

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 hüpoglükeemia 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 (glomerulaarfiltratsiooni kiirus [GFR] ≥ 60 kuni < 90 ml/min) ei ole vaja annust muuta.

Mõõduka neerukahjustusega patsientidel (GFR ≥ 45 kuni < 60 ml/min) ei ole vaja annust muuta.

Mõõduka neerukahjustusega patsientidel (GFR ≥ 30 kuni < 45 ml/min), on Jimandin'i annus 50 mg üks kord ööpäevas.

Raske neerukahjustusega patsientidel (GFR ≥ 15 kuni < 30 ml/min) või lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel (GFR < 15 ml/min), sh need, 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 ei tohi kasutada lastel ja noorukitel vanuses 10 kuni 17 aastat seoses ebapiisava efektiivsusega. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2. Sitagliptiini ei ole uuritud alla 10-aastastel lastel.

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.

Hüperglükeemia kombinatsioonis teiste hüperglükeemia vastaste ravimitega

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

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

Neerukahjustus

Sitagliptiin eritub neerude kaudu. Et saavutada sitagliptiini puhul sarnaseid plasmakontsentratsioone kui normaalse neerufunktsiooniga patsientidel, soovitatakse patsientidel, kelle GFR on < 45 ml/min, 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 eksfoliatiivsete nahakahjustuste, sealhulgas Stevens-Johnsoni sündroomi esinemisest. Need reaktsioonid ilmnisid 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.

Bulloosne pemfigoid

Turuletulekujärgselt on teatatud bulloossest pemfigoidist patsientidel, kes võtsid DPP-4 inhibiitoreid, sh sitagliptiini. Kui kahtlustatakse bulloosset pemfigoidi, tuleb ravi sitagliptiiniga lõpetada.

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, ritonaviiir, 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-transport süsteemi-3 (*organic anionic transporter*, OAT3) substraat. OAT3 poolt vahendatud sitagliptiini transpordi 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.

Tsökloporiin: Viidi läbi uuring, et hinnata tugeva p-glükoproteiini inhibiitori tsükloporiini toimet sitagliptiini farmakokineetikale. Sitagliptiini ühekordse 100 mg suukaudse annuse manustamisel koos tsükloporiini 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 koostoimeid 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-transport süsteemi (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

Teatatud 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
Vere ja lümfisüsteemi häired	
trombotsütopeenia	Harv
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

eksfoliatiivsed nahareaktsioonid, sh Stevensi-Johnsoni sündroom ^{*,†}	Esinemissagedus teadmata
bulloosne pemfigoid*	Esinemissagedus teadmata
Lihaste, luustiku 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 lüüsi *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 nasofarüingit.

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 monoterapiaga uuringutes. Nendeks kõrvaltoimeteks olid hüpotüümia (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)).

Lapsed

Sitagliptiini kliinilistes uuringutes II tüüpi diabeediga lastel vanuses 10 kuni 17 aastat oli kõrvaltoimete profiil sarnane täiskasvanutel täheldatuga.

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

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada 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 pikenemist, 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 endogeensetest 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 insuliinisalduse korral suureneb glükoosi sidumine kudedes. Lisaks vähendab GLP-1 glükagooni sekretsiooni pankrease alfarakkudest. Glükagooni kontsentratsiooni langus koos kõrgema insuliinisaldusega 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 hüpoglükeemiat 2. tüüpi diabeeti põdevatel ja normaalsetel isikutel. Sitagliptiin on tugev ja väga selektiivne ensüümi DPP-4 inhibiitor ja ei inhibeerii 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 monoterapiana või kombinatsioonravis II tüüpi diabeediga täiskasvanutel (vt tabel 2).

Viidi läbi kaks uuringut sitagliptiini monoterapiat efektiivsuse ja ohutuse hindamiseks. Ravi sitagliptiiniga annuses 100 mg üks kord ööpäevas monoterapiana 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 tolerantsustestile reageerimise näitajate märkimisväärset paranemist. Sitagliptiini ravi saanud patsientidel oli hüpoglükeemia esinemissagedus sarnane platseeboga. Sitagliptiini ravi 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 hüpoglükeemia 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 hüpoglükeemia 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 monoterapiaga. Kehakaalu vähenemine sitagliptiini ja metformiini kombinatsiooni puhul oli sarnane ainult metformiini või

platseebo kasutamisel täheldatuga; ainult sitagliptiini saanud patsientidel ei esinenud muutust algväärtusest. Hüpoglükeemia 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 käimasolevale ravile insuliiniga (+/- metformiin) (N=305)	8,7	-0,6	-0,6 ^{‡,¶} (-0,7; -0,4)

* 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. Hüperglükeemia 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 jätkanud 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 toimet ja halvenes glipisiidravi puhul. Hüperglükeemia esinemissagedus oli sitagliptiini grupis (4,9%) oluliselt madalam kui glipisiidi grupis (32,0%).

24-nädalase 660 patsiendi osalusega platseebokontrolliga uuringu eesmärk oli hinnata insuliinlargaaniile 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 insuliinlargaani annust sõrmeotsa verest mõõdetud tühja kõhu glükoosiväärtuste põhjal. 24. nädalal oli ööpäevase insuliinannuse 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). Hüperglükeemia 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 hüperglükeemia episoodi (9,4 vs. 19,1%). Raske hüperglükeemia 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 (kreatiini 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 ravielne eGFR oli ≥ 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 ≥ 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

Viidi läbi 54-nädalane topeltpime uuring, et hinnata üks kord ööpäevas manustatava 100 mg sitagliptiini efektiivsust ja ohutust II tüüpi diabeediga lastel (10...17-aastased), kes ei olnud saanud hüperglükeemiavastast ravi vähemalt 12 nädala jooksul (HbA1c 6,5% kuni 10%) või olid saanud stabiilses annuses insuliini vähemalt 12 nädalat (HbA1c 7% kuni 10%). Patsiendid randomiseeriti saama 100 mg sitagliptiini üks kord ööpäevas või platseebot 20 nädala jooksul.

Keskmine ravieelne HbA1c oli 7,5%. Ravi 100 mg sitagliptiiniga ei viinud HbA1c olulise paranemiseni 20. nädalal. HbA1c vähenemine sitagliptiiniga ravitud patsientidel (N=95) oli 0,0% võrreldes 0,2%-ga platseeboga ravitud patsientidel (N=95), erinevusega -0,2% (95% CI: -0,7; 0,3). 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 kerge, mõõduka ja raske neerukahjustusega patsiendid ning hemodialüüsi saavad lõppstaadiumis neeruhaigusega patsiendid. Lisaks hinnati populatsiooni farmakokineetika analüüsi abil neerukahjustuse mõju sitagliptiini farmakokineetikale 2. tüüpi

diabeediga ning kerge, mõõduka või raske neerukahjustusega (sh lõppstaadiumis neeruhaigus) patsientidel.

Võrreldes normaalsete tervete kontrollisikutega suurenes sitagliptiini plasma AUC kerge neerukahjustusega (GFR \geq 60 kuni $<$ 90 ml/min) ja mõõduka neerukahjustusega (GFR \geq 45 kuni $<$ 60 ml/min) patsientidel vastavalt ligikaudu 1,2 ja 1,6 korda. Kuna sellise ulatusega suurenemised ei ole kliiniliselt olulised, siis ei ole nendel patsientidel vaja annuseid kohandada.

Mõõduka neerukahjustusega (GFR \geq 30 kuni $<$ 45 ml/min) patsientidel suurenes sitagliptiini plasma AUC ligikaudu 2 korda ja raske neerukahjustusega (GFR $<$ 30 ml/min), sh hemodialüüsi vajava lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel, ligikaudu 4 korda. 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 patsientidel, kelle GFR $<$ 45 ml/min, kasutada väiksemaid annuseid (vt lõik 4.2).

Maksakahjustus

Kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh' skoor \leq 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

Sitagliptiini (ühekordne annus 50 mg, 100 mg või 200 mg) farmakokineetikat uuriti II tüüpi diabeediga lastel (vanuses 10 kuni 17 aastat). Selles populatsioonis oli sitagliptiini annusele kohandatud AUC plasmas ligikaudu 18% võrra väiksem võrreldes 100 mg annusega II tüüpi diabeediga täiskasvanud patsientidel. Seda ei peeta kliiniliselt oluliseks erinevuseks võrreldes täiskasvanud patsientidega, põhinedes ühtlasel FK/FD suhtel 50 mg ja 100 mg annuste vahel. Sitagliptiiniga ei ole läbi viidud uuringuid $<$ 10-aastastel lastel.

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. Lõikehammaste 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 ilmnunud sitagliptiini ebasoodsaid toimeid.

Reproduktsioonitoksilisuse uuringutes ilmnis loote roidevääramisrõuete (puuduvad, hüpoplastilised ja lainelised roided) esinemissageduse vähenemine raviga seotud suurenemine rottide järglastel süsteemse ekspositsiooni 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 märkimisväärses koguses 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)

Naatriumstearüülumaraat

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

Müügiloo esmase väljastamise kuupäev: 12.09.2017.

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

August 2020