποιας από τις δύο μορφές, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί αμέσως και να εφαρμοσθούν άλλα κατάλληλα διορθωτικά μέτρα.

#### Νάτριο

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

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

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

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης φαρμάκων με την σιταγλιπτίνη/υδροχλωρική μετφορμίνη, αλλά παρόλα αυτά έχουν διεξαχθεί παρόμοιες μελέτες με κάθε μία ξεχωριστά από τις δραστικές ουσίες, τη σιταγλιπτίνη και τη μετφορμίνη.

#### Η ταυτόχρονη χρήση δεν συνιστάται

##### *Οινοπνευματώδη*

Η αλκοολική τοξίκωση σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης, ιδίως σε περιπτώσεις νηστείας, υποσιτισμού ή ηπατικής δυσλειτουργίας.

##### *Ιωδιωμένα σκιαγραφικά μέσα*

Η σιταγλιπτίνη/υδροχλωρική μετφορμίνη πρέπει να διακόπτεται πριν από ή κατά τον χρόνο της διαδικασίας απεικόνισης και να μην αρχίσει ξανά μέχρι τουλάχιστον 48 ώρες μετά, υπό την προϋπόθεση ότι η νεφρική λειτουργία έχει αξιολογηθεί εκ νέου και διαπιστωθεί ότι είναι σταθερή (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

#### Συνδυασμοί που απαιτούν προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ορισμένα φαρμακευτικά προϊόντα ενδέχεται να επηρεάσουν αρνητικά τη νεφρική λειτουργία, το οποίο ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης, π.χ. ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένων των επιλεκτικών αναστολέων της κυκλοοξυγενάσης (COX) II, αναστολέων ACE, ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II και διουρητικών, ιδίως διουρητικών της αγκύλης. Κατά την έναρξη ή χρήση τέτοιων προϊόντων σε συνδυασμό με μετφορμίνη, είναι απαραίτητη η στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας.

Η ταυτόχρονη χρήση φαρμάκων, τα οποία παρεμβαίνουν σε κοινά συστήματα νεφρικής σωληναριακής μεταφοράς που εμπλέκονται στη νεφρική αποβολή της μετφορμίνης (π.χ. αναστολείς μεταφοράς οργανικών κατιόντων-2 [OCT2] / εξώθησης πολλαπλών φαρμάκων και

τοξινών [MATE], όπως ρανολαζίνη, βανδετανίμη, ντολουτεγκραβίρη και σιμετιδίνη), θα μπορούσε να αυξήσει τη συστηματική έκθεση στη μετορμίνη και ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης. Να εξετάζονται τα οφέλη και οι κίνδυνοι της ταυτόχρονης χρήσης. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο στενής παρακολούθησης του γλυκαιμικού ελέγχου, ρύθμισης της δόσης εντός του εύρους συνιστώμενης δοσολογίας και αλλαγών στην αγωγή για τον διαβήτη, όταν τέτοια προϊόντα χορηγούνται ταυτόχρονα.

Τα γλυκοκορτικοειδή (χορηγούμενα συστηματικά ή τοπικά) οι βήτα-2-αγωνιστές και τα διουρητικά έχουν ενδογενή υπεργλυκαιμική δράση. Ο ασθενής θα πρέπει να ενημερώνεται και να πραγματοποιείται πιο συχνή παρακολούθηση της γλυκόζης στο αίμα, ιδίως κατά την έναρξη της θεραπείας με τέτοια φαρμακευτικά προϊόντα. Εάν είναι απαραίτητο, θα πρέπει να ρυθμίζεται η δόση του αντιυπεργλυκαιμικού φαρμακευτικού προϊόντος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το άλλο φαρμακευτικό προϊόν και κατά τη διακοπή του.

Οι αναστολείς-MEA μπορεί να μειώσουν τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα. Εάν είναι απαραίτητο, θα πρέπει να ρυθμίζεται η δόση του αντιυπεργλυκαιμικού φαρμακευτικού προϊόντος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το άλλο φαρμακευτικό προϊόν και κατά τη διακοπή του.

#### Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη σιταγλιπτίνη

*In vitro* και κλινικά δεδομένα που περιγράφονται παρακάτω, υποδηλώνουν ότι ο κίνδυνος κλινικά σημαντικών αλληλεπιδράσεων μετά από συγχορήγηση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων είναι χαμηλός.

*In vitro* μελέτες έδειξαν ότι το κύριο ένζυμο υπεύθυνο για τον περιορισμένο μεταβολισμό της σιταγλιπτίνης είναι το CYP3A4, με συμβολή του CYP2C8. Σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, ο μεταβολισμός, συμπεριλαμβανομένου μέσω του CYP3A4, παίζει μικρό μόνο ρόλο στην κάθαρση της σιταγλιπτίνης. Ο μεταβολισμός μπορεί να παίζει πιο σημαντικό ρόλο στην αποβολή της σιταγλιπτίνης παρουσία σοβαρής νεφρικής δυσλειτουργίας ή νεφρική νόσο τελικού σταδίου (NNTΣ). Για το λόγο αυτό, είναι πιθανό το ότι ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, ριτοναβίρη, κλαριθρομυκίνη) μπορεί να τροποποιούν τη φαρμακοκινητική της σιταγλιπτίνης σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή NNTΣ. Οι επιδράσεις ισχυρών αναστολέων του CYP3A4 παρουσία νεφρικής δυσλειτουργίας δεν έχουν εκτιμηθεί σε κλινική μελέτη.

*In vitro* μελέτες μεταφοράς έδειξαν ότι η σιταγλιπτίνη είναι ένα υπόστρωμα για την p-γλυκοπρωτεΐνη και τον μεταφορέα<sup>3</sup> οργανικού ανιόντος (OAT3). Η μεσολαβούμενη από τον OAT3 μεταφορά της σιταγλιπτίνης αναστάλη *in vitro* από την προβενεσίδη, αν και ο κίνδυνος κλινικά σημαντικών αλληλεπιδράσεων θεωρείται ότι είναι χαμηλός. Η συγχορήγηση των αναστολέων OAT3 δεν έχει εκτιμηθεί *in vivo*.

**Κυκλοσπορίνη:** Μία μελέτη διεξήχθη για να εκτιμηθεί η επίδραση της κυκλοσπορίνης, ενός ισχυρού αναστολέα της p-γλυκοπρωτεΐνης, στη φαρμακοκινητική της σιταγλιπτίνης. Η συγχορήγηση μιας εφάπαξ από του στόματος δόσης 100 mg σιταγλιπτίνης και μιας εφάπαξ από του στόματος δόσης 600 mg κυκλοσπορίνης αύξησε την AUC και την C<sub>max</sub> της σιταγλιπτίνης περίπου κατά 29% και 68%, αντίστοιχα. Οι μεταβολές αυτές στη φαρμακοκινητική της σιταγλιπτίνης δεν θεωρήθηκε ότι είναι κλινικά σημαντικές. Η νεφρική κάθαρση της σιταγλιπτίνης δεν επηρεάστηκε σημαντικά. Συνεπώς, δεν θα πρέπει να 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 για 10 ημέρες, η AUC της διγοξίνης στο πλάσμα αυξήθηκε κατά 11% κατά μέσο όρο, και η C<sub>max</sub> στο πλάσμα κατά 18 % κατά μέσο όρο. Δε συνιστάται ρύθμιση της δόσης της



διγοξίνης. Ωστόσο, ασθενείς σε κίνδυνο τοξικότητας από διγοξίνη θα πρέπει να παρακολουθούνται για αυτό το λόγο όταν χορηγούνται ταυτόχρονα σιταγλιπτίνη και διγοξίνη.

*In vitro* δεδομένα υποδηλώνουν ότι η σιταγλιπτίνη δεν αναστέλλει ούτε επάγει τα ισοένζυμα του CYP450. Σε κλινικές μελέτες, η σιταγλιπτίνη δεν τροποποίησε σημαντικά τη φαρμακοκινητική των μετορμίνης, γλυβουρίδης, σιμβαστατίνης, ροσιγλιταζόνης, βαρφαρίνης ή των από του στόματος αντισυλληπτικών, παρέχοντας *in vivo* ένδειξη μικρής τάσης για πρόκληση αλληλεπιδράσεων με υποστρώματα των CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, και οργανικούς κατιονικούς μεταφορείς (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 από τη χρήση της σιταγλιπτίνης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα σε υψηλές δόσεις σιταγλιπτίνης (βλ. παράγραφο 5.3).

Ένας περιορισμένος αριθμός δεδομένων υποδεικνύει ότι η χρήση της μετορμίνης σε έγκυες γυναίκες δεν σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για συγγενείς δυσπλασίες. Μελέτες σε ζώα με μετορμίνη δεν κατέδειξαν επικίνδυνες επιπτώσεις στην εγκυμοσύνη, στην ανάπτυξη του εμβρύου, στον τοκετό ή στη μεταγεννητική ανάπτυξη (βλέπε επίσης παράγραφο 5.3).

Το Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Εάν μία ασθενής επιθυμεί να μείνει έγκυος ή προκύψει μία εγκυμοσύνη, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί και η ασθενής πρέπει να ενταχθεί σε θεραπεία με ινσουλίνη το γρηγορότερο δυνατόν.

##### Θηλασμός

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε ζώα που θηλάζουν με το συνδυασμό των δραστικών ουσιών αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος. Σε μελέτες που διεξήχθησαν με τις δραστικές ουσίες ξεχωριστά, τόσο η σιταγλιπτίνη όσο και η μετορμίνη απεκκρίθηκαν στο γάλα αρουραίων που θηλάζουν. Η μετορμίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα σε μικρές ποσότητες. Δεν είναι γνωστό εάν η σιταγλιπτίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Γι' αυτό το Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord δεν πρέπει να χορηγείται σε γυναίκες που θηλάζουν (βλ. παράγραφο 4.3).

##### Γονιμότητα

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

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

Το Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, κατά την οδήγηση ή τη χρήση μηχανημάτων, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι έχουν αναφερθεί ζάλη και υπνηλία με τη σιταγλιπτίνη.

Επιπλέον, οι ασθενείς πρέπει να είναι σε εγρήγορση σχετικά με τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας όταν η σιταγλιπτίνη/υδροχλωρική μετορμίνη χορηγείται σε συνδυασμό με μία σουλφονυλουρία ή με ινσουλίνη.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

## Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές δοκιμές θεραπείας με δισκία σιταγλιπτίνης/υδροχλωρικής μετφορμίνης ωστόσο έχει δειχθεί βιοϊσοδυναμία της σιταγλιπτίνης/υδροχλωρικής μετφορμίνης με συγχορηγούμενη σιταγλιπτίνη και μετφορμίνη (βλέπε παράγραφο 5.2). Έχουν αναφερθεί σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβανομένης της παγκρεατίτιδας και αντιδράσεων υπερευαισθησίας. Έχει αναφερθεί υπογλυκαιμία σε συνδυασμό με σουλφονουρία (13,8%) και ινσουλίνη (10,9%).

### Ανεπιθύμητες ενέργειες υπό μορφή πίνακα

#### Σιταγλιπτίνη και μετφορμίνη

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται παρακάτω σύμφωνα με τον επιλεγμένο όρο της συνθήκης MedDRA ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και απόλυτης συχνότητας (Πίνακας 1). Οι συχνότητες εμφάνισης έχουν ορισθεί ως: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

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

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα της ανεπιθύμητης ενέργειας
<b>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</b>	
θρομβοπενία	Σπάνια
<b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</b>	
αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένων των αναφυλακτικών αντιδράσεων*, †	Μη γνωστή συχνότητα
<b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>	
υπογλυκαιμία†	Συχνή
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>	
υπνηλία	Όχι συχνή
<b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</b>	
διάμεση πνευμονική νόσος*	Μη γνωστή συχνότητα

<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b>	
διάρροια	Όχι συχνή
ναυτία	Συχνή
μετεωρισμός	Συχνή
δυσκοιλιότητα	Όχι συχνή
άλγος της άνω κοιλίας	Όχι συχνή
έμετος	Συχνή
οξεία παγκρεατίτιδα*, †, ‡	Μη γνωστή συχνότητα
θανατηφόρος και μη-θανατηφόρος αιμορραγική και νεκρωτική παγκρεατίτιδα*, †	Μη γνωστή συχνότητα
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>	
κνησμός*	Όχι συχνή
αγγειοοίδημα*, †	Μη γνωστή συχνότητα
εξάνθημα*, †	Μη γνωστή συχνότητα
κνίδωση*, †	Μη γνωστή συχνότητα
δερματική αγγειίτιδα*, †	Μη γνωστή συχνότητα
αποφολιδωτικές δερματικές καταστάσεις συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson*, †	Μη γνωστή συχνότητα
πομφολυγώδες πεμφιγοειδές*	Μη γνωστή συχνότητα
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>	
αρθραλγία*	Μη γνωστή συχνότητα
μυαλγία*	Μη γνωστή συχνότητα
πόνος στα άκρα*	Μη γνωστή συχνότητα
οσφυαλγία*	Μη γνωστή συχνότητα
αρθροπάθεια*	Μη γνωστή συχνότητα
<b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b>	
επηρεασμένη νεφρική λειτουργία*	Μη γνωστή συχνότητα
οξεία νεφρική ανεπάρκεια*	Μη γνωστή συχνότητα

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

<sup>†</sup> Βλέπε παράγραφο 4.4.

<sup>‡</sup> Βλ. παρακάτω την Καρδιαγγειακή Μελέτη Ασφάλειας TECOS.

### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Μερικές ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν πιο συχνά σε μελέτες συνδυαστικής χρήσης σιταγλιπτίνης και μετφορμίνης με άλλα αντιδιαβητικά φαρμακευτικά προϊόντα, από ό, τι σε μελέτες σιταγλιπτίνης και μετφορμίνης μόνο. Αυτές περιλάμβαναν υπογλυκαιμία (συχνότητα πολύ συχνή με σουλφονουλουρία ή ινσουλίνη), δυσκοιλιότητα (συχνή με σουλφονουλουρία), περιφερικό οίδημα (συχνή με πιογλιταζόνη), και πονοκέφαλο και ξηροστομία (όχι συχνή με ινσουλίνη).

#### *Σιταγλιπτίνη*

Σε μελέτες μονοθεραπείας με σιταγλιπτίνη 100 mg μία φορά ημερησίως σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ήταν κεφαλαλγία, υπογλυκαιμία, δυσκοιλιότητα, και ζάλη.

Μεταξύ αυτών των ασθενών οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ανεξαρτήτως αιτιολογικής συσχέτισης με το φαρμακευτικό προϊόν που παρουσιάστηκαν τουλάχιστον στο 5% περιλάμβαναν λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος και ρινοφαρυγγίτιδα. Επιπλέον, αναφέρθηκαν οστεοαρθρίτιδα και πόνος στα άκρα με μη γνωστή συχνότητα. (> 0,5 % υψηλότερη μεταξύ των χρηστών σιταγλιπτίνης από ότι στην ομάδα ελέγχου).

#### *Μετφορμίνη*

Συμπτώματα από το γαστρεντερικό σύστημα αναφέρθηκαν πολύ συχνά σε κλινικές μελέτες και σε χρήση μετφορμίνης μετά την κυκλοφορία. Συμπτώματα από το γαστρεντερικό σύστημα όπως η ναυτία, ο έμετος, η διάρροια, το κοιλιακό άλγος και η ανορεξία εμφανίζονται συχνότερα κατά την έναρξη της θεραπείας και υφίστανται αυτόματα στις περισσότερες περιπτώσεις. Πρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη μετφορμίνη περιλαμβάνουν μεταλλική γεύση (συχνή), γαλακτική οξέωση, διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας, ηπατίτιδα, κνίδωση, ερύθημα, και κνησμός (πολύ σπάνια). Η μακροχρόνια θεραπεία με μετφορμίνη έχει συσχετισθεί με μείωση της απορρόφησης της βιταμίνης B12 που πολύ σπάνια μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την κλινικά σημαντική ανεπάρκεια βιταμίνης B12 (π. χ μεγαλοβλαστική αναιμία). Οι κατηγορίες συχνότητας βασίζονται στις πληροφορίες που διατίθενται από το κείμενο της Περίληψης Χαρακτηριστικών του Προϊόντος που διατίθεται στην ΕΕ.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε κλινικές δοκιμές με σιταγλιπτίνη/υδροχλωρική μετφορμίνη σε παιδιατρικούς ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ηλικίας 10 έως 17 ετών, το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν γενικά συγκρίσιμο με αυτό που παρατηρήθηκε σε ενήλικες. Σε παιδιατρικούς ασθενείς με ή χωρίς βασική θεραπεία ινσουλίνης, η σιταγλιπτίνη συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο υπογλυκαιμίας.

#### *TECOS Καρδιαγγειακή Μελέτη Ασφάλειας*

Η μελέτη αξιολόγησης καρδιαγγειακών εκβάσεων με σιταγλιπτίνη (TECOS) περιλάμβανε 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 (HbA1c) και καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου. Η συνολική συχνότητα εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών σε ασθενείς που έλαβαν σιταγλιπτίνη ήταν παρόμοια με αυτή των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Στον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας, μεταξύ των ασθενών που χρησιμοποιούσαν ινσουλίνη και/ή μια σουλφονουλουρία κατά την έναρξη, η συχνότητα εμφάνισης σοβαρής υπογλυκαιμίας ήταν 2,7% στους ασθενείς που έλαβαν σιταγλιπτίνη και 2,5% στους ασθενείς που έλαβαν

εικονικό φάρμακο. Μεταξύ των ασθενών που δεν έκαναν χρήση ινσουλίνης και/ή μιας σουλφονουλουρίας κατά την έναρξη, η συχνότητα εμφάνισης σοβαρής υπογλυκαιμίας ήταν 1,0% στους ασθενείς που έλαβαν σιταγλιπτίνη και 0,7% στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Η συχνότητα εμφάνισης των επιβεβαιωμένων επεισοδίων παγκρεατίτιδας ήταν 0,3% στους ασθενείς που έλαβαν σιταγλιπτίνη και 0,2% στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες 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 QTc, που δεν θεωρήθηκαν κλινικά σχετιζόμενες, παρατηρήθηκαν σε μία μελέτη στη δόση των 800 mg σιταγλιπτίνης. Δεν υπάρχει εμπειρία από κλινικές μελέτες με δόσεις πάνω από 800 mg. Κατά τις μελέτες πολλαπλών δόσεων Φάσης I, δεν παρατηρήθηκαν δοσοεξαρτώμενες κλινικές ανεπιθύμητες ενέργειες με σιταγλιπτίνη με δόσεις έως 600 mg ημερησίως για διαστήματα έως 10 ημέρες και 400 mg ημερησίως για διαστήματα έως 28 ημέρες.

Υψηλή υπερδοσολογία μετορμίνης (ή συνυπάρχοντες κίνδυνοι για γαλακτική οξέωση) μπορεί να οδηγήσει σε γαλακτική οξέωση που είναι επείγουσα ιατρική κατάσταση και πρέπει να αντιμετωπισθεί σε νοσοκομείο. Η πλέον αποτελεσματική μέθοδος για την απομάκρυνση του γαλακτικού και της μετορμίνης είναι η αιμοδιύλιση.

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.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, είναι λογικό να εφαρμόσει κανείς τα συνήθη υποστηρικτικά μέτρα, όπως π.χ. απομάκρυνση του μη απορροφημένου υλικού από το γαστρεντερικό σωλήνα, κλινική παρακολούθηση (συμπεριλαμβανομένης της λήψης ηλεκτροκαρδιογραφήματος), και εφαρμογή υποστηρικτικής θεραπείας εάν απαιτείται.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τον διαβήτη, Συνδυασμοί από του στόματος χορηγούμενων φαρμάκων που μειώνουν την γλυκόζη του αίματος, κωδικός ATC: A10BD07.

Το Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord συνδυάζει δύο αντιπεργλυκαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα με συμπληρωματικούς μηχανισμούς δράσης για τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2: την υδροχλωρική σιταγλιπτίνη, ένα αναστολέα της διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης-4 (DPP-4) και την υδροχλωρική μετορμίνη, ένα μέλος της κατηγορίας των διγουανιδίων.

#### Σιταγλιπτίνη

### *Μηχανισμός δράσης*

Η υδροχλωρική σιταγλιπτίνη είναι ένας από του στόματος χορηγούμενος ενεργός, ισχυρός και πολύ εκλεκτικός αναστολέας του ενζύμου διπεπτιδυλική πεπτιδάση4 (DPP4) για τη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2. Οι αναστολείς της DPP4 είναι μία κατηγορία παραγόντων που ενεργούν ως επαγωγείς των ινκρετινών. Με την αναστολή του ενζύμου DPP4, η σιταγλιπτίνη αυξάνει τα επίπεδα δύο γνωστών ενεργών ινκρετινών ορμονών, του παρόμοιου με τη γλυκαγόνη πεπτιδίου1 (GLP-1) και του εξαρτώμενου από τη γλυκόζη ινσουλινοτρόπου πολυπεπτιδίου (GIP). 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. Το GLP-1 επίσης μειώνει την έκκριση γλυκαγόνης από τα άλφα κύτταρα του παγκρέατος, οδηγώντας σε μειωμένη ηπατική παραγωγή γλυκόζης. Όταν οι συγκεντρώσεις της γλυκόζης στο αίμα είναι χαμηλές, δεν επάγεται η απελευθέρωση της ινσουλίνης και δεν καταστέλλεται η απέκκριση της γλυκαγόνης. Η σιταγλιπτίνη είναι ένας ισχυρός, και πολύ εκλεκτικός αναστολέας του ενζύμου DPP4 και δεν αναστέλλει τα στενά σχετιζόμενα ένζυμα DPP-8 ή DPP-9 σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις. Η σιταγλιπτίνη διαφέρει ως προς την χημική της σύσταση και την φαρμακολογική της δράση από τα ανάλογα της GLP-1, την ινσουλίνη, τις σουλφονουλουρίες ή μεγλιτινίδες, τα διγουανίδια, τους αγωνιστές του ενεργοποιημένου γάμα υποδοχέα, που επάγει τον πολλαπλασιασμό των υπεροξεισωμάτων (PPARγ), τους αναστολείς της αλφα- γλυκοσιδάσης και τα ανάλογα της αμυλίνης.

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 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.

Σε κλινικές δοκιμές, η σιταγλιπτίνη ως μονοθεραπεία παρείχε βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου με σημαντικές μειώσεις στην αιμοσφαιρίνη A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) και στη γλυκόζη νηστείας και στη γλυκόζη μετά από γεύμα. Μείωση της γλυκόζης νηστείας του πλάσματος (ΓΝΠ) παρατηρήθηκε σε 3 εβδομάδες, το πρώτο χρονικό σημείο κατά το οποίο μετρήθηκε η ΓΝΠ. 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. Είχαν παρατηρηθεί βελτιώσεις σε δείκτες υποκατάστατων της λειτουργίας των βήτα κυττάρων, συμπεριλαμβανομένου του MAO-β (Μοντέλου Αξιολόγησης Ομοιόστασης-β), του λόγου προϊνσουλίνης προς ινσουλίνη, και μετρήσεων της απόκρισης των βήτα κυττάρων κατά τη δοκιμασία ανοχής συχνού αριθμού γευμάτων.

### Μελέτες σιταγλιπτίνης σε συνδυασμό με μετφορμίνη

Σε μία μελέτη διάρκειας 24 εβδομάδων, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας της προσθήκης σιταγλιπτίνης 100 mg μία φορά ημερησίως σε υπάρχουσα θεραπεία με μετφορμίνη, η σιταγλιπτίνη παρείχε σημαντικές βελτιώσεις στις παραμέτρους γλυκαιμικού ελέγχου σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Αλλαγή του σωματικού βάρους από την αρχική τιμή ήταν παρόμοια για ασθενείς που έλαβαν σιταγλιπτίνη σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Σ' αυτή τη μελέτη υπήρξε μία παρόμοια συχνότητα υπογλυκαιμίας που αναφέρθηκε για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σιταγλιπτίνη ή με εικονικό φάρμακο.

Σε μία παραγοντικού σχεδιασμού μελέτη διάρκειας 24 εβδομάδων ελεγχόμενη με εικονικό

φάρμακο αρχικής θεραπείας, η σιταγλιπτίνη 50 mg δύο φορές ημερησίως σε συνδυασμό με μετφορμίνη (500 mg ή 1.000 mg δύο φορές ημερησίως) παρείχε σημαντικές βελτιώσεις των γλυκαιμικών παραμέτρων σε σύγκριση με κάθε μία από τις μονοθεραπείες. Η μείωση του σωματικού βάρους με το 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 υπογλυκαιμίας ήταν παρόμοια μεταξύ των ομάδων θεραπείας.

#### Μελέτη σιταγλιπτίνης σε συνδυασμό με μετφορμίνη και μία σουλφονουλουρία

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 στη γλιμεπιρίδη (μόνη ή σε συνδυασμό με μετφορμίνη). Η προσθήκη της σιταγλιπτίνης στη γλιμεπιρίδη και μετφορμίνη παρείχε σημαντική βελτίωση των παραμέτρων του γλυκαιμικού ελέγχου. Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σιταγλιπτίνη είχαν μέτρια αύξηση του σωματικού βάρους (+1,1 kg) σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

#### Μελέτη σιταγλιπτίνης σε συνδυασμό με μετφορμίνη και ένα PPAR $\gamma$ αγωνιστή

Μία μελέτη διάρκειας 26 εβδομάδων ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, σχεδιάστηκε προκειμένου να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της σιταγλιπτίνης (100 mg άπαξ ημερησίως) που προστέθηκε στο συνδυασμό πιογλιταζόνης και μετφορμίνης. Η προσθήκη της σιταγλιπτίνης στην πιογλιταζόνη και μετφορμίνη παρείχε σημαντικές βελτιώσεις των γλυκαιμικών παραμέτρων. Η αλλαγή 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.

#### Μελέτη σιταγλιπτίνης σε συνδυασμό με μετφορμίνη και ινσουλίνη

Μία μελέτη διάρκειας 24 εβδομάδων ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, σχεδιάστηκε προκειμένου να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της σιταγλιπτίνης (100 mg μία φορά ημερησίως) που προστέθηκε στην ινσουλίνη (σε μία σταθερή δοσολογία για τουλάχιστον 10 εβδομάδες) με ή χωρίς μετφορμίνη (τουλάχιστον 1.500 mg). Σε ασθενείς που έλαβαν έτοιμο συνδυασμό ινσουλίνης, η μέση ημερήσια δοσολογία ήταν 70,9 U/ημερησίως. Σε ασθενείς που έλαβαν μη έτοιμο συνδυασμό (ενδιάμεσης / μακράς δράσης) ινσουλίνης, η μέση ημερήσια δοσολογία ήταν 44,3 U/ημερησίως. Τα δεδομένα του 73% των ασθενών που έλαβαν μετφορμίνη παρουσιάζονται στον Πίνακα 2. Η προσθήκη της σιταγλιπτίνης στην ινσουλίνη παρείχε σημαντικές βελτιώσεις στις παραμέτρους του γλυκαιμικού ελέγχου. Δεν υπήρξε καμία σημαντική αλλαγή από την αρχική τιμή σχετικά με το σωματικό βάρος και στις δύο ομάδες.

**Πίνακας 2: Αποτελέσματα για την HbA<sub>1c</sub> μελετών ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο συνδυασμένης θεραπείας σιταγλιπτίνης και μετφορμίνης\***

Μελέτη	Μέση αρχική τιμή HbA <sub>1c</sub> (%)	Μέση αλλαγή από την αρχική τιμή HbA <sub>1c</sub> (%)	Μέση μεταβολή της HbA <sub>1c</sub> , διορθωμένη ως προς το εικονικό φάρμακο (%) (95% CI)
Σιταγλιπτίνη 100 mg μία φορά ημερησίως προστέθηκε στην τρέχουσα θεραπεία με μετφορμίνη <sup>†</sup> (N=453)	8,0	-0,7 <sup>†</sup>	-0,7 <sup>†,‡</sup> (-0,8, -0,5)

Σιταγλιπτίνη 100 mg μία φορά ημερησίως προστέθηκε στην τρέχουσα θεραπεία με γλιμεπιρίδη+μετφορμίνη <sup>¶</sup> (N= 115)	8,3	-0,6 <sup>†</sup>	-0,9 <sup>†,‡</sup> (-1,1, -0,7)
Σιταγλιπτίνη 100 mg μία φορά ημερησίως προστέθηκε στην τρέχουσα θεραπεία με πιογλιταζόνη+μετφορμίνη <sup>¶</sup> (N= 152)	8,8	-1,2 <sup>†</sup>	-0,7 <sup>†,‡</sup> (-1,0, -0,5)
Σιταγλιπτίνη 100 mg μία φορά ημερησίως προστέθηκε σε ήδη χορηγούμενη θεραπεία με ινσουλίνη + μετφορμίνη <sup>¶</sup> (N=223)	8,7	-0,7 <sup>§¶</sup>	-0,5 <sup>§,‡</sup> (-0,7, -0,4)
Αρχική θεραπεία (δύο φορές ημερησίως) % Σιταγλιπτίνη 50 mg+ μετφορμίνη 500 mg (N= 183)	8,8	-1,4 <sup>†</sup>	-1,6 <sup>†,‡</sup> (-18, -1,3)
Αρχική θεραπεία (δύο φορές ημερησίως) % Σιταγλιπτίνη 50 mg+ μετφορμίνη 1.000 mg (N= 178)	8,8	-1,9 <sup>†</sup>	-2,1 <sup>†,‡</sup> (-2,3, -1,8)

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

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

‡ p< 0.001 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ή εικονικό φάρμακο + συνδυασμός θεραπειάς.

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

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

§ Μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων προσαρμοσμένη για τη χρήση ινσουλίνης κατά την Επίσκεψη 1 (έτοιμος συνδυασμός έναντι μη έτοιμου συνδυασμού [ενδιάμεσης ή μακράς δράσης]) και για την αρχική τιμή.

Σε μία μελέτη διάρκειας 52 εβδομάδων σύγκρισης της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας μετά από προσθήκη της σιταγλιπτίνης 100 mg μία φορά ημερησίως ή της γλιπιζίδης (μία σουλφονουλουρία) σε ασθενείς με ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο μετά από μονοθεραπεία με μετφορμίνη, η σιταγλιπτίνη ήταν παρόμοια της γλιπιζίδης στην μείωση της HbA<sub>1c</sub> (-0,7% μέση αλλαγή από την αρχική τιμή την εβδομάδα 52, με αρχική τιμή της HbA<sub>1c</sub> περίπου 7,5% και στις δύο ομάδες). Η μέση δοσολογία γλιπιζίδης που χρησιμοποιήθηκε στην ομάδα σύγκρισης ήταν 10 mg ημερησίως, ενώ σε περίπου σε 40% των ασθενών απαιτήθηκε δόση γλιπιζίδης ≤ 5 mg ημερησίως κατά τη διάρκεια της μελέτης. Ωστόσο, περισσότεροι ασθενείς στην ομάδα με σιταγλιπτίνη διέκοψαν τη θεραπεία λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας από ότι στην ομάδα με γλιπιζίδη. Ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σιταγλιπτίνη παρουσίασαν σημαντική



μέση μείωση από την αρχική τιμή στο σωματικό βάρος (- 1,5 kg) σε σύγκριση με μία σημαντική αύξηση σωματικού βάρους σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε γλιπιζίδη (+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 τη 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. Μεταξύ ασθενών που λάμβαναν μετφορμίνη, η τιμή της HbA<sub>1c</sub> κατά την έναρξη ήταν 8,70% 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. Μεταξύ ασθενών που λάμβαναν μετφορμίνη, 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, μετφορμίνη και ινσουλίνη ήταν -1,35% συγκριτικά με -0,90% σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο, μετφορμίνη και ινσουλίνη, μία διαφορά κατά -0,45% [95% CI: -0,62, -0,29]. Η συχνότητα εμφάνισης υπογλυκαιμίας ήταν 24,9% σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σιταγλιπτίνη, μετφορμίνη και ινσουλίνη και 37,8% σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο, μετφορμίνη και ινσουλίνη. Η διαφορά οφειλόταν κυρίως σε ένα υψηλότερο ποσοστό ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου οι οποίοι παρουσίασαν 3 ή περισσότερα επεισόδια υπογλυκαιμίας (9,1 έναντι 19,8%). Δεν υπήρξε καμία διαφορά στη συχνότητα εμφάνισης σοβαρής υπογλυκαιμίας.

### Μετφορμίνη

#### *Μηχανισμός δράσης*

Η μετφορμίνη είναι ένα διγουανίδιο με αντιπεργλυκαιμικές ιδιότητες, που μειώνει και την αρχική και τη μεταγευματική γλυκόζη του πλάσματος. Δεν διεγείρει την έκκριση ινσουλίνης και γ'αυτό δεν προκαλεί υπογλυκαιμία.

Η μετφορμίνη μπορεί να δράσει μέσω τριών μηχανισμών:

- μέσω της μείωσης της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης με την αναστολή της γλυκονογένεσης και γλυκογονόλυσης
- στους μύες, μέσω μέτριας αύξησης της ευαισθησίας στην ινσουλίνη, μέσω βελτίωσης της πρόσληψης και της χρησιμοποίησης γλυκόζης στην περιφέρεια
- μέσω καθυστέρησης της εντερικής απορρόφησης της γλυκόζης.

Η μετφορμίνη διεγείρει την ενδοκυττάρια σύνθεση γλυκογόνου δρώντας επί της συνθετάσης γλυκογόνου. Η μετφορμίνη αυξάνει την δυνατότητα μεταφοράς ειδικών τύπων μεταφορέων της γλυκόζης στη μεμβράνη (GLUT-1 και GLUT-4).

#### *Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια*

Στον άνθρωπο, ανεξάρτητα από την δράση της στην γλυκαιμία, η μετφορμίνη έχει ευνοϊκές επιδράσεις στον μεταβολισμό των λιπιδίων. Αυτό έχει δειχθεί σε θεραπευτικές δόσεις σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες μέσης ή μακράς διάρκειας: η μετφορμίνη μειώνει την ολική χοληστερόλη, την LDL- C και τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων.

Η προοπτική τυχαίοποιημένη μελέτη (UKPDS) έχει τεκμηριώσει το όφελος μακράς διάρκειας του εντατικού ελέγχου γλυκόζης του αίματος στο διαβήτη τύπου 2. Η ανάλυση των

αποτελεσμάτων για τους υπέρβαρους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με μετφορμίνη μετά από την αποτυχία της δίαιτας μόνο έδειξε:

- μία σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου οποιασδήποτε επιπλοκής που σχετίζεται με το διαβήτη στην ομάδα με μετφορμίνη (29,8 περιστατικά/ 1.000 ασθενείς-έτη) έναντι της δίαιτας μόνο (43,3 περιστατικά/ 1.000 ασθενείς-έτη)  $p= 0,0023$ , και έναντι των ομάδων της συνδυασμένης θεραπείας με σουλφονουλουρία και ινσουλίνη ως μονοθεραπεία (40,1 περιστατικά/ 1.000 ασθενείς-έτη)  $p= 0,0034$
- μία σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου οποιασδήποτε θνησιμότητας που σχετίζεται με το διαβήτη: μετφορμίνη 7,5 περιστατικά/ 1.000 ασθενείς-έτη, μόνο με δίαιτα 12,7 περιστατικά/1.000 ασθενείς-έτη,  $p= 0,017$
- μία σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου της ολικής θνησιμότητας: μετφορμίνη 13,5 περιστατικά/1.000 ασθενείς-έτη, μόνο με δίαιτα 20,6 περιστατικά/1.000 ασθενείς-έτη ( $p= 0,011$ ), και έναντι των ομάδων της συνδυασμένης θεραπείας με σουλφονουλουρία και ινσουλίνη ως μονοθεραπεία 18,9 περιστατικά/1.000 ασθενείς-έτη ( $p= 0,021$ )
- μία σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου εμφράγματος του μυοκαρδίου: μετφορμίνη 11 περιστατικά/ 1.000 ασθενείς-έτη, μόνο με δίαιτα 18 περιστατικά/ 1.000 ασθενείς-έτη ( $p= 0,01$ ).

Η TECOS ήταν μια τυχαιοποιημένη μελέτη σε 14.671 ασθενείς στον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας με  $HbA_{1c} \geq 6,5$  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  $\geq 30$  και  $< 50$  ml/λεπτό/1,73 m<sup>2</sup>) ή εικονικό φάρμακο (7.339), τα οποία προστέθηκαν στη συνήθη αγωγή με στόχο την επιτευξη των τοπικών θεραπευτικών προτύπων γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης ( $HbA_{1c}$ ) 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  $\geq 75$  ετών και 3.324 ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία ( $eGFR < 60$  ml/λεπτό/1,73 m<sup>2</sup>).

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

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

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

### Πίνακας 3: Συχνότερες Σύνθετων Καρδιαγγειακών Αποτελεσμάτων και Βασικών Δευτερευόντων Αποτελεσμάτων

	Σιταγλιπτίνη 100 mg	Εικονικό φάρμακο	Αναλογία	Τιμή p <sup>1</sup>
--	---------------------	------------------	----------	---------------------

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

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

† Με βάση στρωματοποιημένο μοντέλο Cox ανά περιοχή. Για τα σύνθετα καταληκτικά σημεία, οι τιμές p αντιστοιχούν σε μια δοκιμασία μη κατωτερότητας που έχει στόχο να αποδείξει ότι η αναλογία κινδύνου είναι

μικρότερη από 1,3. Για όλα τα άλλα καταληκτικά σημεία, οι τιμές p αντιστοιχούν σε μια δοκιμασία των διαφορών στις αναλογίες κινδύνου.

<sup>‡</sup> Η ανάλυση της νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια προσαρμόστηκε με βάση το ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας κατά την έναρξη.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με σιταγλιπτίνη/υδροχλωρική μετφορμίνη σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της προσθήκης σιταγλιπτίνης σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 10 έως 17 ετών με διαβήτη τύπου 2 και ανεπαρκές γλυκαιμικό έλεγχο της μετφορμίνης με ή χωρίς ινσουλίνη αξιολογήθηκε σε δύο μελέτες σε διάστημα 54 εβδομάδων. Η προσθήκη σιταγλιπτίνης (χορηγούμενη ως σιταγλιπτίνη + μετφορμίνη ή σιταγλιπτίνη + μετφορμίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης (XR)) συγκρίθηκε με την προσθήκη εικονικού φαρμάκου σε μετφορμίνη ή μετφορμίνη XR.

Ενώ η υπεροχή της μείωσης της HbA<sub>1c</sub> αποδείχθηκε για τη σιταγλιπτίνη + μετφορμίνη / σιταγλιπτίνη + μετφορμίνη XR έναντι της μετφορμίνης την Εβδομάδα 20 στην συγκεντρωτική ανάλυση αυτών των δύο μελετών, τα αποτελέσματα από τις μεμονωμένες μελέτες ήταν ανομοιογενή. Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκε μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα για τη σιταγλιπτίνη + μετφορμίνη / σιταγλιπτίνη + μετφορμίνη XR σε σύγκριση με τη μετφορμίνη την Εβδομάδα 54. Επομένως, η σιταγλιπτίνη/υδροχλωρική μετφορμίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 10 έως 17 ετών λόγω ανεπαρκούς αποτελεσματικότητας (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

### Σιταγλιπτίνη/υδροχλωρική μετφορμίνη

Μία μελέτη βιοϊσοδυναμίας σε υγιή άτομα έδειξε ότι η σιταγλιπτίνη/υδροχλωρική μετφορμίνη, δισκία συνδυασμού, είναι βιοϊσοδύναμα με την συγχορήγηση της σιταγλιπτίνης και της υδροχλωρικής μετφορμίνης ως δισκία μεμονωμένης δραστικής ουσίας.

Οι ακόλουθες δηλώσεις αποδίδουν τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες των μεμονωμένων δραστικών ουσιών της σιταγλιπτίνης/υδροχλωρικής μετφορμίνης.

### Σιταγλιπτίνη

#### *Απορρόφηση*

Κατόπιν χορήγησης από του στόματος μίας δόσης 100 mg σε υγιή άτομα, η σιταγλιπτίνη απορροφήθηκε ταχέως, με μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (μέση T<sub>max</sub>) να παρουσιάζονται 1 έως 4 ώρες μετά την δόση. Η μέση AUC της σιταγλιπτίνης στο πλάσμα ήταν 8,52 μM•hr, και η C<sub>max</sub> ήταν 950 nM. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της σιταγλιπτίνης είναι περίπου 87%. Δεδομένου ότι η συγχορήγηση της σιταγλιπτίνης με γεύμα υψηλών λιπαρών δεν είχε επίδραση στην φαρμακοκινητική, η σιταγλιπτίνη μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς τροφή.

Οι συγκεντρώσεις της AUC της σιταγλιπτίνης στο πλάσμα αυξήθηκαν κατά δοσοεξαρτώμενο τρόπο. Δοσοεξαρτώμενη αναλογία δεν τεκμηριώθηκε για τη C<sub>max</sub> και C<sub>24hr</sub> (η C<sub>max</sub> αυξήθηκε περισσότερο από ό,τι κατά δοσοεξαρτώμενο τρόπο και η C<sub>24hr</sub> αυξήθηκε λιγότερο από ό,τι κατά δοσοεξαρτώμενο τρόπο).

#### *Κατανομή*

Ο μέσος όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση μετά από χορήγηση ενδοφλέβιας εφάπαξ

δόσης 100 mg σιταγλιπτίνης σε υγιή άτομα, είναι περίπου 198 λίτρα. Το κλάσμα της σιταγλιπτίνης που συνδέεται ανάστροφα με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι χαμηλό (38%).

#### *Βιομετασχηματισμός*

Η σιταγλιπτίνη αποβάλλεται κυρίως στα ούρα αμετάβλητη, και ο μεταβολισμός αποτελεί μία δευτερεύουσα οδό.

Περίπου το 79% της σιταγλιπτίνης απομακρύνεται αμετάβλητη στα ούρα.

Μετά από δόση [<sup>14</sup>C]σιταγλιπτίνης από του στόματος, περίπου το 16% της ραδιενέργειας απομακρύνθηκε ως μεταβολίτες της σιταγλιπτίνης. Ανιχνεύθηκαν ίχνη 6 μεταβολιτών που δεν αναμένονται να ενισχύσουν την ανασταλτική δράση της σιταγλιπτίνης επί της DPP-4. *In vitro* μελέτες έδειξαν ότι το κύριο 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 [<sup>14</sup>C]σιταγλιπτίνης από του στόματος 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 μετά από πολλαπλές δόσεις. Η νεφρική κάθαρση ήταν περίπου 350 mL/min.

Η αποβολή της σιταγλιπτίνης γίνεται κυρίως μέσω νεφρικής απέκκρισης και περιλαμβάνει ενεργή σωληναριακή έκκριση. Η σιταγλιπτίνη είναι υπόστρωμα για τον μεταφορέα-3 ανθρώπινων οργανικών ανιόντων (hOAT-3), κάτι που μπορεί να εμπλέκεται στη νεφρική απέκκριση της σιταγλιπτίνης. Η κλινική συσχέτιση του hOAT-3 στη μεταφορά της σιταγλιπτίνης δεν έχει τεκμηριωθεί. Η σιταγλιπτίνη είναι επίσης υπόστρωμα της p-γλυκοπρωτεΐνης, η οποία μπορεί να εμπλέκεται διευκολύνοντας τη νεφρική απέκκριση της σιταγλιπτίνης. Ωστόσο, η κυκλοσπορίνη, ένας αναστολέας της p-γλυκοπρωτεΐνης, δεν μείωσε τη νεφρική κάθαρση της σιταγλιπτίνης. Η σιταγλιπτίνη δεν είναι υπόστρωμα του OCT2 ή του OAT1 ή των μεταφορέων PEPT1/2. *In vitro*, η σιταγλιπτίνη δεν ανέστειλε το OAT3 (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 σε υγιή άτομα ήταν γενικά παρόμοια με αυτή των ασθενών με διαβήτη τύπου 2.

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Διενεργήθηκε μία ανοικτής επισήμανσης 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 περιλάμβανε ασθενείς με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, καθώς και ασθενείς με NNTΣ υπό αιμοδιύλιση. Επιπροσθέτως, οι επιδράσεις της νεφρικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της σιταγλιπτίνης σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (συμπεριλαμβανομένης της NNTΣ) αξιολογήθηκαν χρησιμοποιώντας φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού.

Σε σύγκριση με φυσιολογικά, υγιή άτομα ελέγχου, η AUC της σιταγλιπτίνης στο πλάσμα αυξήθηκε κατά περίπου 1,2 φορές και 1,6 φορές σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία

(GFR  $\geq$  60 έως < 90 ml/min) και σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (GFR  $\geq$  45 έως < 60 ml/min), αντιστοίχως. Επειδή αυξήσεις αυτού του μεγέθους δεν είναι κλινικά σημαντικές, η προσαρμογή της δόσης 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 NNTΣ υπό αιμοδιύλιση. Η σιταγλιπτίνη απομακρύνθηκε μετρίως με την αιμοδιύλιση (13,5% για 3 έως 4 ώρες αιμοδιύλισης με έναρξη 4 ώρες μετά τη δόση).

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της σιταγλιπτίνης 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, λόγω του ότι η σιταγλιπτίνη αποβάλλεται κυρίως από τους νεφρούς, η σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία δεν αναμένεται να επηρεάσει τη φαρμακοκινητική της σιταγλιπτίνης.

#### *Ηλικιωμένοι*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης με βάση την ηλικία. Η ηλικία δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της σιταγλιπτίνης, σύμφωνα με δεδομένα από φαρμακοκινητική ανάλυση σε πληθυσμό μελετών Φάσης I και Φάσης II. Ηλικιωμένα άτομα (65 έως 80 ετών) εμφάνισαν περίπου 19% υψηλότερες συγκεντρώσεις της σιταγλιπτίνης στο πλάσμα, σε σύγκριση με νεότερα άτομα.

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η φαρμακοκινητική της σιταγλιπτίνης (εφάπαξ δόση 50 mg, 100 mg ή 200 mg) ερευνήθηκε σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 10 έως 17 ετών) με διαβήτη τύπου 2. Σε αυτόν τον πληθυσμό, η προσαρμοσμένη στη δόση AUC της σιταγλιπτίνης στο πλάσμα ήταν περίπου 18% χαμηλότερη σε σύγκριση με ενήλικες ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 για δόση 100 mg. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες με σιταγλιπτίνη σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας < 10 ετών.

#### *Άλλα χαρακτηριστικά ασθενών*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης με βάση το φύλο, τη φυλή, ή το δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ).

Αυτά τα χαρακτηριστικά δεν έχουν κλινικά σημαντική επίδραση στη 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.

#### Μετορμίνη

##### *Απορρόφηση*

Κατόπιν χορήγησης από το στόματος μίας δόσης μετορμίνης, η  $T_{max}$  επιτεύχθηκε σε 2,5 ώρες. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα ενός δισκίου 500 mg μετορμίνης είναι περίπου 50-60% σε υγιή άτομα. Κατόπιν χορήγησης από το στόμα μίας δόσης, το μη-απορροφηθέν κλάσμα που ανευρέθη στα κόπρανα ήταν 20-30%.

Κατόπιν χορήγησης από το στόμα, η απορρόφηση της μετορμίνης είναι ατελής και με δυνατότητα επίτευξης κορεσμού. Θεωρείται ότι η φαρμακοκινητική της απορρόφησης της μετορμίνης δεν είναι γραμμική. Σε συνήθεις δόσεις μετορμίνης και δοσολογικά σχήματα, σταθερές συγκεντρώσεις στο πλάσμα επετεύχθησαν εντός 24-48 ωρών και είναι γενικά μικρότερες από 1  $\mu\text{g/mL}$ . Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, τα μέγιστα επίπεδα της μετορμίνης στο πλάσμα ( $C_{max}$ ) δεν είχαν υπερβεί τα 5  $\mu\text{g/mL}$ , ακόμη και στις μέγιστες δόσεις.

Η τροφή μείωσε το βαθμό και καθυστέρησε ελαφρά την απορρόφηση της μετορμίνης. Κατόπιν χορήγησης μίας δόσης των 850 mg, έχει παρατηρηθεί 40% μικρότερη τιμή της μέγιστης συγκέντρωσης στο πλάσμα, μείωση κατά 25% της AUC και παράταση κατά

35 λεπτών του χρόνου της μέγιστης συγκέντρωσης στο πλάσμα. Η κλινική συσχέτιση αυτής της μείωσης δεν είναι γνωστή.

#### *Κατανομή*

Η δέσμευση πρωτεΐνης στο πλάσμα είναι αμελητέα. Η μεταφορμίνη διασπάται στα ερυθροκύτταρα. Η μέγιστη τιμή στο αίμα είναι μικρότερη από ότι η μέγιστη τιμή στο πλάσμα και εμφανίζεται περίπου κατά τον ίδιο χρόνο. Τα ερυθροκύτταρα πολύ πιθανόν αποτελούν ένα δευτερεύοντα χώρο κατανομής. Ο μέσος όγκος κατανομής  $V_d$  κυμαίνεται μεταξύ 63 – 276 L.

#### *Βιομετασχηματισμός*

Η μεταφορμίνη αποβάλλεται αμετάβλητη στα ούρα. Δεν ταυτοποιήθηκαν μεταβολίτες στον άνθρωπο.

#### *Αποβολή*

Η νεφρική κάθαρση της μεταφορμίνης είναι  $> 400 \text{ mL/min}$ , δεικνύοντας ότι η μεταφορμίνη αποβάλλεται μέσω σπειραματικής διήθησης και σωληναριακής απέκκρισης. Κατόπιν χορήγησης από του στόματος, ο φαινόμενος τελικός χρόνος ημίσειας ζωής είναι περίπου 6.5 ώρες. Εάν η νεφρική λειτουργία είναι επηρεασμένη, η νεφρική κάθαρση μειώνεται σε αναλογία με αυτήν της κρεατινίνης και γι' αυτό ο χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής παρατείνεται, οδηγώντας σε αυξημένα επίπεδα μεταφορμίνης στο πλάσμα.

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

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε ζώα με τη σιταγλιπτίνη/υδροχλωρική μεταφορμίνη.

Σε μελέτες διάρκειας 16 εβδομάδων στις οποίες σκύλοι έλαβαν θεραπεία είτε με μεταφορμίνη μόνο ή ένα συνδυασμό μεταφορμίνης και σιταγλιπτίνης, δεν παρατηρήθηκε επιπλέον τοξικότητα από το συνδυασμό. Τα επίπεδα των μη παρατηρούμενων επιδράσεων (NOEL) σ' αυτές τις μελέτες παρατηρήθηκαν κατά την έκθεση στη σιταγλιπτίνη περίπου 6 φορές της ανθρώπινης έκθεσης και στη μεταφορμίνη περίπου 2,5 φορές της ανθρώπινης έκθεσης.

Τα ακόλουθα δεδομένα είναι ευρήματα μελετών που διεξήχθησαν με σιταγλιπτίνη ή μεταφορμίνη μεμονωμένα.

#### Σιταγλιπτίνη

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 κοπήρων 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 σε μία μελέτη αρουραίων 14 εβδομάδων. Η σχέση αυτών των ευρημάτων για τον άνθρωπο είναι άγνωστη. Παροδικά σημεία της φυσιολογικής κατάστασης σχετιζόμενα με τη θεραπεία, μερικά από τα οποία υποδεικνύουν 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 επίπεδο μη επίδρασης γι' αυτά τα ευρήματα βρέθηκε σε έκθεση κατά το 6-πλάσιο υψηλότερη από το επίπεδο της κλινικής έκθεσης.

Η σιταγλιπτίνη δεν έχει δειχθεί ότι είναι γονοτοξική σε προκλινικές μελέτες. Η σιταγλιπτίνη δεν ήταν καρκινογόνος σε ποντικούς. Σε αρουραίους, υπήρξε μία 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 επίπτωση ηπατικών όγκων σε αρουραίους ήταν πιθανώς δευτερογενής της χρόνιας ηπατικής τοξικότητας

σε αυτή την υψηλή δόση. Εξαιτίας του υψηλού ορίου ασφάλειας (19-πλάσιο αυτού του επιπέδου μη επίδρασης), αυτές οι νεοπλασματικές αλλοιώσεις δεν θεωρείται ότι σχετίζονται με αντίστοιχη κατάσταση στον άνθρωπο.

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

Σε μία προ/μετα-γεννητική 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 επίπτωση, 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. Μητρική τοξικότητα 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).

#### Μετορμίνη

Προκλινικά δεδομένα για την μετορμίνη δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης, τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1. Κατάλογος εκδόχων**

#### Πυρήνας δισκίου

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460)  
όξινο φωσφορικό ασβέστιο  
καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη (E468)  
μαγνήσιο στεατικό (E470b)  
ποβιδόνη  
νάτριο λαουρυλοθειικό

#### Επικάλυψη με λεπτό υμένιο

πολυβινυλαλκοόλη  
πολυαιθυλενογλυκόλη  
τάλκης (E553b)  
τιτανίου διοξείδιο (E171)  
σιδήρου οξειδίο ερυθρό (E172)  
σιδήρου οξειδίο μέλαν (E172) (Για τα 50/1.000 mg μόνο)

### **6.2. Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3. Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια.



#### **6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Να φυλάσσεται σε θερμοκρασία μικρότερη των 30 °C.

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

Κυψέλες PVC/PE/PVDC-αλουμινίου και κυψέλες Alu-Alu.

Συσκευασίες των 10, 28, 30, 56, 84, 168, 196, 200 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

#### **6.6. Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

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

### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6ª Planta,  
08039, Barcelona,  
Ισπανία

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

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/22/1661/001  
EU/1/22/1661/002  
EU/1/22/1661/003  
EU/1/22/1661/004  
EU/1/22/1661/005  
EU/1/22/1661/006  
EU/1/22/1661/007  
EU/1/22/1661/008  
EU/1/22/1661/009  
EU/1/22/1661/010  
EU/1/22/1661/011  
EU/1/22/1661/012  
EU/1/22/1661/013  
EU/1/22/1661/014  
EU/1/22/1661/015  
EU/1/22/1661/016

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/22/1661/017  
EU/1/22/1661/018  
EU/1/22/1661/019  
EU/1/22/1661/020  
EU/1/22/1661/021  
EU/1/22/1661/022  
EU/1/22/1661/023  
EU/1/22/1661/024  
EU/1/22/1661/025  
EU/1/22/1661/026

EU/1/22/1661/027  
EU/1/22/1661/028  
EU/1/22/1661/029  
EU/1/22/1661/030  
EU/1/22/1661/031  
EU/1/22/1661/032

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

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 22 Ιουλίου 2022

**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(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) 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(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.  
ul.Lutomierska 50,  
95-200, Pabianice, Πολωνία

Pharmadox Healthcare Limited  
KW20A Kordin Industrial Park,  
Paola PLA 3000, Μάλτα

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200,  
3526 KV Utrecht, Ολλανδία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

## **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 διεξαγάγει 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 οροσήμου (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**

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
σιταγλιπτίνη/υδροχλωρική μετφορμίνη

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

Κάθε δισκίο περιέχει μονοϋδρική υδροχλωρική σιταγλιπτίνη ισοδύναμη με 50 mg σιταγλιπτίνη και 850 mg υδροχλωρική μετφορμίνη.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Δισκία

10 δισκία  
28 δισκία  
30 δισκία  
56 δισκία  
84 δισκία  
168 δισκία  
196 δισκία  
200 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**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Να φυλάσσεται σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°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 ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6a Planta,  
08039, Barcelona,  
Ισπανία

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

EU/1/22/1661/001 10 δισκία (PVC/PE/PVDC/alu)  
EU/1/22/1661/002 28 δισκία (PVC/PE/PVDC/alu)  
EU/1/22/1661/003 30 δισκία (PVC/PE/PVDC/alu)  
EU/1/22/1661/004 56 δισκία (PVC/PE/PVDC/alu)  
EU/1/22/1661/005 84 δισκία (PVC/PE/PVDC/alu)  
EU/1/22/1661/006 168 δισκία (PVC/PE/PVDC/alu)  
EU/1/22/1661/007 196 δισκία (PVC/PE/PVDC/alu)  
EU/1/22/1661/008 200 δισκία (PVC/PE/PVDC/alu)  
EU/1/22/1661/009 10 δισκία (alu/alu)  
EU/1/22/1661/010 28 δισκία (alu/alu)  
EU/1/22/1661/011 30 δισκία (alu/alu)  
EU/1/22/1661/012 56 δισκία (alu/alu)  
EU/1/22/1661/013 84 δισκία (alu/alu)  
EU/1/22/1661/014 168 δισκία (alu/alu)  
EU/1/22/1661/015 196 δισκία (alu/alu)  
EU/1/22/1661/016 200 δισκία (alu/alu)

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**



**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 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 ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**ΚΥΨΕΛΕΣ (BLISTER) PVC/PE/PVDC-αλουμινίου**  
**ΚΥΨΕΛΕΣ (BLISTER) αλουμινίου-αλουμινίου**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg δισκία  
σιταγλιπτίνη/υδροχλωρική μετφορμίνη

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Accord

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ<, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ>**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

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

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1.000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
σιταγλιπτίνη/υδροχλωρική μετφορμίνη

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

Κάθε δισκίο περιέχει μονοϋδρική υδροχλωρική σιταγλιπτίνη ισοδύναμη με 50 mg σιταγλιπτίνη και  
1.000 mg υδροχλωρική μετφορμίνη.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Δισκία

10 δισκία  
28 δισκία  
30 δισκία  
56 δισκία  
84 δισκία  
168 δισκία  
196 δισκία  
200 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**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Να φυλάσσεται σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°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 ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6a Planta,  
08039, Barcelona,  
Ισπανία

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

EU/1/22/1661/017 10 δισκία (PVC/PE/PVDC/alu)  
EU/1/22/1661/018 28 δισκία (PVC/PE/PVDC/alu)  
EU/1/22/1661/019 30 δισκία (PVC/PE/PVDC/alu)  
EU/1/22/1661/020 56 δισκία (PVC/PE/PVDC/alu)  
EU/1/22/1661/021 84 δισκία (PVC/PE/PVDC/alu)  
EU/1/22/1661/022 168 δισκία (PVC/PE/PVDC/alu)  
EU/1/22/1661/023 196 δισκία (PVC/PE/PVDC/alu)  
EU/1/22/1661/024 200 δισκία (PVC/PE/PVDC/alu)  
EU/1/22/1661/025 10 δισκία (alu/alu)  
EU/1/22/1661/026 28 δισκία (alu/alu)  
EU/1/22/1661/027 30 δισκία (alu/alu)  
EU/1/22/1661/028 56 δισκία (alu/alu)  
EU/1/22/1661/029 84 δισκία (alu/alu)  
EU/1/22/1661/030 168 δισκία (alu/alu)  
EU/1/22/1661/031 196 δισκία (alu/alu)  
EU/1/22/1661/032 200 δισκία (alu/alu)

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1.000 mg

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

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

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

PC  
SN  
NN

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

**ΚΥΨΕΛΕΣ (BLISTER) PVC/PE/PVDC-αλουμινίου**  
**ΚΥΨΕΛΕΣ (BLISTER) αλουμινίου-αλουμινίου**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1.000 mg δισκία  
σιταγλιπτίνη/υδροχλωρική μετφορμίνη

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Accord

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ<, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ>**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

**Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**

**Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1.000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**

σιταγλιπτίνη/υδροχλωρική μετφορμίνη

**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 Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord
3. Πώς να πάρετε το Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### 1. Τι είναι το Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord και ποια είναι η χρήση του

Αυτό το φάρμακο περιέχει δύο διαφορετικές φαρμακευτικές ουσίες που ονομάζονται σιταγλιπτίνη και μετφορμίνη.

- η σιταγλιπτίνη ανήκει σε μία κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται αναστολείς DPP-4 (αναστολείς της διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης-4)
- η μετφορμίνη ανήκει σε μία κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται διγουανίδια.

Οι δύο αυτές φαρμακευτικές ουσίες ενεργούν μαζί έτσι ώστε να ελέγχουν τα επίπεδα του σακχάρου στο αίμα σε ενήλικες ασθενείς με ένα τύπο διαβήτη που ονομάζεται 'σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2'. Αυτό το φάρμακο βοηθά στην αύξηση των επιπέδων της ινσουλίνης που παράγεται μετά το γεύμα και μειώνει το ποσοστό του σακχάρου που παράγει ο οργανισμός σας.

Αυτό το φάρμακο, μαζί με διαίτα και άσκηση, βοηθά στη μείωση του σακχάρου στο αίμα σας. Αυτό το φάρμακο μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο του ή με ορισμένα άλλα φάρμακα για τον διαβήτη (ινσουλίνη, σουλφονουλουρίες, ή γλιταζόνες).

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 Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord



### **Μην πάρετε το Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord**

- σε περίπτωση αλλεργίας στη σιταγλιπτίνη ή στη μετφορμίνη ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν έχετε σοβαρά μειωμένη νεφρική λειτουργία
- εάν έχετε μη ελεγχόμενο διαβήτη, με π.χ. σοβαρή υπεργλυκαιμία (υψηλή γλυκόζη αίματος), ναυτία, έμετο, διάρροια, γρήγορη απώλεια βάρους, γαλακτική οξέωση (βλ. «Κίνδυνος γαλακτικής οξέωσης» παρακάτω) ή κετοξέωση. Η κετοξέωση είναι μια κατάσταση στην οποία ουσίες που ονομάζονται «κετονικά σώματα» συσσωρεύονται στο αίμα και η οποία μπορεί να οδηγήσει σε διαβητικό προ-κόμα. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν στομαχικό πόνο, γρήγορη και βαθιά αναπνοή, υπνηλία ή η αναπνοή σας αναπτύσσει μια ασυνήθιστη φρουτώδη οσμή.
- εάν έχετε κάποια σοβαρή λοίμωξη ή αν έχετε αφυδάτωση.
- εάν πρόκειται να κάνετε ακτινογραφία κατά την οποία θα υποβληθείτε σε ένεση με χρωστική. Θα χρειασθεί να σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο κατά την διάρκεια της ακτινογραφίας και για 2 ή περισσότερες ημέρες μετά την ακτινογραφία, όπως σας έχει δοθεί οδηγία από τον γιατρό σας, εξαρτώμενη από το πώς είναι η νεφρική σας λειτουργία.
- εάν είχατε υποστεί πρόσφατα καρδιακό επεισόδιο ή έχετε σοβαρά προβλήματα του κυκλοφορικού, όπως 'καταπληξία' ή δυσκολίες στην αναπνοή.
- εάν έχετε ηπατικά προβλήματα
- εάν καταναλώνετε υπερβολικές ποσότητες αλκοόλ (είτε κάθε μέρα, είτε περιστασιακά).
- εάν θηλάζετε
- 

Μην πάρετε αυτό το φάρμακο εάν κάποιος από τα παραπάνω ισχύει για εσάς και συζητήστε με τον γιατρό σας σχετικά με άλλους τρόπους αντιμετώπισης του διαβήτη σας. Εάν δεν είστε σίγουροι, απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις φλεγμονής του παγκρέατος (παγκρεατίτιδα) σε ασθενείς που λαμβάνουν αυτό το φάρμακο (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 αυτό το φάρμακο.

### **Κίνδυνος γαλακτικής οξέωσης**

Αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει μια πολύ σπάνια, αλλά πολύ σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια η οποία ονομάζεται γαλακτική οξέωση, ειδικά εάν οι νεφροί σας δεν λειτουργούν σωστά. Ο κίνδυνος ανάπτυξης γαλακτικής οξέωσης είναι επίσης αυξημένος με μη ελεγχόμενο διαβήτη, σοβαρές λοιμώξεις, παρατεταμένη νηστεία ή πρόσληψη οινόπνευματων, αφυδάτωση (βλ. περαιτέρω πληροφορίες παρακάτω), ηπατικά προβλήματα και οποιεσδήποτε ιατρικές καταστάσεις στις οποίες ένα μέρος του οργανισμού έχει μειωμένη παροχή οξυγόνου (όπως οξεία σοβαρή καρδιακή νόσος).

Εάν κάποιος από τα παραπάνω εφαρμόζεται στην περίπτωσή σας, απευθυνθείτε στον γιατρό σας για περαιτέρω οδηγίες.

**Σταματήστε να παίρνετε αυτό το φάρμακο για μικρό χρονικό διάστημα εάν έχετε μια κατάσταση που μπορεί να συσχετίζεται με αφυδάτωση** (σημαντική απώλεια σωματικών υγρών) όπως σοβαρό έμετο, διάρροια, πυρετό, έκθεση σε θερμότητα ή εάν πίνετε λιγότερα υγρά από ότι συνήθως.

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας για περαιτέρω οδηγίες.

**Σταματήστε να παίρνετε αυτό το φάρμακο και επικοινωνήστε με έναν γιατρό ή το**

**πλησιέστερο νοσοκομείο αμέσως εάν παρουσιάσετε ορισμένα από τα συμπτώματα της γαλακτικής οξέωσης**, καθώς αυτή η κατάσταση μπορεί να οδηγήσει σε κόμα.

Στα συμπτώματα της γαλακτικής οξέωσης περιλαμβάνονται:

- έμετος
- κοιλιαλγία (κοιλιακός πόνος)
- μυϊκές κράμπες
- γενικό αίσθημα αδιαθεσίας με σοβαρή κόπωση
- δυσκολία στην αναπνοή
- μειωμένη σωματική θερμοκρασία και καρδιακός παλμός

Η γαλακτική οξέωση είναι μια ιατρική επείγουσα κατάσταση και πρέπει να αντιμετωπίζεται σε νοσοκομείο.

Μιλήστε με τον γιατρό σας ή τον φαρμακοποιό πριν πάρετε αυτό το φάρμακο:

- εάν έχετε ή είχατε μία νόσο του παγκρέατος (όπως η παγκρεατίτιδα)
- εάν έχετε ή είχατε πέτρες στη χολή, εξάρτηση από το αλκοόλ ή πολύ υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων (μία μορφή λίπους) στο αίμα σας. Αυτές οι ιατρικές καταστάσεις μπορεί να αυξήσουν την πιθανότητα να παρουσιάσετε παγκρεατίτιδα (βλ. παράγραφο 4).
- εάν έχετε διαβήτη τύπου 1. Αυτός ονομάζεται μερικές φορές ινσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης.
- εάν έχετε ή είχατε μία αλλεργική αντίδραση στη σιταγλιπτίνη, στη μετφορμίνη, ή σε αυτό το φάρμακο (βλ. παράγραφο 4)
- εάν παίρνετε μία σουλφονουλουρία ή ινσουλίνη, φάρμακα για τον διαβήτη, μαζί με αυτό το φάρμακο, επειδή μπορεί να παρουσιάσετε χαμηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα (υπογλυκαιμία). Ο γιατρός σας μπορεί να μειώσει τη δόση της σουλφονουλουρίας ή της ινσουλίνης.

Εάν χρειάζεται να υποβληθείτε σε μείζονα χειρουργική επέμβαση, πρέπει να σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο κατά τη διάρκεια της επέμβασης και για κάποιο χρονικό διάστημα μετά από αυτήν. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει τότε πρέπει να σταματήσετε και τότε να αρχίσετε ξανά τη θεραπεία σας με αυτό το φάρμακο.

Εάν δεν είστε σίγουροι εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για εσάς, μιλήστε με τον γιατρό σας ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αυτό το φάρμακο, ο γιατρός σας θα ελέγχει τη νεφρική λειτουργία σας τουλάχιστον μία φορά τον χρόνο ή συχνότερα εάν είστε ηλικιωμένος(η) και/ή εάν έχετε επιδεινούμενη νεφρική λειτουργία.

### **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 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 Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord**

Εάν χρειάζεται να λάβετε ένεση σκιαγραφικού μέσου το οποίο περιέχει ιώδιο στην κυκλοφορία του αίματός σας, για παράδειγμα στα πλαίσια ακτινογραφίας ή σάρωσης, πρέπει να σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο πριν ή κατά τον χρόνο της ένεσης. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει τότε πρέπει να σταματήσετε και τότε να αρχίσετε ξανά τη θεραπεία σας με αυτό το φάρμακο.

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Μπορεί να χρειάζεστε συχνότερο έλεγχο της γλυκόζης του

αίματος και της νεφρικής λειτουργίας, ή ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να προσαρμόσει τη δόση αυτού του φαρμάκου. Είναι ιδιαίτερος σημαντικό να αναφέρετε τα ακόλουθα:

- φάρμακα (που λαμβάνονται από το στόμα, λαμβάνονται μέσω εισπνοής, ή ενέσιμα) που χρησιμοποιούνται για την θεραπεία νόσων που συμπεριλαμβάνουν φλεγμονή, όπως άσθμα και αρθρίτιδα (κορτικοστεροειδή)
- φάρμακα που αυξάνουν την παραγωγή ούρων (διουρητικά)
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση του πόνου και της φλεγμονής (ΜΣΑΦ και αναστολείς COX-2, όπως ιβουπροφαίνη και σελεκοξίμη)
- ορισμένα φάρμακα για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης (αναστολείς ACE και ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II)
- ειδικά φάρμακα για την θεραπεία του βρογχικού άσθματος (β-συμπαθομιμητικά)
- ιωδιούχοι σκιαγραφικοί παράγοντες ή φάρμακα που περιέχουν αλκοόλ.
- ορισμένα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την θεραπεία στομαχικών προβλημάτων όπως η σιμετιδίνη
- ρανολαζίνη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της στηθάγχης
- ντολουτεγκραβίρη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της HIV λοίμωξης
- βανδετανίμη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενός συγκεκριμένου τύπου καρκίνου του θυρεοειδούς (μυελοειδής καρκίνος θυρεοειδούς)
- διγοξίνη (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 αυτό το φάρμακο.

#### **Το Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord με οίονπνευματώδη**

Αποφεύγετε την υπερβολική πρόσληψη οίονπνευματώδων ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο, καθώς αυτό μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης (βλ. παράγραφο «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»).

#### **Κόση 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 ή εάν θηλάζετε. Βλέπε παράγραφο 2, Μην πάρετε το Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord.

#### **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 με την σιταγλιπτίνη που μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητά σας για οδήγηση ή χειρισμό μηχανημάτων.

Η λήψη αυτού του φαρμάκου σε συνδυασμό με φάρμακα που ονομάζονται σουλφονουλourίες ή με ινσουλίνη μπορεί να προκαλέσουν υπογλυκαιμία, η οποία μπορεί να επηρεάσει την ικανότητά σας για οδήγηση και χειρισμό μηχανημάτων ή την δυνατότητα εργασίας χωρίς ασφαλή σταθερότητα.

#### **Το Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 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 Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord**

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

- Πάρτε ένα δισκίο:
  - από το στόμα, δύο φορές ημερησίως

- μαζί με τα γεύματα, για να μειωθεί η πιθανότητα διαταραχής στο στομάχι.
- Ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να αυξήσει την δόση για να ελέγξει το σάκχαρο στο αίμα σας.
- Εάν έχετε μειωμένη νεφρική λειτουργία, ο γιατρός σας μπορεί να συνταγογραφήσει χαμηλότερη δόση.

Πρέπει να συνεχίσετε τη δίαιτα που σας συνέστησε ο γιατρός σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αυτό το φάρμακο και να προσέχετε ώστε η λήψη υδατανθράκων να είναι ισοποσα κατανεμημένη στη διάρκεια της ημέρας.

Αυτό το φάρμακο μόνο του δεν είναι πιθανόν να προκαλέσει μη φυσιολογική χαμηλή τιμή σακχάρου στο αίμα (υπογλυκαιμία). Όταν αυτό το φάρμακο χορηγηθεί με το φάρμακο σουλφονουλουρία ή με ινσουλίνη, μπορεί να εμφανισθεί χαμηλή τιμή του σακχάρου στο αίμα και ο γιατρός σας να μειώσει τη δόση της σουλφονουλουρίας ή της ινσουλίνης.

#### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord από την κανονική**

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση αυτού του φαρμάκου από αυτή που σας έχει συνταγογραφηθεί, επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας. Πηγαίνετε στο νοσοκομείο εάν έχετε συμπτώματα γαλακτικής οξέωσης όπως αίσθημα κρύου ή αδιαθεσίας, έντονη ναυτία ή εμετό, στομαχικό πόνο, ανεξήγητη απώλεια βάρους, μυϊκές κράμπες, ή γρήγορη αναπνοή (βλ. παράγραφο «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»).

#### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord**

Εάν ξεχάσετε 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 Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord**

Συνεχίστε να παίρνετε 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 τον γιατρό σας.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, το σάκχαρο του αίματός σας μπορεί πάλι να αυξηθεί.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον 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 αυτό το φάρμακο 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).

Αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει μια πολύ σπάνια (μπορεί να επηρεάσει έως 1 στους 10.000 ανθρώπους), αλλά πολύ σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια η οποία ονομάζεται γαλακτική οξέωση (βλ. παράγραφο «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»). Εάν συμβεί αυτό, πρέπει να **σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο και επικοινωνήστε με έναν γιατρό ή το πλησιέστερο νοσοκομείο αμέσως**, καθώς η γαλακτική οξέωση μπορεί να οδηγήσει σε κώμα.

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 που λαμβάνουν μετφορμίνη έχουν παρουσιάσει τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες μετά την έναρξη σιταγλιπτίνης:

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ασθενείς): χαμηλή τιμή σακχάρου στο αίμα, ναυτία, μετεωρισμός, εμετός

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

Μερικοί ασθενείς έχουν παρουσιάσει διάρροια, ναυτία μετεωρισμό, δυσκοιλιότητα, στομαχικό πόνο ή εμετό όταν άρχισαν τη θεραπεία συνδυασμού σιταγλιπτίνης μαζί με μετφορμίνη (η συχνότητα είναι συχνή).

Μερικοί ασθενείς έχουν παρουσιάσει τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες ενόσω ελάμβαναν αυτό το φάρμακο μαζί με μία σουλφονουλουρία όπως γλιμεπιρίδη:

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

Συχνές: δυσκοιλιότητα.

Μερικοί ασθενείς έχουν παρουσιάσει τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες ενόσω ελάμβαναν αυτό το φάρμακο σε συνδυασμό με πιογλιταζόνη:

Συχνές: οίδημα των χεριών ή ποδιών.

Μερικοί ασθενείς έχουν παρουσιάσει τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες ενόσω ελάμβαναν αυτό το φάρμακο σε συνδυασμό με ινσουλίνη:

Πολύ συχνές: χαμηλή τιμή σακχάρου στο αίμα

Όχι συχνές: ξηροστομία, πονοκέφαλος

Μερικοί ασθενείς έχουν παρουσιάσει τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες κατά την διάρκεια κλινικών μελετών ενόσω ελάμβαναν σιταγλιπτίνη ως μονοθεραπεία (μία από τις δραστικές ουσίες του φαρμάκου αυτού) ή κατά την διάρκεια της χρήσης μετά την έγκριση του φαρμάκου αυτού ή της σιταγλιπτίνης ως μονοθεραπεία ή με άλλα φάρμακα για το διαβήτη:

Συχνές: χαμηλή τιμή σακχάρου αίματος, πονοκέφαλος, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, βουλωμένη ή μύτη που τρέχει και πονόλαιμο, 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).

Μερικοί ασθενείς έχουν παρουσιάσει τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες ενόσω ελάμβαναν μόνο μετφορμίνη:

Πολύ συχνές: ναυτία, έμετο, διάρροια, στομαχικό πόνο και απώλεια όρεξης. Αυτά τα συμπτώματα μπορεί να παρουσιασθούν όταν αρχίζετε τη θεραπεία με μετφορμίνη και συνήθως υποχωρούν.

Συχνές: μεταλλική γεύση

Πολύ σπάνιες: μειωμένα επίπεδα της βιταμίνης B12, ηπατίτιδα (ένα πρόβλημα με το ήπαρ σας), κνίδωση, ερυθρότητα του δέρματος (εξάνθημα) ή κνησμός.

#### **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 Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord

Να φυλάσσεται αυτό το φάρμακο σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην κυψέλη και στο κουτί μετά το 'ΛΗΞΗ'.

Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσεται σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πως 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 Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord

- Οι δραστικές ουσίες είναι η σιταγλιπτίνη και η μετφορμίνη.

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο) περιέχει μονοϋδρική υδροχλωρική σιταγλιπτίνη ισοδύναμη με 50 mg σιταγλιπτίνη και 850 mg υδροχλωρική μετφορμίνη.

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1.000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο) περιέχει μονοϋδρική υδροχλωρική σιταγλιπτίνη ισοδύναμη με 50 mg σιταγλιπτίνη και 1000 mg υδροχλωρική μετφορμίνη.

- Τα άλλα συστατικά είναι: Πυρήνας του δισκίου: μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460), όξινο φωσφορικό ασβέστιο, νατριούχος κροσκαρμελλόζη (E468), μαγνήσιο στεατικό (E470b), ποβιδόνη, λαουρυλοθειικό νάτριο. Η επικάλυψη του δισκίου με λεπτό υμένιο περιέχει: πολυβινυλαλκοόλη, πολυαιθυλενογλυκόλη 3350, τάλκη (E553b), διοξείδιο του τιτανίου (E171), ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172) και μαύρο οξείδιο του σιδήρου (E172) (Για τα 50/1.000 mg μόνο). Βλ. παράγραφο 2 «Το Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord περιέχει νάτριο».

### Εμφάνιση του Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord και περιεχόμενα της συσκευασίας

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Ροζ, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, σχήματος καψακίου με το ανάγλυφο "SM2" στη μία πλευρά και λείο στην άλλη πλευρά.  
Διαστάσεις: 20x10 mm.

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1.000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Κόκκινο, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, σχήματος καψακίου με το ανάγλυφο "SM3" στη μία πλευρά και λείο στην άλλη πλευρά.  
Διαστάσεις: Μήκος: 21x10 mm

Κυψέλες PVC/PE/PVDC-αλουμινίου και κυψέλες Alu-Alu. Συσκευασίες των 10, 28, 30, 56, 84, 168, 196, 200 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

**Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est, 6ª Planta,  
08039 Barcelona,  
Ισπανία

**Παρασκευαστής**

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.  
ul.Lutomierska 50,  
95-200, Pabianice, Πολωνία

Pharmadox Healthcare Limited  
KW20A Kordin Industrial Park,  
Paola PLA 3000, Μάλτα

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200,  
3526 KV Utrecht, Ολλανδία

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά τον**

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