

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Jimandin, 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Jimandin, 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Jimandin, 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks Jimandin 25 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab sitagliptiinfosfaatmonohüdraati, mis vastab 25 mg sitagliptiinile.

Üks Jimandin 50 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab sitagliptiinfosfaatmonohüdraati, mis vastab 50 mg sitagliptiinile.

Üks Jimandin 100 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab sitagliptiinfosfaatmonohüdraati, mis vastab 100 mg sitagliptiinile.

INN. *Sitagliptinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

25 mg tablett: kollased, ümmargused, kaksikkumerad tabletid, läbimõõduga ligikaudu 6 mm.

50 mg tablett: kahvatupunased, ümmargused, kaksikkumerad tabletid, läbimõõduga ligikaudu 8 mm.

100 mg tablett: helepruunid, ümmargused, kaksikkumerad tabletid, läbimõõduga ligikaudu 10,3 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Parema glükeemilise kontrolli saavutamiseks 2. tüüpi diabeediga täiskasvanutel:

monoteraapiana

- patsientidel, kellel ainult dieedi ja füüsilise koormusega ei ole saavutatud piisavat glükeemilist kontrolli ja metformiin ei sobi vastunäidustuste või talumatuse tõttu.

suukaudse kaksikravina kombinatsioonis:

- metformiiniga, kui dieedi ja füüsilise koormuse ning ainult metformiiniga ei ole saavutatud piisavat glükeemilist kontrolli.
- sulfonüüluureaga, kui dieedi ja füüsilise koormuse ning ainult sulfonüüluurea maksimaalse talutava annusega ei ole saavutatud piisavat glükeemilist kontrolli ning kui metformiin ei sobi vastunäidustuste või talumatuse tõttu.
- peroksisomaalse proliferaator-aktiveeritud retseptor gamma (PPAR γ) agonistiga (s.o tiasolidiindioon), kui PPAR γ agonist on sobiv ravim ning dieedi ja füüsilise koormuse ning ainult PPAR γ agonistiga ei ole saavutatud piisavat glükeemilist kontrolli.

suukaudse kolmikravina kombinatsioonis

- sulfonüüluurea ja metformiiniga, kui dieedi ja füüsilise koormuse ning nende kahe ravimiga ei ole saavutatud piisavat glükeemilist kontrolli.
- PPAR γ agonisti ja metformiiniga, kui PPAR γ agonist on sobiv ravim ning dieedi ja füüsilise koormuse ning nende kahe ravimiga ei ole saavutatud piisavat glükeemilist kontrolli.

Sitagliptiin on näidustatud ka täiendava ravina lisaks insuliinile (koos metformiiniga või ilma), kui dieedi ja füüsilise koormuse ning insuliini stabiilsete annustega ei ole saavutatud piisavat glükeemilist kontrolli.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Annus on 100 mg sitagliptiini üks kord ööpäevas. Kasutamisel kombinatsioonis metformiini ja/või PPAR γ agonistiga ei muudeta metformiini ega PPAR γ agonisti annust ja Jimandin'i manustatakse samaaegselt.

Kui Jimandin'i kasutatakse kombinatsioonis sulfonüüluurea või insuliiniga, võib kaaluda väiksemat sulfonüüluurea või insuliini annust, et vähendada sulfonüüluurea poolt indutseeritud hüpopglükeemia riski (vt lõik 4.4).

Kui Jimandin'i annus ununeb manustamata, tuleb see manustada niipea, kui patsiendile meenub. Samal päeval ei tohi võtta kahekordset annust.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Kui kaalutakse sitagliptiini kasutamist kombinatsioonis teise diabeedivastase ravimiga, peab kontrollima selle kasutamistingimusi neerukahjustusega patsientidel.

Kerge neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens ≥ 50 ml/min) ei ole vaja annust muuta.

Mõõduka neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens ≥ 30 kuni < 50 ml/min) on Jimandin'i annus 50 mg üks kord ööpäevas.

Raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) või lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel, kes vajavad hemodialüüsi või peritoneaaldialüüsi, on Jimandin'i annus 25 mg üks kord ööpäevas. Ravi võib manustada sõltumata dialüüsi ajastusest.

Kuna annuse muutmine sõltub neerufunktsioonist, on soovitatav enne Jimandin'i manustamist hinnata neerufunktsiooni ja jälgida seda pärast ravimi võtmist perioodiliselt.

Maksakahjustus

Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust muuta. Raske maksakahjustusega patsientidel ei ole Jimandin'i kasutamist uuritud ja tuleb olla hoolikas (vt lõik 5.2).

Siiski, kuna sitagliptiin eritub peamiselt neerude kaudu, ei eeldata, et raske maksakahjustus mõjutab sitagliptiini farmakokineetikat.

Eakad

Vanusest sõltuvalt ei ole vaja annust muuta.

Lapsed

Sitagliptiini ohutus ja efektiivsus alla 18-aastastel lastel ja noorukitel ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Jimandin'i võib manustada koos toiduga või ilma.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete (vt lõiku 4.4 ja 4.8) suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Üldine

Jimandin'i ei tohi kasutada 1. tüüpi diabeediga patsientidel või diabeetilise ketoatsidoosi raviks.

Äge pankreatiit

DPP-4 inhibiitorite kasutamist on seostatud ägeda pankreatiidi tekkeriskiga. Patsiente tuleb teavitada ägedale pankreatiidile iseloomulikust sümptomist, milleks on püsiv, tugev kõhuvalu. Pankreatiidi taandumist on täheldatud pärast sitagliptiini ärajätmist (toetava raviga või ilma), kuid väga harvadel juhtudel on kirjeldatud nekrotiseerivat või hemorraagilist pankreatiiti ja/või surma. Pankreatiidi kahtluse korral tuleb lõpetada Jimandin'i ja teiste seda potentsiaalselt põhjustada võivate ravimpreparaatide kasutamine; ägeda pankreatiidi kinnitatud diagnoosi korral ei tohi Jimandin'i kasutamist jätkata.

Pankreatiiti põdenud patsientide korral tuleb olla ettevaatlik.

Hü poglükeemia kombinatsioonis teiste hüperglükeemia vastaste ravimitega

Kliinilistes uuringutes, mille käigus sitagliptiini kasutati monoteerapiana ja osana kombinatsioonravist ravimitega, mis teadaolevalt ei põhjusta hü poglükeemiat (st metformiin ja/või PPAR γ agonist), oli sitagliptiini puhul kirjeldatud hü poglükeemia esinemissagedus sarnane esinemissagedusega platseebot saanud patsientidel.

Sitagliptiini kasutamisel koos insuliini või sulfonüüluureaga on täheldatud hü poglükeemia esinemist. Seetõttu võib kaaluda väiksemat sulfonüüluurea või insuliini annust, et vähendada sulfonüüluurea poolt indutseeritud hü poglükeemia riski (vt lõik 4.2).

Neerukahjustus

Sitagliptiin eritub neerude kaudu. Et saavutada sitagliptiini puhul sarnaseid plasmakontsentratsioone kui normaalse neerufunktsiooniga patsientidel, soovitatakse mõõduka ja raske neerukahjustusega patsientidel, sh lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel, kes vajavad hemodialüüsi või peritoneaaldialüüsi, kasutada väiksemaid annuseid (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Kui kaalutakse sitagliptiini kasutamist kombinatsioonis teise diabeedivastase ravimiga, peab kontrollima selle kasutamistingimusi neerukahjustusega patsientidel.

Ülitundlikkusreaktsioonid

Turuletulekujärgselt on teatatud ülitundlikkusreaktsioonidest sitagliptiiniga ravitud patsientidel. Sealhulgas on teatatud anafülaksia, angioödeemi ja eksfoliativsete nahakahjustuste, sealhulgas Stevensi-Johnsoni sündroomi esinemisest. Need reaktsioonid ilmned 3 kuu jooksul pärast ravi algust, mõnel juhul ka pärast esimest annust. Kui kahtlustatakse ülitundlikkusreaktsiooni, tuleb ravi Jimandin'iga katkestada. Tuleb hinnata teisi võimalikke reaktsiooni põhjusi ja alustada diabeedi ravi teiste ravimitega.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimite toime sitagliptiinile

Allpool kirjeldatud kliinilised andmed lubavad arvata, et sitagliptiinil ei ole kliiniliselt olulisi koostoimeid samaaegselt kasutatavate ravimitega.

In vitro uuringud on näidanud, et sitagliptiini piiratud metabolismi eest vastutav põhiline ensüüm on CYP3A4, mida toetab CYP2C8. Normaalse neerufunktsiooniga patsientidel on metabolismil (sh CYP3A4 kaudu toimival) vaid vähene roll sitagliptiini kliirensis. Metabolismil võib olla märkimisväärselt suurem roll sitagliptiini eliminatsioonis raske neerukahjustuse või lõppstaadiumis neeruhaiguse korral. Sellel põhjusel on võimalik, et tugevad CYP3A4 inhibiitorid (nt ketokonasool, itrakonasool, ritonaviir, klaritromütsiin) võivad raske neerukahjustuse või lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel muuta sitagliptiini farmakokineetikat. Tugevatoimeliste CYP3A4 inhibiitorite toimet neerukahjustuse korral ei ole kliinilises uuringus hinnatud.

In vitro transpordi uuringud näitasid, et sitagliptiin on p-glükoproteiini ja orgaanilise anioon-transportüsteemi-3 (*organic anionic transporter*, OAT3) substraat. OAT3 poolt vahendatud sitagliptiini transporti inhibeeris *in vitro* probenetsiid, kuigi kliiniliselt oluliste koostoimete ohtu peetakse väikeseks. OAT3 inhibiitorite samaaegset manustamist ei ole *in vivo* hinnatud.

Metformiin: Kaks korda päevas 1000 mg metformiini korduval manustamisel koos 50 mg sitagliptiiniga ei muutnud oluliselt sitagliptiini farmakokineetikat 2. tüüpi diabeediga patsientidel.

Tsüklosporiin: Viidi läbi uuring, et hinnata tugeva p-glükoproteiini inhibiitori tsüklosporiini toimet sitagliptiini farmakokineetikale. Sitagliptiini ühekordse 100 mg suukaudse annuse manustamisel koos tsüklosporiini ühekordse 600 mg suukaudse annusega suurenesid sitagliptiini AUC ja C_{max} vastavalt umbes 29% ja 68%. Neid sitagliptiini farmakokineetika muutusi ei loetud kliiniliselt olulisteks. Sitagliptiini renaalne kliirens märkimisväärselt ei muutunud. Seetõttu ei ole oodata märkimisväärsed koostoimed teiste p-glükoproteiini inhibiitoritega.

Sitagliptiini toime teistele ravimitele

Digoksiin: Sitagliptiinil oli vähene toime digoksiini plasmakontsentratsioonile. Pärast 0,25 mg digoksiini manustamist koos 100 mg sitagliptiiniga ööpäevas 10 päeva vältel suurenes digoksiini plasma AUC keskmiselt 11% ja plasma C_{max} keskmiselt 18%. Digoksiini annuse kohandamist ei soovitata. Kuid sitagliptiini ja digoksiini samaaegsel manustamisel tuleb neid näitajaid jälgida patsientidel, kellel on risk digoksiinimürgistuse tekkeks.

In vitro andmed näitavad, et sitagliptiin ei inhibeeri ega indutseeri CYP450 isoensüüme. Kliinilistes uuringutes ei muutnud sitagliptiin märkimisväärselt metformiini, gliburiidi, simvastatiini, rosiglitasoni, varfariini ega suukaudsete kontratseptiivide farmakokineetikat, mis tõestab *in vivo* vähest tõenäosust koostoimete tekkeks CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 ja orgaanilise katioon-transportüsteemi (OCT) substraatidega. Sitagliptiin võib olla *in vivo* p-glükoproteiini nõrk inhibiitor.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Sitagliptiini kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele suurte annuste kasutamisel (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. Inimestelt saadud andmete puudumise tõttu ei tohi Jimandin'i raseduse ajal kasutada.

Imetamine

Ei ole teada, kas sitagliptiin eritub inimese rinnapiima. Loomkatsetes täheldati sitagliptiini eritumist rinnapiima. Jimandin'i ei tohi imetamise ajal kasutada.

Fertiilsus

Loomkatsete andmed ei ole näidanud sitagliptiini kahjulikku toimet isaste ja emaste fertiilsusele. Andmed inimeste kohta puuduvad.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Jimandin ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Sellele vaatamata tuleb autot juhtides või masinaid käsitsedes arvestada, et võib esineda pearinglust ja somnolentsust.

Lisaks peab patsiente hoiatama hüpoglükeemia tekke riski eest, kui Jimandin'i kasutatakse kombinatsioonis sulfonüüluurea või insuliiniga.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Teatud on rasketest kõrvaltoimetest, sh pankreatiit ja ülitundlikkusreaktsioonid. Hüpoglükeemia on esinenud kombineeritud ravi puhul sulfonüüluureaga (4,7%...13,8%) ja insuliiniga (9,6%) (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelina

Kõrvaltoimed on toodud allpool (tabel 1) organsüsteemi ja esinemissageduse alusel.

Esinemissagedused on defineeritud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1. Sitagliptiini monoteraapia platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt identifitseeritud kõrvaltoimete sagedus

Kõrvaltoime	Kõrvaltoime esinemissagedus
Immuunsüsteemi häired	
ülitundlikkusreaktsioonid, sh anafülaktilised reaktsioonid ^{*,†}	Esinemissagedus teadmata
Ainevahetus- ja toitumishäired	
hüpoglükeemia [†]	Sage
Närvisüsteemi häired	
peavalu	Sage
pearinglus	Aeg-ajalt
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
interstitsiaalne kopsuhaigus [*]	Esinemissagedus teadmata
Seedetrakti häired	
kõhukinnisus	Aeg-ajalt
oksendamine [*]	Esinemissagedus teadmata
äge pankreatiit ^{*,†,‡}	Esinemissagedus teadmata
surmaga lõppev ja mitte surmaga lõppev hemorraagiline ja nekrootiline pankreatiit ^{*,†}	Esinemissagedus teadmata
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
kihelus [*]	Aeg-ajalt
angioödeem ^{*,†}	Esinemissagedus teadmata
lööve ^{*,†}	Esinemissagedus teadmata
urtikaaria ^{*,†}	Esinemissagedus teadmata
kutaanne vaskuliit ^{*,†}	Esinemissagedus teadmata
eksfoliatiiivsed nahareaktsioonid, sh Stevensi-Johnsoni sündroom ^{*,†}	Esinemissagedus teadmata

bulloosne pemfigoid*	Esinemissagedus teadmata
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	
artralgia*	Esinemissagedus teadmata
müalgia*	Esinemissagedus teadmata
seljavalu*	Esinemissagedus teadmata
artropaatia*	Esinemissagedus teadmata
Neerude ja kuseteede häired	
neerufunktsiooni häire*	Esinemissagedus teadmata
äge neerupuudulikkus*	Esinemissagedus teadmata

* Kõrvaltoimeid täheldati turuletulekujärgse jälgimise käigus.

† Vt lõik 4.4.

‡ Vt allpool *Kardiovaskulaarse ohutuse uuring TECOS*.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Lisaks ülal kirjeldatud ravimiga seotud kõrvaltoimetele olid sõltumata põhjuslikust seosest ravimiga teatatud kõrvaltoimeteks, mida esines vähemalt 5% ja sagedamini sitagliptiiniga ravitud patsientidel, ülemiste hingamisteede infektsioon ja nasofarüngiit.

Lisaks olid sõltumata põhjuslikust seosest ravimiga teatatud kõrvaltoimeteks, mida esines sagedamini sitagliptiiniga ravitud patsientidel (ei saavutanud 5% taset, kuid esinesid sitagliptiiniga > 0,5% suurema sagedusega kui kontrollgrupis), osteoartriit ja valu jäseses.

Mõningaid kõrvaltoimeid täheldati sagedamini uuringutes, kus sitagliptiini kasutati kombinatsioonis teiste diabeediravimitega kui sitagliptiini monoteraapiaga uuringutes. Nendeks kõrvaltoimeteks olid hüpoglükeemia (esinemissagedus väga sage koos sulfonüüluurea ja metformiini kombinatsiooniga), gripp (sage koos insuliiniga (koos metformiiniga või ilma)), iiveldus ja oksendamine (sage koos metformiiniga), kõhupuhitus (sage koos metformiini või pioglitasoniga), kõhukinnisus (sage koos sulfonüüluurea ja metformiini kombinatsiooniga), perifeerne ödeem (sage koos pioglitasoni või pioglitasoni ja metformiini kombinatsiooniga), somnolentsus ja kõhulahtisus (aeg-ajalt koos metformiiniga) ja suukuivus (aeg-ajalt koos insuliiniga (koos metformiiniga või ilma)).

Kardiovaskulaarse ohutuse uuring TECOS

Sitagliptiini kardiovaskulaarse ohutuse hindamise uuring (*The Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin*, TECOS) hõlmas 7332 patsienti, kes said raviks sitagliptiini 100 mg ööpäevas (või 50 mg ööpäevas, kui ravieelne eGFR oli ≥ 30 ja < 50 ml/min/1,73 m²) ja 7339 platseeboravi patsienti ravikavatsuslikust populatsioonist. Mõlemal juhul lisati see ravi HbA_{1c} ja KV riskitegurite regionaalsetele standarditele suunatud tavaravile. Tõsiste kõrvaltoimete üldine esinemus oli sitagliptiiniga ravitud patsientidel sarnane platseebot saanutega.

Ravikavatsusliku populatsiooni eelnevalt insuliini ja/või sulfonüüluurea preparaate kasutavate patsientide seas oli raske hüpoglükeemia esinemus sitagliptiini ja platseeboravi patsientidel vastavalt 2,7% ja 2,5%; patsientide seas, kes eelnevalt insuliini ja/või sulfonüüluurea preparaate ei kasutanud, oli raske hüpoglükeemia esinemus sitagliptiini ja platseeboravi patsientidel vastavalt 1,0% ja 0,7%. Kinnitatud diagnoosiga pankreatiidijuhtude esinemus oli sitagliptiini ja platseeboravi patsientidel vastavalt 0,3% ja 0,2%.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümpomid

Tervetel isikutel läbi viidud kontrolliga kliinilistes uuringutes manustati kuni 800 mg sitagliptiini üksikannuseid. Ühes uuringus täheldati sitagliptiini 800 mg annuse kasutamisel QTc minimaalset pikenedamist, mida ei loeta kliiniliselt oluliseks. Üle 800 mg annuste manustamise kogemus kliinilistes uuringutes puudub. I faasi korduvate annuste uuringus ei täheldatud annusega seotud kliinilisi kõrvaltoimeid sitagliptiini kasutamisel annustes kuni 600 mg ööpäevas kuni 10 päeva jooksul ja 400mg ööpäevas kuni 28 päeva vältel.

Ravi

Üleannustamise korral tuleb rakendada tavalisi toetavaid meetmeid, nt imendumata ravimi eemaldamine seedetraktist, kliiniline jälgimine (sh elektrokardiogramm) ja vajadusel toetava ravi alustamine.

Sitagliptiin on mõõdukalt dialüüsitav. Kliinilistes uuringutes eemaldati 3...4-tunnise dialüüsi käigus ligikaudu 13,5 % annusest. Kliinilise vajaduse korral võib kaaluda pikaajalist hemodialüüsi. Ei ole teada, kas sitagliptiin on eemaldatav peritoneaaldialüüsi teel.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: diabeedi raviks kasutatavad ained, dipeptidüülpeptidaas-4 (DPP-4) inhibiitorid, ATC-kood: A10BH01

Toimemehhanism

Sitagliptiin kuulub suukaudsete antihüperglükeemiliste ravimite rühma, mida nimetatakse dipeptidüülpeptidaas-4 (DPP-4) inhibiitoriteks. Selle ravimi kasutamisel täheldatud veresuhkru sisalduse vähenemist võib vahendada aktiivsete inkretiinhormoonide sisalduse suurenemine. Inkretiinhormoonid, sealhulgas glükagoonitaoline peptiid-1 (GLP-1) ja glükoos-sõltuv insulintroopne polüpeptiid (GIP), vabanevad soolest kogu päeva jooksul ning nende sisaldus suureneb söömise järgselt. Inkretiinid on osa endogeenselt süsteemist, mis osaleb glükoosi homöostaasi füsioloogilises regulatsioonis. Kui vere glükoosisisaldus on normaalne või kõrge, suurendavad GLP-1 ja GIP rakusiseste signaali ülekanderadade (sh tsüklilise AMP) kaudu insuliini sünteesi ja vabanemist pankrease beetarakkudest.

Ravi GLP-1 või DPP-4 inhibiitoritega 2. tüüpi diabeedi loomkatsetes on näidanud beetarakkude reaktsiooni paranemist glükoosile ning insuliini biosünteesi ja vabanemise stimuleerimist. Suurema insuliinisisalduse korral suureneb glükoosi sidumine kudedes. Lisaks vähendab GLP-1 glükagooni sekretsiooni pankrease alfarakkudest. Glükagooni kontsentratsiooni langus koos kõrgema insuliinisisaldusega viib glükoosi vähenenud tootmiseni maksas, mille tulemusena väheneb vere glükoosisisaldus. GLP-1 ja GIP toimed on glükoos-sõltuvad, nii et kui vere glükoosisisaldus on madal, ei toimu insuliini vabanemise stimulatsiooni ja glükagooni sekretsiooni pärssimist GLP-1 poolt. Nii GLP-1 kui ka GIP puhul suureneb insuliini vabanemise stimuleerimine glükoosi kontsentratsiooni tõusmisel üle normi. Lisaks ei mõjuta GLP-1 normaalset glükagooni vastust hüperglükeemiale. GLP-1 ja GIP aktiivsust limiteerib ensüüm DPP-4, mis hüdrolüüsib inkretiinhormoonid kiiresti inaktiivseteks produktideks. Sitagliptiin takistab inkretiinhormoonide hüdrolüüsi DPP-4 poolt, suurendades seeläbi GLP-1 ja GIP aktiivsete vormide kontsentratsiooni plasmas. Suurendades aktiivsete inkretiinide sisaldust, suurendab sitagliptiin insuliini vabanemist ja vähendab glükagooni sisaldust glükoosist sõltuvalt. 2. tüüpi diabeedi ja hüperglükeemiaga patsientidel viivad need insuliini- ja glükagoonisisalduse muutused glükeeritud hemoglobiini (HbA_{1c}) ning tühja kõhuga ja einejärgse glükoosisisalduse vähenemiseni.

Sitagliptiini glükoos-sõltuv mehhanism erineb sulfonüüluureate mehhanismist, mis suurendavad insuliini sekretsiooni isegi siis, kui glükoosi kontsentratsioon on väike, ja võivad põhjustada

hüpglükeemiat 2. tüüpi diabeeti põdevatel ja normaalsetel isikutel. Sitagliptiin on tugev ja väga selektiivne ensüümi DPP-4 inhibiitor ja ei inhibeeri terapeutilistes annustes väga sarnaseid ensüüme DPP-8 ja DPP-9.

Kahepäevases uuringus tervete isikutega suurenes ainult sitagliptiini toimele aktiivse GLP-1 kontsentratsioon, samal ajal kui ainult metformiini toimele suurenes sarnasel määral nii aktiivse kui ka kogu GLP-1 kontsentratsioon.

Sitagliptiini ja metformiini koosmanustamisel oli aditiivne toime aktiivse GLP-1 kontsentratsioonile. Aktiivse GIP kontsentratsioon suurenes sitagliptiini, kuid mitte metformiini toimele.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Üldiselt viis sitagliptiin veresuhkru sisalduse vähenemiseni, kui seda kasutati monoteraapiana või kombinatsioonravis (vt tabel 2).

Viidi läbi kaks uuringut sitagliptiini monoteraapia efektiivsuse ja ohutuse hindamiseks. Ravi sitagliptiiniga annuses 100 mg üks kord ööpäevas monoteraapiana viis HbA_{1c} tühja kõhuga plasma glükoosisisalduse (FPG) ja 2-tunnise einejärgse glükoosisisalduse (2-tunni PPG) märkimisväärse paranemiseni võrreldes platseeboga kahes 18- ja 24-nädalase kestusega uuringus. Täheledatai beetarakkude funktsiooni surrogaatmarkerite (sh HOMA-β), proinsuliini ja insuliini suhte ning beetarakkude standardeine tolerantsustele reageerimise näitajate märkimisväärset paranemist. Sitagliptiinravi saanud patsientidel oli hüpglükeemia esinemissagedus sarnane platseeboga. Sitagliptiinravi ajal ei suurenenud kehakaal kummaski uuringus, samal ajal kui platseebot saanud patsientidel täheledatai vähest kehakaalu langust.

Sitagliptiin annuses 100 mg üks kord ööpäevas parandas oluliselt glükeemilisi näitajaid võrreldes platseeboga kahes 24-nädalases sitagliptiini lisaravi uuringus, ühes neist kombinatsioonis metformiiniga ja teises pioglitasoniga. Kehakaalu muutus võrreldes algsega oli samasugune sitagliptiini ja platseeboga ravitud patsientidel. Neis uuringuis esines samasugune hüpglükeemia esinemissagedus nii sitagliptiini kui ka platseeboga ravitud patsientidel.

Viidi läbi 24-nädalane platseebokontrollitud uuring, et hinnata sitagliptiini (100 mg üks kord ööpäevas) tõhusust ja ohutust, kui seda lisati ainult glimepiriidile või glimepiriidi ja metformiini kombinatsioonile. Sitagliptiini lisamine ainult glimepiriidile või glimepiriidile ja metformiinile põhjustas olulist glükeemiliste parameetrite paranemist. Sitagliptiiniga ravitud patsientidel esines mõõdukas kehakaalu suurenemine võrreldes platseebot saanud patsientidega.

26-nädalase platseebokontrolliga uuringu eesmärk oli hinnata pioglitasoni ja metformiini kombinatsioonile lisatud sitagliptiini (100 mg üks kord ööpäevas) efektiivsust ja ohutust. Sitagliptiini lisamisega pioglitasonile ja metformiinile saavutati glükeemiliste näitajate oluline paranemine. Kehakaalu muutus algväärtusest oli sarnane sitagliptiiniga ravitud ja platseebot saanud patsientidel. Samuti oli hüpglükeemia esinemissagedus sarnane nii sitagliptiini kui ka platseeboga ravitud patsientidel.

Viidi läbi 24-nädalane platseebokontrolliga uuring, et hinnata insuliinile (stabiilses annuses vähemalt 10 nädalaks) lisatud sitagliptiini (100 mg üks kord ööpäevas), koos metformiiniga või ilma (vähemalt 1500 mg), efektiivsust ja ohutust. Patsientidel, kes võtsid eelsegatud insuliini, oli keskmine päevane annus 70,9 ühikut päevas. Patsientidel, kes võtsid eelsegamata (keskmise toimeajaga või pikatoimelist) insuliini, oli keskmine päevane annus 44,3 ühikut päevas. Sitagliptiini lisamisel insuliinile saavutati glükeemiliste näitajate oluline paranemine. Mõlemas grupis puudus kehakaalu märkimisväärne muutus algväärtusest.

24-nädalases platseebokontrolliga faktoriaalses esialgse ravi uuringus viis sitagliptiin 50 mg kaks korda ööpäevas kombinatsioonis metformiiniga (500 mg või 1000 mg kaks korda ööpäevas) glükeemiliste näitajate olulise paranemiseni võrreldes mõlema monoteraapiaga. Kehakaalu vähenemine sitagliptiini ja metformiini kombinatsiooni puhul oli sarnane ainult metformiini või platseebot kasutamisel täheldatuga; ainult sitagliptiini saanud patsientidel ei esinenud muutust algväärtusest. Hüpglükeemia esinemissagedus oli sarnane kõikides ravirühmades.

Tabel 2. HbA_{1c} tulemused platseebokontrolliga monoterapia ja kombinatsioonravi uuringutes*

Uuring	HbA_{1c} keskmine algväärtus (%)	HbA_{1c} keskmine muutus algväärtusest (%)[†]	HbA_{1c} platseebokorrigeeritud keskmine muutus (%)[†] (95 % CI)
Monoterapia uuringud			
Sitagliptiin 100 mg üks kord ööpäevas [§] (N=193)	8,0	-0,5	-0,6 [‡] (-0,8; -0,4)
Sitagliptiin 100 mg üks kord ööpäevas [¶] (N=229)	8,0	-0,6	-0,8 [‡] (-1,0; -0,6)
Kombinatsioonravi uuringud			
Sitagliptiin 100 mg üks kord ööpäevas, lisatuna käimasolevale metformiinravile [¶] (N=453)	8,0	-0,7	-0,7 [‡] (-0,8; -0,5)
Sitagliptiin 100 mg üks kord ööpäevas, lisatuna käimasolevale pioglitasonravile [¶] (N=163)	8,1	-0,9	-0,7 [‡] (-0,9; -0,5)
Sitagliptiin 100 mg üks kord ööpäevas, lisatuna käimasolevale glimepiriidravile [¶] (N=102)	8,4	-0,3	-0,6 [‡] (-0,8; -0,3)
Sitagliptiin 100 mg üks kord ööpäevas, lisatuna käimasolevale ravile glimepiriidi + metformiiniga [¶] (N=115)	8,3	-0,6	-0,9 [‡] (-1,1; -0,7)
Sitagliptiin 100 mg üks kord ööpäevas, lisatuna käimasolevale ravile pioglitasoni + metformiiniga [#] (N=152)	8,8	-1,2	-0,7 [‡] (-1,0; -0,5)
Esmane ravi (kaks korda ööpäevas) [¶] : Sitagliptiin 50 mg + metformiin 500 mg (N=183)	8,8	-1,4	-1,6 [‡] (-1,8; -1,3)
Esmane ravi (kaks korda ööpäevas) [¶] : Sitagliptiin 50 mg + metformiin 1,000mg (N=178)	8,8	-1,9	-2,1 [‡] (-2,3; -1,8)
Sitagliptiin 100 mg üks kord ööpäevas, lisatuna	8,7	-0,6	-0,6 ^{‡,¶} (-0,7; -0,4)

käimasolevale ravile insuliiniga (+/- metformiin) ^{II} (N=305)			
--	--	--	--

* Kõik ravitud patsiendid (ravikavatsuse alusel).

† Vähimruutude keskmised, kohandatuna varasema antihüperglükeemilise ravi ja algväärtuse järgi.

‡

p<0,001 võrreldes platseebo või platseebo + kombinatsioonraviga.

§ HbA_{1c} (%) 18. nädalal.

II HbA_{1c} (%) 24. nädalal.

HbA_{1c} (%) 26. nädalal.

¶ Vähimruutude keskmine, kohandatuna metformiini kasutamise järgi 1. visiidil (jah/ei), insuliini kasutamise järgi 1. visiidil (eelsegatud vs eelsegamata [keskmise toimeajaga või pikatoimeline] insuliin) ja algväärtuse järgi. Kihipõhise ravi (metformiini või insuliini kasutamine) koostoimed ei olnud olulised (p > 0,10).

Viidi läbi 24-nädalane (metformiiniga) kontrolliga uuring, mille eesmärk oli hinnata sitagliptiini 100 mg üks kord ööpäevas (N=528) tõhusust ja ohutust võrreldes metformiiniga (N=522) patsientidel, kes ei olnud saavutanud veresuhkru sisalduse piisavat vähenemist dieedi ja füüsilise koormusega ja ei olnud antihüperglükeemilisel ravil (ravist möödus vähemalt 4 kuud). Keskmine metformiini annus oli umbes 1900 mg ööpäevas. HbA_{1c} langus keskmisest algväärtusest 7,2% oli -0,43% sitagliptiinil ja -0,57% metformiinil (protokollijärgne analüüs). Keskmine ravimiga seotud seedetrakti kõrvaltoimete esinemissagedus oli sitagliptiini saanud patsientidel 2,7% ja 12,6% metformiini saanud patsientidel. Hüpo-glükeemia esinemissageduses ei olnud kummaski grupis märkimisväärsed erinevusi (sitagliptiin 1,3%; metformiin 1,9%). Kehakaal vähenes võrreldes algväärtusega mõlemas grupis (sitagliptiin -0,6 kg; metformiin -1,9 kg).

Uuringus, mis võrdles 100 mg sitagliptiini üks kord ööpäevas või glipisiidi (sulfonüüluurea) efektiivsust ja ohutust, kui see lisati patsientide raviskeemi, kes ei olnud saavutanud veresuhkru sisalduse piisavat vähenemist metformiini monoterapiaga, oli sitagliptiin sarnane glipisiidiga HbA_{1c} taseme langetamisel. Keskmine glipisiidi annus, mida võrdlevas grupis kasutati, oli 10 mg ööpäevas, umbes 40% patsientidest vajasis kogu uuringu jooksul glipisiidi annuses ≤5 mg ööpäevas. Siiski, sitagliptiini grupis ei jätanud raviga vähese efektiivsuse tõttu rohkem patsiente kui glipisiidi grupis. Sitagliptiinravi saanud patsientidel täheldati kehakaalu märkimisväärselt keskmist vähenemist algväärtusest, samal ajal kui glipisiidi saanud patsientidel täheldati märkimisväärselt kehakaalu suurenemist (-1,5 kg vs +1,1 kg). Selles uuringus paranes proinsuliini ja insuliini suhe (insuliini sünteesi ja vabanemise tõhususe näitaja) sitagliptiini toimele ja halvenes glipisiidravi puhul. Hüpo-glükeemia esinemissagedus oli sitagliptiini grupis (4,9%) oluliselt madalam kui glipisiidi grupis (32,0%).

24-nädalase 660 patsiendi osalusega platseebokontrolliga uuringu eesmärk oli hinnata insuliinlarginiile lisatud sitagliptiini (100 mg üks kord ööpäevas), mida kasutati koos metformiiniga (vähemalt 1500 mg) või ilma, insuliini säästvat toimet ja ohutust insuliinravi intensiivistamise ajal. HbA_{1c} algväärtus oli 8,74 % ja insuliini algannus 37 RÜ/ööpäevas. Patsiente juhendati tiitrima insuliinlarginiini annust sõrmeotsa verest mõõdetud tühja kõhu glükoosiväärtuste põhjal. 24. nädalal oli ööpäevase insuliiniannuse suurenemine 19 RÜ/ööpäevas sitagliptiinirühmas ja 24 RÜ/ööpäevas platseeborühmas. HbA_{1c} vähenemine oli sitagliptiini ja insuliini (koos metformiiniga või ilma) saanud patsientidel -1,31% võrreldes -0,87%-ga platseebot ja insuliini (koos metformiiniga või ilma) saanud patsientidel; erinevus -0,45% (95% CI: -0,60; -0,29). Hüpo-glükeemia esinemissagedus oli 25,2 % sitagliptiini ja insuliini (koos metformiiniga või ilma) saanud patsientidel ning 36,8% platseebot ja insuliini (koos metformiiniga või ilma) saanud patsientidel. Erinevus oli tingitud peamiselt suuremast patsientide protsendist platseeborühmas, kellel esines kolm või enam hüpo-glükeemia episoodi (9,4 vs. 19,1%). Raske hüpo-glükeemia esinemissageduse osas erinevust ei olnud.

Mõõduka kuni raske neerukahjustusega patsientide hulgas viidi läbi uuring, mis võrdles sitagliptiini 25 või 50 mg üks kord ööpäevas ja glipisiidi 2,5 kuni 20 mg ööpäevas. Selles uuringus osales 423 patsienti, kellel oli krooniline neerukahjustus (eeldatav glomerulaarne filtratsioon < 50 ml/min). 54 nädala pärast oli algse HbA_{1c} keskmine vähenemine -0,76% sitagliptiini puhul ja -0,64% glipisiidi puhul (protokollijärgne analüüs). Selles uuringus oli sitagliptiini 25 või 50 mg üks kord ööpäevas manustatud annuse efektiivsus- ja ohutusprofiil üldiselt sarnane sellele, mida on täheldatud teistes monoterapia uuringutes normaalse neerufunktsiooniga patsientidel. Hüpoglükeemia esinemissagedus oli sitagliptiini grupis (6,2%) oluliselt madalam kui glipisiidi grupis (17,0%). Grupid erinesid teineteisest suurel määral ka kehakaalu muutuse poolest algväärtusest (sitagliptiin -0,6 kg; glipisiid +1,2 kg).

129 dialüüsi vajava lõppstaadiumis neeruhaigusega patsiendi hulgas viidi läbi uuring, mis võrdles sitagliptiini 25 mg üks kord ööpäevas ja glipisiidi 2,5 kuni 20 mg ööpäevas. 54 nädala pärast oli algse HbA_{1c} keskmine vähenemine -0,72% sitagliptiini puhul ja -0,87% glipisiidi puhul. Selles uuringus oli sitagliptiini 25 mg üks kord ööpäevas manustatud annuse efektiivsus- ja ohutusprofiil üldiselt sarnane sellele, mida on täheldatud teistes monoterapia uuringutes normaalse neerufunktsiooniga patsientidel. Hüpoglükeemia esinemissageduses ei olnud kummaski grupis märkimisväärsed erinevusi (sitagliptiin 6,3%; glipisiid 10,8%).

Uuringus, kus osales 91 patsienti, kellel oli 2. tüüpi diabeet ja krooniline neerukahjustus (kreatiniini kliirens <50 ml/min), oli sitagliptiinravi (annustega 25 või 50 mg üks kord ööpäevas) ohutus ja taluvus üldiselt sarnane platseeboga. Lisaks oli 12 nädala pärast sitagliptiini puhul täheldatud HbA_{1c} (sitagliptiin -0,59%; platseebo -0,18%) ja FPG (sitagliptiin -25,5 mg/dl; platseebo -3,0 mg/dl) keskmine vähenemine üldiselt sarnane sellele, mida on täheldatud teistes monoterapia uuringutes normaalse neerufunktsiooniga patsientidel (vt lõik 5.2).

TECOS oli randomiseeritud uuring ravikavatsusliku populatsiooni 14 671 patsiendil, kellel oli diagnoositud KV haigus ja HbA_{1c} väärtus \geq 6,5 kuni 8,0%. Patsiendid said sitagliptiini (7332) 100 mg ööpäevas (või 50 mg ööpäevas, kui ravieelne eGFR oli \geq 30 ja < 50 ml/min/1,73 m²) või platseebot (7339), mis lisati HbA_{1c} ja KV riskitegurite regionaalsetele standarditele suunatud tavaravile. Sellesse uuringusse ei kaasatud patsiente, kelle eGFR oli <30 ml/min/1,73 m². Uuringupopulatsiooni kuulus 2004 patsienti vanuses \geq 75 aastat ja 3324 neerukahjustusega patsienti (eGFR <60 ml/min/1,73 m²).

Kogu uuringu kestel oli keskmine HbA_{1c} väärtuste üldine hinnanguline erinevus (SD) sitagliptiini ja platseebo rühmade vahel 0,29% (0,01), 95% CI (-0,32; -0,27); p < 0,001. Esmane kardiovaskulaarne tulemusnäitaja koondas kardiovaskulaarse surma, mittefataalse müokardiinfarkti, mittefataalse insuldi ja ebastabiilse stenokardia tõttu hospitaliseerimise esmajuhud. Teiseste kardiovaskulaarsete tulemusnäitajate hulka kuulusid kardiovaskulaarse surma, mittefataalse müokardiinfarkti või mittefataalse insuldi esmajuhud; esmase koondnäitaja üksikkomponentide esmajuhud; suremuse kõik põhjused; südame paispuudulikkuse tõttu haiglaravile sattumise juhud.

Pärast jälgimisperioodi mediaankestusega 3 aastat ei suurendanud tavaravile lisatud sitagliptiin riski raskete kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete tekkeks ega riski südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimiseks võrreldes tavaravi saanud 2. tüüpi diabeediga patsientidega, kes sitagliptiini ei saanud (tabel 3).

Tabel 3. Kardiovaskulaarse koondtulemusnäitaja ja põhiliste sekundaarsete tulemusnäitajate määrad

	Sitagliptiin 100 mg		Platseebo		Riskimäär (95% CI)	p- väärtus †
	N (%)	Esinemis sagedus 100 patsiendi aasta kohta*	N (%)	Esinemis sagedus 100 patsiendi aasta kohta*		
Ravikavatsusliku populatsiooni analüüs						
Patsientide arv	7,332		7,339			
Esmane koondtulemusnäitaja (Kardiovaskulaarne surm, mittefataalne müokardiinfarkt, mittefataalne insult või hospitaliseerimine ebastabiilse stenokardia tõttu)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89...1,08)	<0,001
Teisene koondtulemusnäitaja (Kardiovaskulaarne surm, mittefataalne müokardiinfarkt või mittefataalne insult)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89...1,10)	<0,001
Sekundaarne tulemusnäitaja						
Kardiovaskulaarne surm	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89...1,19)	0,711
Kõik müokardiinfarktid (fataalsed ja mittefataalsed)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81...1,11)	0,487
Kõik insuldid (fataalsed ja mittefataalsed)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79...1,19)	0,760
Hospitaliseerimine ebastabiilse stenokardia tõttu	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70...1,16)	0,419
Surm mistahes põhjusel	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90...1,14)	0,875
Hospitaliseerimine südamepuudulikkuse tõttu‡	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83...1,20)	0,983

* Esinemissagedus 100 patsiendiaasta kohta arvestati järgnevalt: 100 x (patsientide koguarv, kellel esines sobival ekspositsiooniperioodil ≥ 1 kõrvaltoime juhtum, jälgimisperioodi patsiendiaastate koguarvu kohta)

† Põhineb piirkondlikult stratifitseeritud Cox mudelil. Koondtulemusnäitajate p-väärtused vastavad mittehalvemuse testile, millega sooviti näidata, et riskimäär oli alla 1,3. Kõigi teiste tulemusnäitajate puhul vastavad p-väärtused riskimäärade erinevuste testile.

‡ Südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimiste analüüs kohandati vastavalt ravieelsele südamepuudulikkuse anamneesile.

Lapsed

Euroopa Raviamet on peatanud kohustuse esitada sitagliptiiniga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mõne alarühma kohta 2. tüüpi diabeedi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast 100 mg annuse suukaudset manustamist tervetele isikutele imendus sitagliptiin kiiresti, maksimaalne kontsentratsioon plasmas saabus 1...4tundi (T_{max} mediaan) pärast ravimi manustamist, sitagliptiini keskmine plasma AUC oli $8,52\mu\text{M}\cdot\text{h}$ ja C_{max} 950 nM. Sitagliptiini absoluutne biosaadavus on ligikaudu 87%. Kuna sitagliptiini manustamisel koos suure rasvasisaldusega einega ei muutunud ravimi farmakokineetika, võib sitagliptiini manustada koos toiduga või ilma.

Sitagliptiini plasma AUC suurenemine oli proportsionaalne annusega. C_{max} ja C_{24h} suurenemine ei olnud proportsionaalne annusega (C_{max} suurenemine ületas ja C_{24h} suurenemine oli väiksem annusega proportsionaalsest suurenemisest).

Jaotumine

Pärast sitagliptiini ühekordse 100 mg intravenoosse annuse manustamist tervetele isikutele oli püsikontsentratsiooni faasi keskmine jaotusruumala ligikaudu 198 liitrit. Plasmavalkudega pöörduvalt seondunud sitagliptiini fraktsioon on väike (38%).

Biotransformatsioon

Sitagliptiin eritub peamiselt muutumatul kujul uriiniga ning metaboliseerub vähesel määral. Uriiniga eritub muutumatul kujul ligikaudu 79% sitagliptiinist.

Pärast [^{14}C]sitagliptiini suukaudse annuse manustamist eritus ligikaudu 16% radioaktiivsusest sitagliptiini metaboliitidena. Kindlaks tehti kuue metaboliidi minimaalse sisaldus, mis ei osale sitagliptiini DPP-4 inhibeerivas toimes. *In vitro* uuringud näitasid, et sitagliptiini piiratud metabolism toimib peamiselt CYP3A4 ja vähesel määral CYP2C8 vahendusel.

In vitro andmed näitasid, et sitagliptiin ei ole CYP isoensüümide CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 või 2B6 inhibiitor ega isoensüümide CYP3A4 ja CYP1A2 indutseerija.

Eritumine

Pärast [^{14}C]sitagliptiini suukaudse annuse manustamist tervetele uuritavatele eritus ligikaudu 100% manustatud radioaktiivsusest roojaga (13%) või uriiniga (87%) ühe nädala jooksul pärast manustamist. Terminaalne poolväärtusaeg pärast sitagliptiini 100 mg suukaudse annuse manustamist oli ligikaudu 12,4 tundi. Korduval manustamisel kuhjub sitagliptiin vaid vähesel määral. Renaalne kliirens oli ligikaudu 350 ml/min.

Sitagliptiini eliminatsioon toimub peamiselt renaalse ekskretsiooni teel, mis hõlmab aktiivset tubulaarsekretsiooni. Sitagliptiin on inimese orgaanilise anioon-transportüsteemi-3 (hOAT-3) substraat, mis võib osaleda sitagliptiini renaalses eliminatsioonis. hOAT-3 kliiniline tähtsus sitagliptiini transpordis ei ole kindlaks tehtud. Sitagliptiin on ka p-glükoproteiini substraat, mis võib samuti osaleda sitagliptiini renaalse eliminatsiooni vahendamises. Samas ei aeglustanud p-glükoproteiini substraat tsüklosporiin sitagliptiini renaalset kliirensit. Sitagliptiin ei ole OCT2 või OAT1 või PEPT1/2 transportüsteemide substraat. *In vitro* ei inhibeerinud sitagliptiin OAT3 ($IC_{50}=160\mu\text{M}$) või p-glükoproteiini (kuni $250\mu\text{M}$) poolt vahendatud transporti terapeutiliselt oluliste plasmakontsentratsioonide puhul. Kliinilises uuringus oli sitagliptiinil vähene toime digoksiini plasmakontsentratsioonile, mis viitab sellele, et sitagliptiin võib olla p-glükoproteiini nõrk inhibiitor.

Patsientide erirühmad

Sitagliptiini farmakokineetika oli üldiselt sarnane tervetel isikutel ja 2. tüüpi diabeediga patsientidel.

Neerukahjustus

Viidi läbi ühekordse annusega avatud uuring, et hinnata sitagliptiini vähendatud annuse (50 mg) farmakokineetikat erineva raskusega kroonilise neerukahjustuse korral võrreldes tervete kontrollisikutega. Uuringus osalesid patsiendid, kellel neerukahjustus oli kreatiini kliirensi väärtuste põhjal klassifitseeritud kui kerge ($50...<80$ ml/min), mõõdukas ($30...<50$ ml/min) ja raske (<30 ml/min), samuti hemodialüüsi vajava lõppstaadiumis neeruhaigusega patsiendid.

Kerge neerupuudulikkusega patsientidel ei täheldatud sitagliptiini plasmakontsentratsiooni kliiniliselt olulist suurenemist võrreldes tervete kontrollisikutega. Mõõduka neerukahjustusega patsientidel täheldati sitagliptiini plasma AUC ligikaudu 2-kordset ning raske neerukahjustusega ja hemodialüüsi

vajava lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel ligikaudu 4-kordset suurenemist võrreldes tervete kontrollisikutega. Sitagliptiin oli mõõdukalt eemaldatav hemodialüüsi teel (13,5% 3...4-tunnise hemodialüüsi käigus, mida alustati 4 tundi pärast ravimi manustamist). Et saavutada sitagliptiini puhul sarnaseid plasmakontsentratsioone kui normaalse neerufunktsiooniga patsientidel, soovitatakse mõõduka ja raske neerukahjustusega patsientidel, sh lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel, kes vajavad dialüüsi, kasutada väiksemaid annuseid (vt lõik 4.2).

Maksakahjustus

Kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh' skoor ≤ 9) ei ole vaja sitagliptiini annust muuta. Puudub ravimi kasutamise kliiniline kogemus raske maksakahjustuse korral (Child-Pugh' skoor >9). Ent kuna sitagliptiin eritub peamiselt neerude kaudu, ei tohiks raske maksakahjustus mõjutada sitagliptiini farmakokineetikat.

Eakad

Vanuse põhjal ei ole vaja annust muuta. I ja II faasi andmete populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal ei olnud vanusel kliiniliselt olulist mõju sitagliptiini farmakokineetikale. Eakatel isikutel (65...80-aastased) oli sitagliptiini plasmakontsentratsioon ligikaudu 19% kõrgem kui noorematel uuritavatel.

Lapsed

Lastel ei ole sitagliptiini kasutamist uuritud.

Teised patsientide erirühmad

Annust ei ole vaja muuta soo, rassi või kehamassi indeksi (KMI) põhjal. I faasi farmakokineetiliste andmete ühendatud analüüsi ning I faasi ja II faasi andmete populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal puudus nimetatud näitajatel kliiniliselt oluline toime sitagliptiini farmakokineetikale.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Nefro- ja hepatotoksilisust täheldati närilistel süsteemse ekspositsiooni väärtuste puhul, mis olid 58 korda suuremad inimesel saavutatavast ekspositsioonist; vastav toime puudus inimesel saavutatavast ekspositsioonist 19 korda suuremate väärtuste puhul. Lõikehamaste arengu anomaaliaid täheldati rottidel ekspositsiooni väärtuste puhul, mis olid 67 korda suuremad kliinilisest ekspositsioonist; see leid puudus 58 korda suuremate väärtuste puhul rottidel läbi viidud 14-nädalases uuringus. Nende leidude tähtsus inimestele ei ole teada. Mõõduvaid raviga seotud nähtusid, millest mõned viitavad neurotoksilisusele (nt avatud suuga hingamine, süljevoolus, valge vahutav okse, ataksia, värisemine, vähenenud aktiivsus ja/või küürus asend), täheldati koertel ekspositsiooni väärtuste puhul, mis olid umbes 23 korda suuremad kliinilisest ekspositsioonist. Lisaks täheldati histoloogiliselt väga kergelt kuni kergelt skeletilihaste degeneratsiooni annuste puhul, mille tulemusena saavutatud süsteemne ekspositsioon oli ligikaudu 23 korda suurem inimesel saavutatavast ekspositsioonist. Need leiud puudusid kliinilisest ekspositsioonist 6 korda suuremate väärtuste puhul.

Mittekliinilistes uuringutes ei ole tõestust leidnud sitagliptiini genotoksiline toime. Hiirtel ei olnud sitagliptiin kartsinogeenne. Rottidel täheldati maksaadenoomide ja –kartsinoomide suuremat esinemissagedust süsteemse ekspositsiooni väärtuste puhul, mis olid 58 korda suuremad inimesel saavutatavast ekspositsioonist. Kuna hepatotoksilisus ei ole korrelatsioonis maksakasvajate tekkega rottidel, on maksakasvajate suurenemine esinemissagedus rottidel tõenäoliselt sekundaarne kroonilisele maksakahjustusele selle suure annuse kasutamisel. Kuna neoplastilisi muutusi ei tekkinud 19 korda suuremate ekspositsiooniväärtuste puhul, ei loeta neid leide inimesele olulisteks.

Ebasoodsat toimet fertiilsusele ei täheldatud isastel ja emastel rottidel, kes said sitagliptiini enne paaritumist ja paaritumise ajal.

Pre- ja postnataalse arengu uuringus rottidel ei ilmnenud sitagliptiini ebasoodsaid toimeid.

Reproduktsioonitoksilisuse uuringutes ilmnes loote roideväärarengute (puuduvad, hüpoplastilised ja lainelised roided) esinemissageduse vähenemine raviga seotud suurenemine rottide järglastel süsteemsele ekspositsioonile väärtuste puhul, mis olid üle 29 korra suuremad inimesel saavutatavast ekspositsioonist. Toksilist toimet emasloomale täheldati küülikutel inimese ekspositsioonitasemest enam kui 29 korda suuremate väärtuste puhul. Seetõttu ei näita need leiud vastavat riski inimese reproduktsioonile. Sitagliptiin eritub märkimisväärtel kogustes lakteerivate rottide piima (ravimi sisalduse suhe piimas/plasmas: 4:1).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Mikrokristalliline tselluloos (E460)
Veevaba kaltsiumvesinikfosfaat (E341)
Naatriumkroskarmelloos (E468)
Magneesiumstearaat (E470b)
Naatriumstearüülfumaraat

Tableti kate:

Polüvinüülalkohol (E1203)
Titaandioksiid (E171)
Makrogool (E1521)
Talk (E553b)
25 mg tablett: kollane raudoksiid (E172)
50 mg tablett: punane raudoksiid (E172)
100 mg tablett: kollane raudoksiid (E172) ja punane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PA/Al/PVC//Al blistrid, mis sisaldavad 14, 28, 30, 56, 84, 90 või 98 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Medochemie Ltd

1-10 Constantinoupoleos Street
3011 Limassol
Küpros

8. MÜÜGILOA NUMBRID

25 mg: 948717
50 mg: 948817
100 mg: 948917

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 12.09.2017.

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

septembris 2017