

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Metlinka 50 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Metlinka 50 mg/1000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Metlinka 50 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε δισκίο περιέχει μονοϋδρική υδροχλωρική σιταγλιπτίνη ισοδύναμη με 50 mg σιταγλιπτίνης και 850 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.

Metlinka 50 mg/1000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε δισκίο περιέχει μονοϋδρική υδροχλωρική σιταγλιπτίνη ισοδύναμη με 50 mg σιταγλιπτίνης και 1000 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Το Metlinka 50 mg/850 mg είναι ροζ χρώματος, ωοειδούς σχήματος, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, με ονομαστικό μήκος 20,05 mm και ονομαστικό πλάτος 9,8 mm, χαραγμένα με την ένδειξη '850' στη μία πλευρά και χωρίς ένδειξη στην άλλη πλευρά.

Το Metlinka 50 mg/1000 mg είναι κόκκινου χρώματος, ωοειδούς σχήματος, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, με ονομαστικό μήκος 21,15 mm και ονομαστικό πλάτος 10,3 mm, χαραγμένα με την ένδειξη 'VEN' στη μία πλευρά και χωρίς ένδειξη στην άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Για ενήλικους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2:

Το Metlinka ενδείκνυται ως συμπληρωματική θεραπεία στη διαίτα και στην άσκηση για τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου σε ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς στη μέγιστη ανεκτή για αυτούς δόση μονοθεραπείας με μετφορμίνη ή σε αυτούς που υποβάλλονται ήδη σε θεραπεία με τον συνδυασμό σιταγλιπτίνης και μετφορμίνης.

Το Metlinka ενδείκνυται σε συνδυασμό με μια σουλφονουρία (δηλ. θεραπεία τριπλού συνδυασμού) ως συμπληρωματική θεραπεία στη διαίτα και στην άσκηση σε ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς στη μέγιστη ανεκτή για αυτούς δόση μετφορμίνης και μιας σουλφονουρίας.

Το Metlinka ενδείκνυται ως θεραπεία τριπλού συνδυασμού με έναν αγωνιστή (π.χ., μια θειαζολιδινεδιόνη) των γάμα υποδοχέων που ενεργοποιούνται από τους πολλαπλασιαστές των υπεροξεισωμάτων (PPARγ), ως συμπληρωματική θεραπεία στη διαίτα και στην άσκηση σε ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς στη μέγιστη ανεκτή για αυτούς δόση μετφορμίνης και ενός αγωνιστή PPARγ.

Το Metlinka ενδείκνυται επίσης ως προστιθέμενη θεραπεία στην ινσουλίνη (δηλ. θεραπεία τριπλού συνδυασμού) ως συμπληρωματική θεραπεία στη διαίτα και στην άσκηση για τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου σε ασθενείς όταν η σταθερή δόση ινσουλίνης και μετφορμίνης ως μονοθεραπεία

δεν παρέχει επαρκή γλυκαιμικό έλεγχο.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η δόση της αντιυπεργλυκαιμικής θεραπείας με το Metlinka θα πρέπει να εξατομικεύεται με βάση το υφιστάμενο θεραπευτικό σχήμα του ασθενή, 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 ≥ 90 ml/min)

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

Για ασθενείς που μεταβαίνουν από συγχορήγηση σιταγλιπτίνης και μετφορμίνης

Για ασθενείς που μεταβαίνουν από συγχορήγηση σιταγλιπτίνης και μετφορμίνης, η έναρξη της θεραπείας με το Metlinka θα πρέπει να γίνεται στη δόση σιταγλιπτίνης και μετφορμίνης που ήδη λαμβάνεται.

Για ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με θεραπεία διπλού συνδυασμού με τη μέγιστη ανεκτή δόση μετφορμίνης και μιας σουλφονουλουρίας

Η δόση θα πρέπει να παρέχει τη σιταγλιπτίνη ως δόση των 50 mg δύο φορές ημερησίως (100 mg συνολική ημερήσια δόση) και μια δόση μετφορμίνης παρόμοια με τη δόση που ήδη λαμβάνεται. Όταν το Metlinka χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με μια σουλφονουλουρία, ενδέχεται να απαιτηθεί μια χαμηλότερη δόση της σουλφονουλουρίας για να μειωθεί ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Για ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με θεραπεία διπλού συνδυασμού με τη μέγιστη ανεκτή δόση μετφορμίνης και ενός αγωνιστή PPAR γ

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

Για ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με θεραπεία διπλού συνδυασμού με ινσουλίνη και με 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 μια δόση μετφορμίνης παρόμοια με τη δόση που ήδη λαμβάνεται. Όταν το Metlinka χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ινσουλίνη, ενδέχεται να απαιτηθεί μια χαμηλότερη δόση ινσουλίνης για να μειωθεί ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Για τις διαφορετικές δόσεις μετφορμίνης, το Metlinka είναι διαθέσιμο σε περιεκτικότητες των 50 mg σιταγλιπτίνης και των 850 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης ή των 1000 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.

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

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (ρυθμός σπειραματικής διήθησης [GFR] ≥ 60 ml/min). Ο GFR θα πρέπει να αξιολογείται πριν την έναρξη της θεραπείας με προϊόντα που περιέχουν μετφορμίνη και τουλάχιστον σε ετήσια βάση στη συνέχεια. Σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο περαιτέρω εξέλιξης της νεφρικής δυσλειτουργίας και στους ηλικιωμένους, η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να αξιολογείται πιο συχνά, π.χ. κάθε 3-6 μήνες.

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

Εάν δεν είναι διαθέσιμη η κατάλληλη περιεκτικότητα του Metlinka, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται τα επιμέρους μονοσυστατικά αντί του συνδυασμού σταθερής δόσης.

<u>GFR ml/min</u>	<u>Μετφορμίνη</u>	<u>Σιταγλιπτίνη</u>
60-89	Η μέγιστη ημερήσια δόση είναι 3.000 mg. Μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης σε σχέση με την έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας.	Η μέγιστη ημερήσια δόση είναι 100 mg.
45-59	Η μέγιστη ημερήσια δόση είναι 2.000 mg. Η δόση έναρξης είναι κατ' ανώτατο όριο το ήμισυ της μέγιστης δόσης.	Η μέγιστη ημερήσια δόση είναι 100 mg.
30-44	Η μέγιστη ημερήσια δόση είναι 1.000 mg. Η δόση έναρξης είναι κατ' ανώτατο όριο το ήμισυ της μέγιστης δόσης.	Η μέγιστη ημερήσια δόση είναι 50 mg.
< 30	Η μετφορμίνη αντενδείκνυται.	Η μέγιστη ημερήσια δόση είναι 25 mg.

Ηπατική δυσλειτουργία

Το Metlinka δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηλικιωμένοι

Καθώς η μετφορμίνη και η σιταγλιπτίνη απεκκρίνονται μέσω των νεφρών, το Metlinka θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή όσο αυξάνεται η ηλικία. Η παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας είναι απαραίτητη προκειμένου να συνδράμει στην πρόληψη της σχετιζόμενης με τη μετφορμίνη γαλακτικής οξέωσης, ιδίως στους ηλικιωμένους (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

Τρόπος χορήγησης

Το Metlinka θα πρέπει να χορηγείται δύο φορές ημερησίως μαζί με τα γεύματα, για να μειώνονται οι γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη μετφορμίνη.

4.3 Αντενδείξεις

Το Metlinka 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 δυνητικά μπορούν να μεταβάλλουν τη νεφρική λειτουργία όπως:
 - αφυδάτωση,
 - σοβαρή λοίμωξη,
 - καταπληξία (σοκ),

- ενδαγγειακή χορήγηση ιωδιούχων σκιαγραφικών μέσων (βλ. παράγραφο 4.4),
- οξεία ή χρόνια νόσο που ενδέχεται να προκαλέσει ιστική υποξία όπως:
 - καρδιακή ή αναπνευστική ανεπάρκεια,
 - πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου,
 - καταπληξία (σοκ),
- ηπατική δυσλειτουργία,
- οξεία δηλητηρίαση από αλκοόλ, αλκοολισμό,
- κατά τον θηλασμό.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Γενικά

Το Metlinka δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της διαβητικής κετοξέωσης.

Οξεία παγκρεατίτιδα

Η χρήση αναστολέων DPP-4 έχει συσχετιστεί με κίνδυνο εμφάνισης οξείας παγκρεατίτιδας. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για το χαρακτηριστικό σύμπτωμα της οξείας παγκρεατίτιδας: εμμένον, σοβαρό κοιλιακό άλγος. Έχει παρατηρηθεί αποδρομή της παγκρεατίτιδας μετά τη διακοπή της σιταγλιπτίνης (με ή χωρίς υποστηρικτική θεραπεία), αλλά έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια περιστατικά νεκρωτικής ή αιμορραγικής παγκρεατίτιδας και/ή θάνατος. Εάν υπάρχει υποψία παγκρεατίτιδας, το Metlinka και άλλα δυννητικώς ύποπτα φαρμακευτικά προϊόντα θα πρέπει να διακόπτονται. Εάν επιβεβαιωθεί οξεία παγκρεατίτιδα, το Metlinka δεν θα πρέπει να ξεκινήσει εκ νέου. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό παγκρεατίτιδας.

Γαλακτική οξέωση

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

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

Φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία δύνανται να επηρεάσουν έντονα τη νεφρική λειτουργία (όπως αντιυπερτασικά, διουρητικά και ΜΣΑΦ), θα πρέπει να ξεκινούν με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με μετφορμίνη. Άλλοι παράγοντες κινδύνου για γαλακτική οξέωση είναι η υπερβολική πρόσληψη οιοπνευματωδών, η ηπατική ανεπάρκεια, ο ανεπαρκώς ελεγχόμενος διαβήτης, η κέτωση, η παρατεταμένη νηστεία και οποιοσδήποτε καταστάσεις που συνδέονται με υποξία, καθώς και η ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που ενδέχεται να προκαλέσουν γαλακτική οξέωση (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5).

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

Νεφρική λειτουργία

Ο GFR θα πρέπει να αξιολογείται πριν την έναρξη της θεραπείας και σε τακτά χρονικά διαστήματα στη συνέχεια (βλ. παράγραφο 4.2). Το Metlinka αντενδείκνυται σε ασθενείς με GFR < 30 ml/min και θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά κατά τη διάρκεια καταστάσεων που δυννητικά μπορούν να μεταβάλλουν τη νεφρική λειτουργία (βλ. παράγραφο 4.3).

Υπογλυκαιμία

Ασθενείς που λαμβάνουν το Metlinka σε συνδυασμό με μια σουλφονουλουρία ή με ινσουλίνη ενδέχεται να διατρέχουν κίνδυνο για υπογλυκαιμία. Επομένως, μπορεί να είναι απαραίτητη η μείωση της δόσης της σουλφονουλουρίας ή της ινσουλίνης.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, έχουν αναφερθεί σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με σιταγλιπτίνη. 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 ορισμένες αναφορές να γίνονται μετά την πρώτη δόση. Εάν υπάρχει υποψία για αντίδραση υπερευαισθησίας, το Metlinka θα πρέπει να διακόπτεται, άλλα πιθανά αίτια του συμβάντος θα πρέπει να αξιολογούνται, και θα πρέπει να χορηγείται εναλλακτική θεραπεία για τον διαβήτη (βλ. παράγραφο 4.8).

Πομφολυγώδες πεμφιγοειδές

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

Χειρουργική επέμβαση

Το Metlinka πρέπει να διακόπτεται κατά τον χρόνο της χειρουργικής επέμβασης υπό γενική, ραχιαία ή επισκληρίδιο αναισθησία. Η θεραπεία μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου όχι νωρίτερα από 48 ώρες μετά τη χειρουργική επέμβαση ή την επανέναρξη της από στόματος σίτισης και υπό την προϋπόθεση ότι η νεφρική λειτουργία έχει επαναξιολογηθεί και έχει διαπιστωθεί ότι είναι σταθερή.

Χορήγηση ιωδιούχου σκιαγραφικού μέσου

Η ενδαγγειακή χορήγηση ιωδιούχων σκιαγραφικών μέσων ενδέχεται να οδηγήσει σε νεφροπάθεια επαγόμενη από σκιαγραφικό, με αποτέλεσμα τη συσσώρευση μετφορμίνης και αυξημένο κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης. Το Metlinka θα πρέπει να διακόπτεται πριν από ή κατά τον χρόνο της διαδικασίας απεικόνισης και να μην ξεκινά εκ νέου μέχρι να παρέλθουν τουλάχιστον 48 ώρες, υπό την προϋπόθεση ότι η νεφρική λειτουργία έχει επαναξιολογηθεί και έχει διαπιστωθεί ότι είναι σταθερή (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5).

Μεταβολή της κλινικής κατάστασης ασθενών με προηγουμένως ελεγχόμενο διαβήτη τύπου 2

Ασθενής με προηγουμένως καλά ελεγχόμενο διαβήτη τύπου 2 υπό θεραπεία με το Metlinka, ο οποίος παρουσιάζει μη φυσιολογικές τιμές εργαστηριακών εξετάσεων ή κλινική νόσο (ιδίως αβέβαιη και μη σαφώς καθοριζόμενη νόσο) θα πρέπει να αξιολογείται αμέσως για ένδειξη κετοξέωσης ή γαλακτικής οξέωσης. Η αξιολόγηση θα πρέπει να περιλαμβάνει ηλεκτρολύτες και κετόνες ορού, γλυκόζη αίματος και, εάν ενδείκνυται, pH αίματος και επίπεδα γαλακτικού, πυροσταφυλικού και μετφορμίνης. Εάν εμφανιστεί οξέωση οποιασδήποτε εκ των δύο μορφών, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί αμέσως και να εφαρμοστούν άλλα κατάλληλα διορθωτικά μέτρα.

Νάτριο

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «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 μετέβαλε σημαντικά τη φαρμακοκινητική μήτε της σιταγλιπτίνης μήτε της μετφορμίνης σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης φαρμάκων με το Metlinka, ωστόσο, έχουν διεξαχθεί τέτοιες μελέτες με τις μεμονωμένες δραστικές ουσίες, τη σιταγλιπτίνη και τη μετφορμίνη.

Η ταυτόχρονη χρήση δεν συνιστάται

Οινοπνευματώδη

Η δηλητηρίαση από αλκοόλ συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης, ιδίως σε περιπτώσεις νηστείας, υποσιτισμού ή ηπατικής δυσλειτουργίας.

Ιωδιούχα σκιαγραφικά μέσα

Το Metlinka πρέπει να διακόπτεται πριν από ή κατά τον χρόνο της διαδικασίας απεικόνισης και να μην ξεκινά εκ νέου μέχρι να παρέλθουν τουλάχιστον 48 ώρες, υπό την προϋπόθεση ότι η νεφρική λειτουργία έχει επαναξιολογηθεί και έχει διαπιστωθεί ότι είναι σταθερή (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Συνδυασμοί που απαιτούν προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ορισμένα φαρμακευτικά προϊόντα δύνανται να επηρεάσουν δυσμενώς τη νεφρική λειτουργία, το οποίο ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης, π.χ. ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένων των εκλεκτικών αναστολέων της κυκλοοξυγενάσης (COX) II, των αναστολέων MEA, των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II και των διουρητικών, ιδίως των 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 στα συνήθη συστήματα νεφρικής σωληναριακής μεταφοράς που εμπλέκονται στη νεφρική αποβολή της μετφορμίνης (π.χ., αναστολείς μεταφορέα οργανικών κατιόντων-2 [OCT2]/αναστολείς εξώθησης πολλαπλών φαρμάκων και τοξινών [MATE], όπως ρανολαζίνη, βανδετανίμη, ντολουτεγκραβίρη και σιμετιδίνη), θα μπορούσε να αυξήσει τη συστηματική έκθεση στη μετφορμίνη 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 της συνιστώμενης δοσολογίας και αλλαγών στη θεραπεία για τον διαβήτη, όταν τέτοια προϊόντα χορηγούνται ταυτόχρονα.

Τα γλυκοκορτικοειδή (χορηγούμενα μέσω συστηματικών και τοπικών οδών), οι βήτα-2-αγωνιστές και τα διουρητικά έχουν ενδογενή υπεργλυκαιμική δραστηριότητα. Ο ασθενής θα πρέπει να ενημερώνεται και να πραγματοποιείται πιο συχνή παρακολούθηση της γλυκόζης αίματος, 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 ενδέχεται να μειώσουν τα επίπεδα της γλυκόζης αίματος. 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

Τα *in vitro* και κλινικά δεδομένα που περιγράφονται παρακάτω, υποδηλώνουν ότι ο κίνδυνος για κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις 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 από το CYP2C8. Σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, ο μεταβολισμός, συμπεριλαμβανομένου αυτού μέσω του CYP3A4, διαδραματίζει μικρό μόνο ρόλο στην κάθαρση της σιταγλιπτίνης. Ο μεταβολισμός ενδεχομένως να διαδραματίζει πιο σημαντικό ρόλο στην αποβολή της σιταγλιπτίνης παρουσία σοβαρής νεφρικής δυσλειτουργίας ή νεφρικής νόσου τελικού σταδίου (ESRD). Για τον λόγο αυτό, είναι πιθανό ότι οι ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 (π.χ., κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, ριτοναβίρη, κλαριθρομυκίνη) δύνανται να

μεταβάλλουν τη φαρμακοκινητική της σιταγλιπτίνης σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή ESRD. Οι επιδράσεις των ισχυρών αναστολέων του CYP3A4 παρουσία νεφρικής δυσλειτουργίας δεν έχουν αξιολογηθεί σε κλινική μελέτη.

In vitro μελέτες μεταφοράς έδειξαν ότι η σιταγλιπτίνη αποτελεί υπόστρωμα για την p-γλυκοπρωτεΐνη και τον μεταφορέα οργανικών ανιόντων-3 (OAT3). Η διαμεσολαβούμενη από τον OAT3 μεταφορά της σιταγλιπτίνης αναστάλη *in vitro* από την προβενεσίδη, παρότι ο κίνδυνος κλινικά σημαντικών αλληλεπιδράσεων θεωρείται ότι είναι χαμηλός. Η ταυτόχρονη χορήγηση των αναστολέων OAT3 δεν έχει αξιολογηθεί *in vivo*.

Κυκλοσπορίνη: Διεξήχθη μια μελέτη προκειμένου να αξιολογηθεί η επίδραση της κυκλοσπορίνης, ένας ισχυρός αναστολέας της p-γλυκοπρωτεΐνης, στη φαρμακοκινητική της σιταγλιπτίνης. Η συγχορήγηση μιας εφάπαξ από στόματος δόσης 100 mg σιταγλιπτίνης και μιας εφάπαξ από στόματος δόσης 600 mg κυκλοσπορίνης αύξησε την AUC και τη C_{max} της σιταγλιπτίνης περίπου κατά 29 % και 68 %, αντιστοίχως. Οι μεταβολές αυτές στη φαρμακοκινητική της σιταγλιπτίνης δεν θεωρήθηκε ότι είναι κλινικά σημαντικές. Η νεφρική κάθαρση της σιταγλιπτίνης δεν μεταβλήθηκε 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_{max} στο πλάσμα κατά 18 % κατά μέσο όρο. Δεν συνιστάται ρύθμιση της δόσης της διγοξίνης. Ωστόσο, οι ασθενείς σε κίνδυνο τοξικότητας από διγοξίνη θα πρέπει να παρακολουθούνται σχετικά με αυτό 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 μετέβαλε σημαντικά τη φαρμακοκινητική των μετορμίνης, γλυβουρίδης, σιμβαστατίνης, ροσιγλιταζόνης, βαρφαρίνης ή των από στόματος αντισυλληπτικών, παρέχοντας *in vivo* ένδειξη χαμηλής τάσης πρόκλησης αλληλεπιδράσεων με υποστρώματα των CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, και οργανικούς κατιονικούς μεταφορείς (OCT). Η σιταγλιπτίνη ενδεχομένως να είναι ένας ήπιος αναστολέας της p-γλυκοπρωτεΐνης *in vivo*.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα σχετικά με τη χρήση της σιταγλιπτίνης σε έγκυο γυναίκα. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα σε υψηλές δόσεις σιταγλιπτίνης (βλ. παράγραφο 5.3).

Ένας περιορισμένος αριθμός δεδομένων υποδηλώνει ότι η χρήση της μετορμίνης σε έγκυες γυναίκες δεν συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο για συγγενείς δυσπλασίες. Μελέτες σε ζώα με μετορμίνη δεν κατέδειξαν επιβλαβείς επιδράσεις στην κύηση, στην εμβρυονική ή εμβρυική ανάπτυξη, στον τοκετό ή στη μεταγεννητική ανάπτυξη (βλ. επίσης παράγραφο 5.3).

Το Metlinka δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης. Εάν μια ασθενής επιθυμεί να μείνει έγκυος ή εάν συμβεί κύηση, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί και η ασθενής θα πρέπει να μεταβεί σε θεραπεία με ινσουλίνη το συντομότερο δυνατόν.

Θηλασμός

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε θηλάζοντα ζώα με τις συνδυασμένες δραστικές ουσίες αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος. Σε μελέτες που διεξήχθησαν με τις μεμονωμένες δραστικές ουσίες, τόσο η σιταγλιπτίνη όσο και η μετορμίνη απεκκρίθηκαν στο γάλα των θηλαζόντων αρουραίων. Η μετορμίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα σε μικρές ποσότητες. Δεν είναι γνωστό εάν η σιταγλιπτίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Το Metlinka δεν πρέπει συνεπώς να χρησιμοποιείται σε γυναίκες που θηλάζουν (βλ. παράγραφο 4.3).

Γονιμότητα

Δεδομένα από ζώα δεν υποδηλώνουν 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 Metlinka 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, θα πρέπει να εφιστάται η προσοχή των ασθενών στον κίνδυνο υπογλυκαιμίας όταν το Metlinka χορηγείται σε συνδυασμό με μια σουλφονουλουρία ή με ινσουλίνη.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές θεραπευτικές δοκιμές με δισκία του συνδυασμού σιταγλιπτίνης και μετφορμίνης, ωστόσο, έχει αποδειχθεί η βιοϊσοδυναμία των σιταγλιπτίνης και μετφορμίνης με τις συγχωρηγούμενες σιταγλιπτίνη και μετφορμίνη (βλ. παράγραφο 5.2).

Έχουν αναφερθεί σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβανομένων της παγκρεατίτιδας και των αντιδράσεων υπερευαισθησίας. Έχει αναφερθεί υπογλυκαιμία σε συνδυασμό με σουλφονουλουρία (13,8%) και ινσουλίνη (10,9%).

Σιταγλιπτίνη και μετφορμίνη

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται παρακάτω σύμφωνα με τον προτιμώμενο όρο της συνθήκης MedDRA ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα και ανά απόλυτη συχνότητα (Πίνακας 1). Οι συχνότητες ορίζονται 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 γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 1: Συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που διαπιστώθηκαν από τις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες των σιταγλιπτίνης και μετφορμίνης ως μονοθεραπεία και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα της ανεπιθύμητης ενέργειας
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος	
θρομβοπενία	Σπάνια
Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος	
αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένων των αναφυλακτικών αντιδράσεων ^{*,†}	Μη γνωστής συχνότητας
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές	
υπογλυκαιμία [†]	Συχνή
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
υπνηλία	Όχι συχνή
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου	
διάμεση πνευμονοπάθεια [*]	Μη γνωστής συχνότητας

Γαστρεντερικές διαταραχές	
διάρροια	Όχι συχνή
ναυτία	Συχνή
μετεωρισμός	Συχνή
δυσκοιλιότητα	Όχι συχνή
άλγος στην άνω κοιλιακή χώρα	Όχι συχνή
έμετος	Συχνή
οξεία παγκρεατίτιδα ^{*,†,‡}	Μη γνωστής συχνότητας
θανατηφόρα και μη θανατηφόρα αιμορραγική και νεκρωτική παγκρεατίτιδα ^{*,†}	Μη γνωστής συχνότητας
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
κνησμός [*]	Όχι συχνή
αγγειοοίδημα ^{*,†}	Μη γνωστής συχνότητας
εξάνθημα ^{*,†}	Μη γνωστής συχνότητας
κνίδωση ^{*,†}	Μη γνωστής συχνότητας
δερματική αγγειίτιδα ^{*,†}	Μη γνωστής συχνότητας
αποφολιδωτικές δερματικές καταστάσεις, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson ^{*,†}	Μη γνωστής συχνότητας
πομφολυγώδες πεμφιγοειδές [*]	Μη γνωστής συχνότητας
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
αρθραλγία [*]	Μη γνωστής συχνότητας
μυαλγία [*]	Μη γνωστής συχνότητας
άλγος σε άκρο [*]	Μη γνωστής συχνότητας
άλγος ράχης [*]	Μη γνωστής συχνότητας
αρθροπάθεια [*]	Μη γνωστής συχνότητας
Διαταραχές νεφρών και ουροποιητικού συστήματος	
έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας [*]	Μη γνωστής συχνότητας
οξεία νεφρική ανεπάρκεια [*]	Μη γνωστής συχνότητας

*Ανεπιθύμητες ενέργειες που διαπιστώθηκαν κατά την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία.

† Βλ. παράγραφο 4.4.

‡ Βλ. παρακάτω τη *Μελέτη Καρδιαγγειακής Ασφάλειας TECOS*.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Μερικές ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν πιο συχνά σε μελέτες συνδυασμένης χρήσης σιταγλιπτίνης και μετφορμίνης με άλλα αντιδιαβητικά φαρμακευτικά προϊόντα, από ό,τι σε μελέτες σιταγλιπτίνης και μετφορμίνης ως μονοθεραπεία. Αυτές περιλάμβαναν υπογλυκαιμία (συχνότητα πολύ συχνή με σουλφονουλουρία ή ινσουλίνη), δυσκοιλιότητα (συχνή με σουλφονουλουρία), περιφερικό οίδημα (συχνή με πιογλιταζόνη), και κεφαλαλγία και ξηρό στόμα (όχι συχνή με ινσουλίνη).

Σιταγλιπτίνη

Σε μελέτες μονοθεραπείας με σιταγλιπτίνη 100 mg μία φορά ημερησίως σε σύγκριση με το 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 και που παρουσιάστηκαν τουλάχιστον στο 5 %, περιλάμβαναν λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού και ρινοφαρυγγίτιδα. Επιπλέον,

αναφέρθηκαν οστεοαρθρίτιδα και άλγος σε άκρο με συχνότητα όχι συχνή (> 0,5 % υψηλότερη μεταξύ των χρηστών σιταγλιπτίνης από ό,τι στην ομάδα ελέγχου).

Μετορμίνη

Γαστρεντερικά συμπτώματα αναφέρθηκαν πολύ συχνά σε κλινικές μελέτες και κατά τη χρήση μετορμίνης μετά την κυκλοφορία. Γαστρεντερικά συμπτώματα όπως ναυτία, έμετος, διάρροια, κοιλιακό άλγος και απώλεια όρεξης εμφανίζονται πιο συχνά κατά την έναρξη της θεραπείας και αποδράμουν αυτόματα στις περισσότερες περιπτώσεις. Πρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες που συνδέονται με τη μετορμίνη περιλαμβάνουν μεταλλική γεύση (συχνή), γαλακτική οξέωση, διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας, ηπατίτιδα, κνίδωση, ερύθημα, και κνησμό (πολύ σπάνια). Η μακροχρόνια θεραπεία με μετορμίνη έχει συσχετιστεί με μείωση της απορρόφησης της βιταμίνης B12, η οποία πολύ σπάνια ενδέχεται να έχει ως αποτέλεσμα την κλινικώς σημαντική ανεπάρκεια βιταμίνης B12 (π.χ., μεγαλοβλαστική αναιμία). Οι κατηγορίες συχνότητας βασίζονται στις πληροφορίες που διατίθενται από την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της μετορμίνης που διατίθεται στην ΕΕ.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε κλινικές δοκιμές με δισκία του συνδυασμού σιταγλιπτίνης και μετορμίνης σε παιδιατρικούς ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ηλικίας 10 έως 17 ετών, το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν γενικά συγκρίσιμο με εκείνο που παρατηρείται σε ενήλικες. Σε παιδιατρικούς ασθενείς με ή χωρίς βασική θεραπεία ινσουλίνης, η σιταγλιπτίνη συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο υπογλυκαιμίας.

TECOS Μελέτη Καρδιαγγειακής Ασφάλειας

Η Δοκιμή Αξιολόγησης Καρδιαγγειακών Εκβάσεων με Σιταγλιπτίνη (TECOS) περιλάμβανε 7.332 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σιταγλιπτίνη, 100 mg ημερησίως (ή 50 mg ημερησίως εάν ο eGFR κατά την έναρξη ήταν ≥ 30 και < 50 ml/min/1,73 m²) και 7.339 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο στον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας. Και οι δύο θεραπείες προστέθηκαν στη συνήθη αγωγή με στόχο την επίτευξη των περιφερειακών προτύπων για την HbA_{1c} και τους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Η συνολική επίπτωση των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών σε ασθενείς που έλαβαν σιταγλιπτίνη ήταν παρόμοια με εκείνη 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 επίπτωση της σοβαρής υπογλυκαιμίας ήταν 2,7 % στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σιταγλιπτίνη και 2,5 % στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Μεταξύ των ασθενών που δεν έκαναν χρήση ινσουλίνης και/ή μιας σουλφονουλουρίας κατά την έναρξη, η επίπτωση της σοβαρής υπογλυκαιμίας ήταν 1,0 % στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σιταγλιπτίνη και 0,7 % στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Η επίπτωση των επιβεβαιωμένων επεισοδίων παγκρεατίτιδας ήταν 0,3 % στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σιταγλιπτίνη και 0,2 % στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

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

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 213 2040337

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>, <http://www.kitrinikarta.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Κατά τη διάρκεια ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών σε υγιή άτομα, χορηγήθηκαν εφάπαξ δόσεις έως και 800 mg σιταγλιπτίνης. Ελάχιστες αυξήσεις του QTc, που δεν θεωρήθηκαν κλινικά σημαντικές, παρατηρήθηκαν σε μία μελέτη στη δόση των 800 mg σιταγλιπτίνης. Δεν υπάρχει εμπειρία από κλινικές μελέτες με δόσεις πάνω από 800 mg. Σε μελέτες πολλαπλών δόσεων Φάσης I, δεν παρατηρήθηκαν δοσοεξαρτώμενες κλινικές ανεπιθύμητες ενέργειες με σιταγλιπτίνη με δόσεις έως και 600 mg ημερησίως για περιόδους έως 10 ημερών και 400 mg ημερησίως για περιόδους έως 28 ημερών.

Υψηλή υπερδοσολογία μετφορμίνης (ή συνυπάρχοντες κίνδυνοι για γαλακτική οξέωση) ενδέχεται να οδηγήσει σε γαλακτική οξέωση, η οποία είναι μια επείγουσα ιατρική κατάσταση και πρέπει να αντιμετωπιστεί σε νοσοκομείο. Η πιο αποτελεσματική μέθοδος για την απομάκρυνση του γαλακτικού και της μετφορμίνης 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 εξεταστεί το ενδεχόμενο παράτασης της αιμοδιύλισης. Δεν είναι γνωστό εάν η σιταγλιπτίνη είναι διηθήσιμη μέσω περιτοναϊκής κάθαρσης.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, είναι εύλογο να εφαρμόζονται τα συνήθη υποστηρικτικά μέτρα, όπως π.χ., απομάκρυνση του μη απορροφηθέντος υλικού από τον γαστρεντερικό σωλήνα, κλινική παρακολούθηση (συμπεριλαμβανομένης της λήψης ηλεκτροκαρδιογραφήματος), και έναρξη υποστηρικτικής θεραπείας εάν απαιτείται.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα χρησιμοποιούμενα στον διαβήτη, Συνδυασμοί από στόματος χορηγούμενων υπογλυκαιμικών φαρμάκων, κωδικός ATC: A10BD07

Το Metlinka συνδυάζει δύο αντιυπεργλυκαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα με συμπληρωματικούς μηχανισμούς δράσης για τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2: τη φωσφορική σιταγλιπτίνη, έναν αναστολέα της διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης 4 (DPP-4) και την υδροχλωρική μετφορμίνη, ένα μέλος της κατηγορίας των διγουανιδίων.

Σιταγλιπτίνη

Μηχανισμός δράσης

Η φωσφορική σιταγλιπτίνη είναι ένας από στόματος χορηγούμενος ενεργός, ισχυρός και υψηλά εκλεκτικός αναστολέας του ενζύμου διπεπτιδυλική πεπτιδάση 4 (DPP-4) για τη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2. Οι αναστολείς της DPP-4 είναι μια κατηγορία παραγόντων που δρουν ως ενισχυτές των ινκρετινών. Με την αναστολή του ενζύμου DPP-4, η σιταγλιπτίνη αυξάνει τα επίπεδα δύο γνωστών ενεργών ινκρετινών ορμονών, του παρόμοιου με τη γλυκαγόνη πεπτιδίου 1 (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 αίματος 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 της γλυκαγόνης από τα άλφα κύτταρα του παγκρέατος, οδηγώντας σε μειωμένη ηπατική παραγωγή της γλυκόζης. Όταν τα επίπεδα της γλυκόζης αίματος είναι χαμηλά, δεν ενισχύεται η απελευθέρωση της ινσουλίνης και δεν καταστέλλεται η έκκριση της γλυκαγόνης. Η σιταγλιπτίνη είναι ένας ισχυρός, και υψηλά εκλεκτικός αναστολέας του ενζύμου DPP-4 και δεν αναστέλλει τα στενά συναφή ένζυμα DPP-8 ή DPP-9 σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις. Η σιταγλιπτίνη διαφέρει ως προς τη χημική δομή και τη φαρμακολογική δράση από τα ανάλογα του GLP-1, την ινσουλίνη, τις σουλφονουλορίες ή μεγλιτινίδες, τα διγουανίδια, τους αγωνιστές των γάμα

υποδοχέων που ενεργοποιούνται από τους πολλαπλασιαστές των υπεροξεισωμάτων (PPAR γ), τους αναστολείς της άλφα-γλυκοσιδάσης και τα ανάλογα της αμυλίνης.

Σε μια μελέτη δύο ημερών σε υγιή άτομα, η σιταγλιπτίνη ως μονοθεραπεία αύξησε τις συγκεντρώσεις του ενεργού GLP-1, ενώ η μετφορμίνη ως μονοθεραπεία αύξησε τις συγκεντρώσεις του ενεργού και ολικού GLP-1 σε παρόμοιο βαθμό. Η συγχορήγηση της σιταγλιπτίνης και της μετφορμίνης είχε μια αθροιστική επίδραση στις συγκεντρώσεις του ενεργού GLP-1. Η σιταγλιπτίνη, αλλά όχι η μετφορμίνη, αύξησε τις συγκεντρώσεις του ενεργού GIP.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Γενικά, η σιταγλιπτίνη βελτίωσε τον γλυκαιμικό έλεγχο όταν χρησιμοποιήθηκε ως μονοθεραπεία ή σε θεραπεία συνδυασμού σε ενήλικες.

Σε κλινικές δοκιμές, η σιταγλιπτίνη ως μονοθεραπεία βελτίωσε τον γλυκαιμικό έλεγχο με σημαντικές μειώσεις στην αιμοσφαιρίνη A_{1c} (HbA_{1c}) και στη γλυκόζη νηστείας και στη μεταγευματική γλυκόζη. Μείωση της γλυκόζης νηστείας πλάσματος (FPG) παρατηρήθηκε σε 3 εβδομάδες, το πρώτο χρονικό σημείο στο οποίο μετρήθηκε η FPG. Η παρατηρηθείσα επίπτωση της υπογλυκαιμίας σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σιταγλιπτίνη ήταν παρόμοια με αυτή του εικονικού φαρμάκου. Το σωματικό βάρος δεν αυξήθηκε σε σχέση με την τιμή κατά την έναρξη με τη θεραπεία σιταγλιπτίνης. Παρατηρήθηκαν βελτιώσεις σε υποκαταστάτες δείκτες της λειτουργίας των βήτα κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων του HOMA- β (Μοντέλο Αξιολόγησης Ομοιόστασης- β), του λόγου προΐνσουλίνης προς ινσουλίνη, και των μετρήσεων της ανταποκρισιμότητας των βήτα κυττάρων κατά τη δοκιμασία ανοχής συχνού αριθμού γευμάτων.

Μελέτες σιταγλιπτίνης σε συνδυασμό με μετφορμίνη

Σε μια μελέτη διάρκειας 24 εβδομάδων, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της προσθήκης σιταγλιπτίνης 100 mg μία φορά ημερησίως σε υφιστάμενη θεραπεία με μετφορμίνη, η σιταγλιπτίνη παρείχε σημαντικές βελτιώσεις στις γλυκαιμικές παραμέτρους σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Η μεταβολή του σωματικού βάρους από την τιμή κατά την έναρξη ήταν παρόμοια για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σιταγλιπτίνη σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Σε αυτή τη μελέτη υπήρξε μια παρόμοια επίπτωση υπογλυκαιμίας που αναφέρθηκε για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σιταγλιπτίνη ή με εικονικό φάρμακο.

Σε μια 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 στις γλυκαιμικές παραμέτρους σε σύγκριση με κάθε μία από τις μονοθεραπείες. Η μείωση του σωματικού βάρους με τον συνδυασμό σιταγλιπτίνης και μετφορμίνης ήταν παρόμοια με αυτή που παρατηρήθηκε με τη μονοθεραπεία μετφορμίνης ή με το εικονικό φάρμακο. Δεν υπήρξε μεταβολή από την τιμή κατά την έναρξη για τους ασθενείς σε μονοθεραπεία με σιταγλιπτίνη. Η επίπτωση υπογλυκαιμίας ήταν παρόμοια μεταξύ των ομάδων θεραπείας.

Μελέτη σιταγλιπτίνης σε συνδυασμό με μετφορμίνη και μια σουλφονουρία

Μια μελέτη διάρκειας 24 εβδομάδων, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, σχεδιάστηκε προκειμένου να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της σιταγλιπτίνης (100 mg μία φορά ημερησίως) που προστέθηκε στη γλιμεπιρίδη (μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με μετφορμίνη). Η προσθήκη της σιταγλιπτίνης στη γλιμεπιρίδη και στη μετφορμίνη παρείχε σημαντικές βελτιώσεις στις γλυκαιμικές παραμέτρους.

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 έναν αγωνιστή PPAR γ

Μια μελέτη διάρκειας 26 εβδομάδων, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, σχεδιάστηκε προκειμένου να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της σιταγλιπτίνης (100 mg μία φορά ημερησίως) που προστέθηκε στον συνδυασμό πιογλιταζόνης και μετφορμίνης. Η προσθήκη της σιταγλιπτίνης στην πιογλιταζόνη και στη μετφορμίνη παρείχε σημαντικές βελτιώσεις στις γλυκαιμικές παραμέτρους.

Η μεταβολή του σωματικού βάρους από την τιμή κατά την έναρξη ήταν παρόμοια για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σιταγλιπτίνη σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Η επίπτωση υπογλυκαιμίας ήταν επίσης παρόμοια σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σιταγλιπτίνη ή με εικονικό φάρμακο.

Μελέτη σιταγλιπτίνης σε συνδυασμό με μετφορμίνη και ινσουλίνη

Μια μελέτη διάρκειας 24 εβδομάδων, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, σχεδιάστηκε προκειμένου να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της σιταγλιπτίνης (100 mg μία φορά ημερησίως) που προστέθηκε στην ινσουλίνη (σε σταθερή δόση για τουλάχιστον 10 εβδομάδες) με ή χωρίς μετφορμίνη (τουλάχιστον 1.500 mg). Σε ασθενείς που έλαβαν προαναμεμειγμένη ινσουλίνη, η μέση ημερήσια δόση ήταν 70,9 U/ημέρα. Σε ασθενείς που έλαβαν μη προαναμεμειγμένη (ενδιάμεσης/μακράς δράσης) ινσουλίνη, η μέση ημερήσια δόση ήταν 44,3 U/ημέρα. Τα δεδομένα από το 73 % των ασθενών που έλαβαν μετφορμίνη παρουσιάζονται στον Πίνακα 2. Η προσθήκη της σιταγλιπτίνης στην ινσουλίνη παρείχε σημαντικές βελτιώσεις στις γλυκαιμικές παραμέτρους. Δεν υπήρξε σημαντική μεταβολή από την τιμή κατά την έναρξη ως προς το σωματικό βάρος σε καμία από τις δύο ομάδες.

Πίνακας 2: Αποτελέσματα για την HbA_{1c} σε μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο θεραπείας συνδυασμού σιταγλιπτίνης και μετφορμίνης*

Μελέτη	Μέση τιμή HbA _{1c} κατά την έναρξη (%)	Μέση μεταβολή από την τιμή HbA _{1c} κατά την έναρξη (%)	Μέση μεταβολή της HbA _{1c} διορθωμένη ως προς το εικονικό φάρμακο (%) (95 % CI)
Σιταγλιπτίνη 100 mg μία φορά ημερησίως προστιθέμενη στην υφιστάμενη θεραπεία με μετφορμίνη ^ο (N=453)	8,0	-0,7 [†]	-0,7 ^{†,‡} (-0,8, -0,5)
Σιταγλιπτίνη 100 mg μία φορά ημερησίως προστιθέμενη στην υφιστάμενη θεραπεία με γλιμεπιρίδη + μετφορμίνη ^ο (N=115)	8,3	-0,6 [†]	-0,9 ^{†,‡} (-1,1, -0,7)
Σιταγλιπτίνη 100 mg μία φορά ημερησίως προστιθέμενη στην υφιστάμενη θεραπεία με πιογλιταζόνη + μετφορμίνη [†] (N=152)	8,8	-1,2 [†]	-0,7 ^{†,‡} (-1,0, -0,5)
Σιταγλιπτίνη 100 mg μία φορά ημερησίως προστιθέμενη στη θεραπεία με ινσουλίνη + μετφορμίνη ^ο (N=223)	8,7	-0,7 [§]	-0,5 ^{§,‡} (-0,7, -0,4)
Αρχική Θεραπεία (δύο φορές ημερησίως) ^ο : Σιταγλιπτίνη 50 mg + μετφορμίνη 500 mg (N=183)	8,8	-1,4 [†]	-1,6 ^{†,‡} (-1,8, -1,3)

Αρχική Θεραπεία (δύο φορές ημερησίως) [%] : Σιταγλιπτίνη 50 mg + μετφορμίνη 1.000 mg (N=178)	8,8	-1,9 [†]	-2,1 ^{†,‡} (-2,3, -1,8)
--	-----	-------------------	-------------------------------------

* Πληθυσμός Όλων των Ασθενών που Έλαβαν Θεραπεία (ανάλυση πρόθεσης για θεραπεία).

[†] Μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων σταθμισμένη ως προς την προηγούμενη κατάσταση αντιπεργλυκαϊμικής θεραπείας και ως προς την τιμή κατά την έναρξη.

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

[%] HbA_{1c} (%) την εβδομάδα 24

[¶] HbA_{1c} (%) την εβδομάδα 26

[§] Μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων σταθμισμένη ως προς τη χρήση ινσουλίνης κατά την Επίσκεψη 1 (προαναμεμειγμένη έναντι μη προαναμεμειγμένης [ενδιάμεσης ή μακράς δράσης]) και ως προς την τιμή κατά την έναρξη.

Σε μια μελέτη διάρκειας 52 εβδομάδων που συνέκρινε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της προσθήκης σιταγλιπτίνης 100 mg μία φορά ημερησίως ή της γλιπιζίδης (μια σουλφονουρία) σε ασθενείς με ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο υπό μονοθεραπεία με μετφορμίνη, η σιταγλιπτίνη ήταν παρόμοια της γλιπιζίδης ως προς τη μείωση της HbA_{1c} (-0,7 % μέση μεταβολή από την τιμή κατά την έναρξη την εβδομάδα 52, με τιμή HbA_{1c} κατά την έναρξη περίπου 7,5 % και στις δύο ομάδες). Η μέση δόση της γλιπιζίδης που χρησιμοποιήθηκε στην ομάδα σύγκρισης ήταν 10 mg ημερησίως με περίπου το 40 % των ασθενών να χρήζει δόσης γλιπιζίδης ≤ 5 mg/ημέρα καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης. Ωστόσο, περισσότεροι ασθενείς στην ομάδα της σιταγλιπτίνης διέκοψαν τη θεραπεία λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας από ό,τι στην ομάδα της γλιπιζίδης. Ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σιταγλιπτίνη παρουσίασαν σημαντική μέση μείωση από την τιμή κατά την έναρξη στο σωματικό βάρος (-1,5 kg) σε σύγκριση με μια σημαντική αύξηση σωματικού βάρους σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε γλιπιζίδη (+1,1 kg). Σε αυτή τη μελέτη, ο λόγος προΐνσουλίνης προς ινσουλίνη, ένας δείκτης της αποτελεσματικότητας της σύνθεσης και απελευθέρωσης της ινσουλίνης, βελτιώθηκε με τη σιταγλιπτίνη και επιδεινώθηκε με τη θεραπεία με γλιπιζίδη. Η επίπτωση υπογλυκαιμίας στην ομάδα της σιταγλιπτίνης (4,9 %) ήταν σημαντικά χαμηλότερη από εκείνη στην ομάδα της γλιπιζίδης (32,0 %).

Μια μελέτη διάρκειας 24 εβδομάδων, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, που περιλάμβανε 660 ασθενείς, σχεδιάστηκε προκειμένου να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της σιταγλιπτίνης (100 mg μία φορά ημερησίως) όσον αφορά στη μεταβολή της δόσης ινσουλίνης, η οποία προστέθηκε στην ινσουλίνη γλαργίνη με ή χωρίς μετφορμίνη (τουλάχιστον 1.500 mg) κατά τη διάρκεια της εντατικοποίησης της θεραπείας με ινσουλίνη. Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν μετφορμίνη, η τιμή της HbA_{1c} κατά την έναρξη ήταν 8,70 % και η δόση της ινσουλίνης κατά την έναρξη ήταν 37 IU/ημέρα. Οι ασθενείς έλαβαν οδηγίες να τιτλοποιήσουν τη δόση της ινσουλίνης γλαργίνης τους με βάση τις τιμές γλυκόζης νηστείας από μετρητές που τρυπούν το δάχτυλο. Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν μετφορμίνη, την Εβδομάδα 24, η αύξηση στην ημερήσια δόση της ινσουλίνης ήταν 19 IU/ημέρα σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σιταγλιπτίνη και 24 IU/ημέρα σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Η μείωση της HbA_{1c} σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σιταγλιπτίνη, μετφορμίνη και ινσουλίνη ήταν -1,35 % σε σύγκριση με -0,90 % σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο, μετφορμίνη και ινσουλίνη, μια διαφορά της τάξης του -0,45 % [95 % CI: -0,62, -0,29]. Η επίπτωση 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 διαφορά στην επίπτωση σοβαρής υπογλυκαιμίας.

Μετφορμίνη

Μηχανισμός δράσης

Η μετφορμίνη είναι ένα διγουανίδιο με αντιπεργλυκαϊμικές επιδράσεις, που μειώνει τόσο την αρχική όσο και τη μεταγευματική γλυκόζη πλάσματος. Δεν διεγείρει την έκκριση ινσουλίνης και συνεπώς δεν προκαλεί υπογλυκαιμία.

Η μετφορμίνη μπορεί να δράσει μέσω τριών μηχανισμών:

- μέσω μείωσης της ηπατικής παραγωγής της γλυκόζης με αναστολή της γλυκονεογένεσης και της γλυκογονόλυσης
- στους μύες, μέσω μέτριας αύξησης της ευαισθησίας στην ινσουλίνη, βελτιώνοντας την περιφερική πρόσληψη και χρησιμοποίηση της γλυκόζης
- μέσω καθυστέρησης της εντερικής απορρόφησης της γλυκόζης.

Η μετφορμίνη διεγείρει την ενδοκυττάρια σύνθεση του γλυκογόνου δρώντας επί της συνθάσης του γλυκογόνου. Η μετφορμίνη αυξάνει την ικανότητα μεταφοράς ειδικών τύπων μεμβρανικών μεταφορέων γλυκόζης (GLUT-1 και GLUT-4).

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Στον άνθρωπο, ανεξάρτητα από τη δράση της στη 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 τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης, της LDLc και των τριγλυκεριδίων.

Η προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη (UKPDS) έχει τεκμηριώσει το μακροχρόνιο όφελος του εντατικού ελέγχου της γλυκόζης αίματος στον διαβήτη τύπου 2. Η ανάλυση των αποτελεσμάτων για τους υπέρβαρους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με μετφορμίνη μετά από αποτυχία της αποκλειστικά διατροφικής προσέγγισης έδειξε:

- σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου οποιασδήποτε σχετιζόμενης με τον διαβήτη επιπλοκής στην ομάδα της μετφορμίνης (29,8 συμβάντα/1.000 ανθρωποέτη ασθενών) έναντι της δίαιτας αποκλειστικά (43,3 συμβάντα/1.000 ανθρωποέτη ασθενών) $p=0,0023$, και έναντι των συνδυασμένων ομάδων μονοθεραπείας σουλφονουρίας και ινσουλίνης (40,1 συμβάντα/1.000 ανθρωποέτη ασθενών) $p=0,0034$
- σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου οποιασδήποτε σχετιζόμενης με τον διαβήτη θνησιμότητας: μετφορμίνη 7,5 συμβάντα/1.000 ανθρωποέτη ασθενών, δίαιτα αποκλειστικά 12,7 συμβάντα/1.000 ανθρωποέτη ασθενών, $p=0,017$
- σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου συνολικής θνησιμότητας: μετφορμίνη 13,5 συμβάντα/1.000 ανθρωποέτη ασθενών έναντι της δίαιτας αποκλειστικά 20,6 συμβάντα/1.000 ανθρωποέτη ασθενών ($p=0,011$), και έναντι των συνδυασμένων ομάδων μονοθεραπείας σουλφονουρίας και ινσουλίνης 18,9 συμβάντα/1.000 ανθρωποέτη ασθενών ($p=0,021$)
- σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου εμφράγματος του μυοκαρδίου: μετφορμίνη 11 συμβάντα/1.000 ανθρωποέτη ασθενών, δίαιτα αποκλειστικά 18 συμβάντα/1.000 ανθρωποέτη ασθενών ($p=0,01$).

Η TECOS ήταν μια τυχαιοποιημένη μελέτη σε 14.671 ασθενείς στον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας με $HbA_{1c} \geq 6,5$ έως 8,0 %, με τεκμηριωμένη καρδιαγγειακή νόσο, που έλαβαν σιταγλιπτίνη (7.332) 100 mg ημερησίως (ή 50 mg ημερησίως εάν ο eGFR κατά την έναρξη ήταν ≥ 30 και < 50 ml/min/1,73 m^2) ή εικονικό φάρμακο (7.339), τα οποία προστέθηκαν στη συνήθη αγωγή με στόχο την επιτευξη των περιφερειακών προτύπων για την HbA_{1c} και τους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Ασθενείς με eGFR < 30 ml/λεπτό/1,73 m^2 δεν εντάχθηκαν στη μελέτη. Ο πληθυσμός της μελέτης περιλάμβανε 2.004 ασθενείς ≥ 75 ετών και 3.324 ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2).

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

Το πρωτεύον καρδιαγγειακό καταληκτικό σημείο ήταν ένα σύνθετο που περιλάμβανε την πρώτη εμφάνιση καρδιαγγειακού θανάτου, μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου, μη θανατηφόρου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή νοσηλεία για ασταθή στηθάγχη. Τα δευτερεύοντα καρδιαγγειακά καταληκτικά σημεία περιλάμβαναν την πρώτη εμφάνιση καρδιαγγειακού θανάτου, μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου ή μη θανατηφόρου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, την πρώτη εμφάνιση των επιμέρους συνιστωσών του πρωτεύοντος σύνθετου καταληκτικού σημείου,

τη θνησιμότητα από οποιοδήποτε αίτιο και τις εισαγωγές σε νοσοκομείο για συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια.

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

Πίνακας 3: Ποσοστά Σύνθετων Καρδιαγγειακών Εκβάσεων και Βασικών Δευτερευουσών Εκβάσεων

	Σιταγλιπτίνη 100 mg		Εικονικό φάρμακο		Αναλογία Κινδύνου (95% CI)	Τιμή p [†]
	N (%)	Ποσοστό επίπτωσης ανά 100 ανθρωποέτη ασθενών*	N (%)	Ποσοστό επίπτωσης ανά 100 ανθρωποέτη ασθενών *		
Ανάλυση στον Πληθυσμό με Πρόθεση Θεραπείας						
Αριθμός ασθενών	7,332		7,339			
Πρωτεύον Σύνθετο Καταληκτικό Σημείο (Καρδιαγγειακός θάνατος, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή νοσηλεία για ασταθή στηθάγχη)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89–1,08)	<0,001
Δευτερεύον Σύνθετο Καταληκτικό Σημείο (Καρδιαγγειακός θάνατος, 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
Δευτερεύουσα Έκβαση						
Καρδιαγγειακός θάνατος	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 θανατηφόρα)	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 θανατηφόρα)	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

* Το ποσοστό επίπτωσης ανά 100 ανθρωποέτη ασθενών υπολογίζεται ως $100 \times$ (συνολικός αριθμός ασθενών με ≥ 1 συμβάν κατά τη διάρκεια της επιλέξιμης περιόδου έκθεσης ανά συνολικό αριθμό ανθρωποετών ασθενών της παρακολούθησης).

[†] Με βάση ένα μοντέλο Cox στρωματοποιημένο ανά περιοχή. Για τα σύνθετα καταληκτικά σημεία, οι τιμές p αντιστοιχούν σε μια δοκιμασία μη κατωτερότητας που έχει στόχο να δείξει ότι η αναλογία κινδύνου είναι μικρότερη από 1,3. Για όλα τα άλλα καταληκτικά σημεία, οι τιμές p αντιστοιχούν σε μια δοκιμασία των διαφορών στις αναλογίες κινδύνου.

[‡] Η ανάλυση της νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια σταθμίστηκε 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 τα δισκία του συνδυασμού σιταγλιπτίνης και μετφορμίνης 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 της σιταγλιπτίνης σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 10 έως 17 ετών με διαβήτη τύπου 2 και ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο της μετφορμίνης με ή

χωρίς ινσουλίνη αξιολογήθηκε σε δύο μελέτες σε διάστημα 54 εβδομάδων. Η προσθήκη της 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 HbA1c αποδείχθηκε για τις σιταγλιπτίνη + μετφορμίνη/σιταγλιπτίνη + μετφορμίνη XR έναντι της μετφορμίνης την Εβδομάδα 20 στη συγκεντρωτική ανάλυση αυτών των δύο μελετών, τα αποτελέσματα από τις μεμονωμένες μελέτες ήταν ανακόλουθα. Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκε μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα για τις σιταγλιπτίνη + μετφορμίνη/σιταγλιπτίνη + μετφορμίνη XR σε σύγκριση με τη μετφορμίνη την Εβδομάδα 54. Επομένως, το Metlinka δεν θα 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

Δισκία του συνδυασμού σιταγλιπτίνης και μετφορμίνης

Μια μελέτη βιοϊσοδυναμίας σε υγιή άτομα έδειξε ότι τα δισκία του συνδυασμού σιταγλιπτίνης και μετφορμίνης είναι βιοϊσοδύναμα με τη συγχορήγηση της φωσφορικής σιταγλιπτίνης και της υδροχλωρικής μετφορμίνης ως μεμονωμένα δισκία.

Οι ακόλουθες πληροφορίες αντικατοπτρίζουν τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες των μεμονωμένων δραστικών ουσιών των δισκίων του συνδυασμού σιταγλιπτίνης και μετφορμίνης.

Σιταγλιπτίνη

Απορρόφηση

Μετά την από στόματος χορήγηση μιας δόσης 100 mg σε υγιή άτομα, η σιταγλιπτίνη απορροφήθηκε ταχέως, με τις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (διάμεσος T_{max}) να εμφανίζονται 1 έως 4 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης. Η μέση AUC της σιταγλιπτίνης στο πλάσμα ήταν 8,52 $\mu\text{M}\cdot\text{hr}$, και η C_{max} ήταν 950 nM. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της σιταγλιπτίνης είναι περίπου 87 %. Δεδομένου ότι η συγχορήγηση γεύματος υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά με σιταγλιπτίνη δεν είχε επίδραση στη φαρμακοκινητική, η σιταγλιπτίνη μπορεί να χορηγείται με ή χωρίς τροφή.

Η AUC της σιταγλιπτίνης στο πλάσμα αυξήθηκε κατά δόσοεξαρτώμενο τρόπο. Η εξάρτηση από τη δόση δεν τεκμηριώθηκε για τη C_{max} και τη C_{24hr} (η C_{max} αυξήθηκε κατά τρόπο μεγαλύτερο από τον δόσοεξαρτώμενο και η C_{24hr} αυξήθηκε κατά τρόπο μικρότερο από τον δόσοεξαρτώμενο).

Κατανομή

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

Βιομετασχηματισμός

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

Μετά από δόση [^{14}C]σιταγλιπτίνης από στόματος, περίπου το 16 % της ραδιενέργειας απεκκρίθηκε ως μεταβολίτες της σιταγλιπτίνης. Έξι μεταβολίτες εντοπίστηκαν σε επίπεδα ίχνους και δεν αναμένεται να συνεισφέρουν στην ανασταλτική δράση της σιταγλιπτίνης επί της DPP-4 στο πλάσμα. *In vitro* μελέτες έδειξαν ότι το κύριο ένζυμο που είναι υπεύθυνο για τον περιορισμένο μεταβολισμό της σιταγλιπτίνης ήταν το CYP3A4, με συμβολή από το CYP2C8.

In vitro δεδομένα έδειξαν ότι η σιταγλιπτίνη δεν είναι αναστολέας των CYP ισοενζύμων CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 ή 2B6, και δεν είναι επαγωγέας του CYP3A4 και του CYP1A2.

Αποβολή

Μετά από χορήγηση δόσης [¹⁴C]σιταγλιπτίνης από στόματος σε υγιή άτομα, περίπου το 100 % της χορηγούμενης ραδιενέργειας αποβλήθηκε στα κόπρανα (13 %) ή στα ούρα (87 %) εντός μίας εβδομάδας από τη χορήγηση. Ο φαινόμενος τελικός χρόνος ημίσειας ζωής t_{1/2} μετά από δόση σιταγλιπτίνης 100 mg από στόματος ήταν περίπου 12,4 ώρες. Η σιταγλιπτίνη συσσωρεύεται μόνο ελάχιστα με πολλαπλές δόσεις. Η νεφρική κάθαρση ήταν περίπου 350 ml/min.

Η αποβολή της σιταγλιπτίνης λαμβάνει χώρα κυρίως μέσω νεφρικής απέκκρισης και περιλαμβάνει ενεργή σωληναριακή έκκριση. Η σιταγλιπτίνη αποτελεί υπόστρωμα για τον μεταφορέα οργανικών ανιόντων-3 στον άνθρωπο (hOAT-3), ο οποίος ενδέχεται να εμπλέκεται στη νεφρική αποβολή της σιταγλιπτίνης. Η κλινική συσχέτιση του hOAT-3 στη μεταφορά της σιταγλιπτίνης δεν έχει τεκμηριωθεί. Η σιταγλιπτίνη αποτελεί επίσης υπόστρωμα της p-γλυκοπρωτεΐνης, η οποία επίσης ενδέχεται να εμπλέκεται διαμεσολαβώντας στη νεφρική απέκκριση της σιταγλιπτίνης. Ωστόσο, η κυκλοσπορίνη, ένας αναστολέας της p-γλυκοπρωτεΐνης, δεν μείωσε τη νεφρική κάθαρση της σιταγλιπτίνης. Η σιταγλιπτίνη δεν αποτελεί υπόστρωμα των μεταφορέων OCT2 ή OAT1 ή PEPT1/2. *In vitro*, η σιταγλιπτίνη δεν ανέστειλε τον OAT3 (IC₅₀=160 μM) ή τη διαμεσολαβούμενη από την p-γλυκοπρωτεΐνη (έως 250 μM) μεταφορά σε θεραπευτικά σημαντικές συγκεντρώσεις στο πλάσμα. Σε μια κλινική μελέτη, η σιταγλιπτίνη είχε μικρή επίδραση στις συγκεντρώσεις διγοξίνης στο πλάσμα, δεικνύοντας ότι η σιταγλιπτίνη ενδέχεται να είναι ήπιος αναστολέας της p-γλυκοπρωτεΐνης.

Χαρακτηριστικά σε ασθενείς

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

Νεφρική δυσλειτουργία

Διεξήχθη μια ανοιχτού σχεδιασμού μελέτη εφάπαξ δόσης προκειμένου να αξιολογηθεί η φαρμακοκινητική μιας μειωμένης δόσης σιταγλιπτίνης (50 mg) σε ασθενείς με χρόνια νεφρική δυσλειτουργία διαφόρων βαθμών σε σύγκριση με φυσιολογικά, υγιή άτομα ελέγχου. Η μελέτη περιλάμβανε ασθενείς με ήπια, μετρίου βαθμού και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, καθώς και ασθενείς με ESRD υπό αιμοδιύλιση. Επιπροσθέτως, οι επιδράσεις της νεφρικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της σιταγλιπτίνης σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και ήπια, μετρίου βαθμού ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (συμπεριλαμβανομένης της ESRD) αξιολογήθηκαν χρησιμοποιώντας πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση.

Σε σύγκριση με φυσιολογικά, υγιή άτομα ελέγχου, η AUC της σιταγλιπτίνης στο πλάσμα αυξήθηκε κατά περίπου 1,2 φορές και 1,6 φορές σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (GFR ≥ 60 έως < 90 ml/min) και σε ασθενείς με μετρίου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία (GFR ≥ 45 έως < 60 ml/min), αντιστοίχως. Επειδή αυξήσεις αυτού του μεγέθους δεν είναι κλινικά σημαντικές, η ρύθμιση της δόσης σε αυτούς τους ασθενείς δεν είναι απαραίτητη.

Η AUC της σιταγλιπτίνης στο πλάσμα αυξήθηκε κατά περίπου 2 φορές σε ασθενείς με μετρίου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία (GFR ≥ 30 έως < 45 ml/min) και κατά περίπου 4 φορές σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (GFR < 30 ml/min), συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με ESRD υπό αιμοδιύλιση. Η σιταγλιπτίνη απομακρύνθηκε μετρίως με αιμοδιύλιση (13,5 % σε μια συνεδρία αιμοδιύλισης 3 έως 4 ωρών με έναρξη 4 ώρες μετά τη δόση).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης της σιταγλιπτίνης σε ασθενείς με ήπια ή μετρίου βαθμού ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία κατά Child-Pugh ≤ 9). Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία κατά Child-Pugh > 9). Ωστόσο, επειδή η σιταγλιπτίνη αποβάλλεται κυρίως από τους νεφρούς, η σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία δεν αναμένεται να επηρεάσει τη φαρμακοκινητική της σιταγλιπτίνης.

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης με βάση την ηλικία. Η ηλικία δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της σιταγλιπτίνης, με βάση μια πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση

δεδομένων Φάσης I και Φάσης II. Τα ηλικιωμένα άτομα (65 έως 80 ετών) είχαν περίπου 19 % υψηλότερες συγκεντρώσεις σιταγλιπτίνης στο πλάσμα σε σύγκριση με τα νεαρότερα άτομα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική της σιταγλιπτίνης (εφάπαξ δόση 50 mg, 100 mg ή 200 mg) διερευνήθηκε 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 ενήλικους ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 για μια δόση 100 mg. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες με σιταγλιπτίνη σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας < 10 ετών.

Άλλα χαρακτηριστικά ασθενών

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης με βάση το φύλο, τη φυλή, ή τον δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ). Αυτά τα χαρακτηριστικά δεν έχουν κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της σιταγλιπτίνης, με βάση μια σύνθετη ανάλυση φαρμακοκινητικών δεδομένων Φάσης I και μια πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση δεδομένων Φάσης I και Φάσης II.

Μετορμίνη

Απορρόφηση

Μετά από χορήγηση μιας δόσης μετορμίνης από στόματος, ο T_{max} επιτεύχθηκε σε 2,5 ώρες. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα ενός δισκίου μετορμίνης 500 mg είναι περίπου 50-60 % σε υγιή άτομα. Μετά από μια από στόματος δόση, το μη απορροφηθέν κλάσμα που ανακτήθηκε στα κόπρανα ήταν 20-30 %.

Μετά την από στόματος χορήγηση, η απορρόφηση της μετορμίνης υφίσταται κορεσμό και είναι ατελής. Θεωρείται ότι η φαρμακοκινητική της απορρόφησης της μετορμίνης δεν είναι γραμμική. Στις συνήθεις δόσεις μετορμίνης και στα συνήθη δοσολογικά σχήματα, συγκεντρώσεις στο πλάσμα σε σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνονται εντός 24-48 ωρών και είναι γενικά μικρότερες από 1 μg/ml. Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, τα μέγιστα επίπεδα της μετορμίνης στο πλάσμα (C_{max}) δεν υπερέβησαν τα 5 μg/ml, ακόμη και στις μέγιστες δόσεις.

Η τροφή μειώνει την έκταση και καθυστερεί ελαφρώς την απορρόφηση της μετορμίνης. Μετά τη χορήγηση μιας δόσης των 850 mg, παρατηρήθηκε κατά 40 % χαμηλότερη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα, μείωση κατά 25 % της AUC και παράταση κατά 35 λεπτών του χρόνου μέχρι τη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα. Η κλινική συσχέτιση αυτής της μείωσης δεν είναι γνωστή.

Κατανομή

Η δέσμευση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι αμελητέα. Η μετορμίνη διαμερίζεται μέσα στα ερυθροκύτταρα. Η μέγιστη τιμή στο αίμα είναι χαμηλότερη από τη μέγιστη τιμή στο πλάσμα και εμφανίζεται περίπου στον ίδιο χρόνο. Τα ερυθρά αιμοσφαίρια πολύ πιθανόν να αποτελούν έναν δευτερεύοντα χώρο κατανομής. Ο μέσος V_d κυμαίνεται μεταξύ 63-276 L.

Βιομετασχηματισμός

Η μετορμίνη απεκκρίνεται αμετάβλητη στα ούρα. Δεν έχουν εντοπιστεί μεταβολίτες στον άνθρωπο.

Αποβολή

Η νεφρική κάθαρση της μετορμίνης είναι > 400 ml/min, δεικνύοντας ότι η μετορμίνη αποβάλλεται μέσω σπειραματικής διήθησης και σωληναριακής έκκρισης. Μετά τη χορήγηση μιας δόσης από στόματος, ο φαινόμενος τελικός χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής είναι περίπου 6,5 ώρες. Όταν η νεφρική λειτουργία είναι μειωμένη, η νεφρική κάθαρση μειώνεται ανάλογα με αυτήν της κρεατινίνης και έτσι ο χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής παρατείνεται, οδηγώντας σε αυξημένα επίπεδα μετορμίνης στο πλάσμα.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε ζώα με το Metlinka.

Σε μελέτες διάρκειας 16 εβδομάδων στις οποίες σκύλοι έλαβαν είτε μονοθεραπεία με μετοφορμίνη ή θεραπεία με έναν συνδυασμό μετοφορμίνης και σιταγλιπτίνης, δεν παρατηρήθηκε επιπρόσθετη τοξικότητα από τον συνδυασμό. Το επίπεδο των μη παρατηρούμενων επιδράσεων (NOEL) σε αυτές τις μελέτες παρατηρήθηκε σε εκθέσεις στη σιταγλιπτίνη περίπου κατά 6 φορές υψηλότερες από την έκθεση του ανθρώπου και στη μετοφορμίνη περίπου κατά 2,5 φορές υψηλότερες από την έκθεση του ανθρώπου.

Τα ακόλουθα δεδομένα αποτελούν ευρήματα μελετών που διεξήχθησαν με σιταγλιπτίνη ή μετοφορμίνη μεμονωμένα.

Σιταγλιπτίνη

Παρατηρήθηκε νεφρική και ηπατική τοξικότητα σε τρωκτικά, σε τιμές συστηματικής έκθεσης κατά 58 φορές υψηλότερες από το επίπεδο έκθεσης του ανθρώπου, ενώ το επίπεδο των μη παρατηρούμενων επιδράσεων βρέθηκε σε τιμές κατά 19 φορές υψηλότερες από το επίπεδο έκθεσης του ανθρώπου. Παρατηρήθηκαν ανωμαλίες των κοπτήρων σε αρουραίους σε επίπεδα έκθεσης κατά 67 φορές υψηλότερα από το επίπεδο κλινικής έκθεσης. Το επίπεδο των μη παρατηρούμενων επιδράσεων για αυτό το εύρημα ήταν κατά 58 φορές υψηλότερο, με βάση τη μελέτη 14 εβδομάδων σε αρουραίους. Η σημασία αυτών των ευρημάτων για τον άνθρωπο είναι άγνωστη. Παροδικά σημεία της φυσικής κατάστασης σχετιζόμενα με τη θεραπεία, μερικά από τα οποία υποδηλώνουν νευρική τοξικότητα, όπως αναπνοή με ανοικτό στόμα, σιελόρροια, λευκή αφρώδης έμεση, αταξία, τρόμος, μειωμένη δραστηριότητα και/ή κυρτή στάση σώματος παρατηρήθηκαν σε σκύλους σε επίπεδα έκθεσης περίπου κατά 23 φορές υψηλότερα από το επίπεδο κλινικής έκθεσης. Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκε επίσης ιστολογικά πολύ ελαφρά έως ελαφρά εκφύλιση των σκελετικών μυών σε δόσεις που οδήγησαν σε επίπεδα συστηματικής έκθεσης κατά 23 φορές υψηλότερα από το επίπεδο έκθεσης του ανθρώπου. Το επίπεδο των μη παρατηρούμενων επιδράσεων για αυτά τα ευρήματα βρέθηκε σε έκθεση κατά 6 φορές υψηλότερη από το επίπεδο κλινικής έκθεσης.

Δεν έχει αποδειχθεί ότι η σιταγλιπτίνη είναι γονοτοξική σε προκλινικές μελέτες. Η σιταγλιπτίνη δεν ήταν καρκινογόνος σε ποντικούς. Σε αρουραίους, υπήρξε αυξημένη επίπτωση ηπατικών αδενωμάτων και καρκινωμάτων σε επίπεδα συστηματικής έκθεσης κατά 58 φορές υψηλότερα από το επίπεδο έκθεσης του ανθρώπου. Καθώς έχει δείχθει ότι η ηπατοτοξικότητα συνδέεται με επαγωγή της ηπατικής νεοπλασίας σε αρουραίους, αυτή η αυξημένη επίπτωση ηπατικών όγκων σε αρουραίους ήταν πιθανώς δευτεροπαθής της χρόνιας ηπατικής τοξικότητας σε αυτή την υψηλή δόση. Λόγω του υψηλού ορίου ασφάλειας (19 φορές σε αυτό το επίπεδο των μη παρατηρούμενων επιδράσεων), αυτές οι νεοπλασματικές μεταβολές δεν θεωρείται ότι σχετίζονται με αντίστοιχη κατάσταση στον άνθρωπο.

Δεν παρατηρήθηκαν σχετιζόμενες με τη θεραπεία επιδράσεις στη γονιμότητα αρσενικών και θηλυκών αρουραίων που έλαβαν σιταγλιπτίνη πριν και κατά τη διάρκεια του ζευγαρώματος.

Σε μια μελέτη προ-/μεταγεννητικής ανάπτυξης που πραγματοποιήθηκε σε αρουραίους, η σιταγλιπτίνη δεν επέδειξε ανεπιθύμητες ενέργειες.

Μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας έδειξαν μια ελαφρώς αυξημένη, σχετιζόμενη με τη θεραπεία, επίπτωση δυσπλασιών των πλευρών του εμβρύου (απόντα, υποπλαστικά και κυματοειδή πλευρά) σε απόγονους αρουραίων σε επίπεδα συστηματικής έκθεσης περισσότερο από 29 φορές υψηλότερα από τα επίπεδα έκθεσης του ανθρώπου. Τοξικότητα στη μητέρα παρατηρήθηκε σε κουνέλια σε επίπεδα περισσότερο από 29 φορές υψηλότερα από τα επίπεδα έκθεσης του ανθρώπου. Λόγω των υψηλών ορίων ασφάλειας, αυτά τα ευρήματα δεν υποδηλώνουν σημαντικό κίνδυνο για την αναπαραγωγική ικανότητα του ανθρώπου. Η σιταγλιπτίνη εκκρίνεται σε σημαντικές ποσότητες στο γάλα θηλαζόντων αρουραίων (αναλογία γάλακτος/πλάσματος: 4:1).

Μετοφορμίνη

Τα προκλινικά δεδομένα για τη μετοφορμίνη 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:

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική
Ποβιδόνη
Νάτριο λαουρυλοθειϊκό
Νάτριο στεατυλοφουμαρικό

Επικάλυψη λεπτού υμενίου:

Πολυβινυλαλκοόλη (E1203)
Πολυαιθυλενογλυκόλη (E1521)
Τάλκης (E553b)
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)
Σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Το Metlinka διατίθεται σε συσκευασίες των 14, 28, 56, 196 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων, σε λευκές κυψέλες από PVC/PVDC/Αλουμίνιο.
Οι κυψέλες στη συνέχεια συσκευάζονται σε χάρτινα κουτιά.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

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

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Swyssi AG
14 Lyoner Strasse
60528 Frankfurt am Main
Γερμανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

05/2024