

I PIELIKUMS

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ristaben 25 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viena tablete satur sitagliptīna fosfāta monohidrātu, kas atbilst 25 mg sitagliptīna (*sitagliptin*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Apaļa, rozā apvalkotā tablete ar “221” vienā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Pieaugušiem pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu Ristaben indicēts glikēmijas kontroles uzlabošanai: kā monoterapija:

- pacientiem, kuriem tikai diēta un fiziskā aktivitāte nenodrošina pietiekamu kontroli un kuriem metformīns ir neatbilstošs kontrindikāciju vai nepanesības dēļ;

kā divkārša iekšķīgi lietojama terapija kopā ar:

- metformīnu, ja diēta un fiziskā aktivitāte kombinācijā ar metformīna monoterapiju nenodrošina pietiekamu glikēmijas kontroli;
- sulfonilurīnvielas atvasinājumu, ja diēta un fiziskā aktivitāte kombinācijā ar augstāko pieļaujamo sulfonilurīnvielas atvasinājumu monoterapijas devu nenodrošina pietiekamu glikēmijas kontroli un ja metformīns ir neatbilstošs kontrindikāciju un nepanesības dēļ;
- peroksisomu proliferāciju aktivējoša gamma receptora (PPAR γ) agonistu (piemēram, tiazolidīndionu) pacientiem, kuriem PPAR γ agonista lietošana ir piemērota un gadījumā, kad diēta un fiziskā aktivitāte kombinācijā ar PPAR γ agonista monoterapiju nenodrošina pietiekamu glikēmijas kontroli;

kā trīskārša iekšķīgi lietojama terapija kopā ar:

- sulfonilurīnvielas atvasinājumu un metformīnu, ja diēta un fiziskā aktivitāte kombinācijā ar šo zāļu divkāršo terapiju nenodrošina pietiekamu glikēmijas kontroli;
- PPAR γ agonistu un metformīnu, ja PPAR γ agonista lietošana ir piemērota un gadījumā, kad diēta un fiziskā aktivitāte kombinācijā ar šo zāļu divkāršo terapiju nenodrošina pietiekamu glikēmijas kontroli.

Ristaben ir indicēts arī kā papildinājums insulīnam (ar metformīnu vai bez tā), ja diēta un fiziskā aktivitāte kombinācijā ar stabilu insulīna devu nenodrošina pietiekamu glikēmijas kontroli.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Deva ir 100 mg sitagliptīna reizi dienā. Ja lieto kopā ar metformīnu un/vai PPAR γ agonistu, metformīna un/vai PPAR γ agonista deva ir jā saglabā, un Ristaben jālieto vienlaikus.

Lietojot Ristaben kombinācijā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu vai ar insulīnu, varētu apsvērt mazākās sulfonilurīnvielas atvasinājumu vai insulīna devas lietošanu, lai samazinātu hipoglikēmijas risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ja Ristaben deva ir izlaista, tā jālieto, tiklīdz pacients par to atceras. Vienā dienā nedrīkst lietot dubultu devu.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Apsverot sitagliptīna lietošanu kombinācijā ar citām pret diabēta zālēm, jāpārbauda to lietošanas nosacījumi pacientiem ar nieru darbības traucējumiem.

Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem (glomerulārās filtrācijas ātrums [GFĀ] \geq 60 līdz $<$ 90 ml/min) deva nav jāpielāgo.

Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (GFĀ \geq 45 līdz $<$ 60 ml/min), nav nepieciešama devas pielāgošana.

Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (GFĀ \geq 30 līdz $<$ 45 ml/min) Ristaben deva ir 50 mg vienu reizi dienā.

Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (GFĀ \geq 15 līdz $<$ 30 ml/min) vai ar nieru slimību beigu stadijā (NSBS) (GFĀ $<$ 15 ml/min), ieskaitot tos, kuriem nepieciešama hemodialīze vai peritoneālā dialīze, Ristaben deva ir 25 mg vienu reizi dienā. Terapiju var lietot neatkarīgi no dialīzes seansiem.

Tā kā deva ir jāpielāgo atkarībā no nieru darbības, ieteicams novērtēt nieru darbību pirms Ristaben lietošanas uzsākšanas un periodiski pēc tam.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Ristaben lietošana pacientiem, kam ir smagi aknu darbības traucējumi, nav pētīta, tādēļ jāievēro piesardzība (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti

Vecuma dēļ devas pielāgošana nav nepieciešama.

Pediātriskā populācija

Nepietiekamas efektivitātes dēļ sitagliptīnu nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem vecumā no 10 līdz 17 gadiem. Pašlaik pieejamie dati ir aprakstīti 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktos. Sitagliptīns nav pētīts pediātriskiem pacientiem vecumā līdz 10 gadiem.

Lietošanas veids

Ristaben var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktus).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vispārēji

Ristaben nedrīkst lietot pacienti ar 1. tipa cukura diabētu vai diabētiskās ketoacidozes ārstēšanai.

Akūts pankreatīts

DPP-4 inhibitoru lietošana ir bijusi saistīta ar akūta pankreatīta attīstības risku. Pacienti ir jāinformē par akūtam pankreatītam raksturīgo simptomu: pastāvīgām, stiprām sāpēm vēderā. Pēc sitagliptīna lietošanas (kopā ar uzturošo terapiju vai bez tās) pārtraukšanas novērota izveseļošanās no pankreatīta, bet ļoti retos gadījumos ziņots par nekrotizējošu vai hemorāģisko pankreatītu un/vai nāvi. Ja pastāv aizdomas par pankreatītu, Ristaben un citu iespējami saistīto zāļu lietošana ir jāpārtrauc, ja ir apstiprināts akūts pankreatīts, Ristaben lietošanu nedrīkst atsākt. Pacientiem, kam anamnēzē ir pankreatīts, jāievēro piesardzība.

Hipoglikēmija, lietojot kombinācijā ar citām antihiperģlikēmiskām zālēm

Klīniskos pētījumos, lietojot Ristaben monoterapijas veidā un kā kombinētas terapijas daļu kopā ar zālēm, par kurām nav zināms, ka tās izraisa hipoglikēmiju (piemēram, metformīns un/vai PPAR γ agonists), sitagliptīna lietotājiem novērotais hipoglikēmijas biežums bija līdzīgs kā placebo lietotājiem. Sitagliptīnu lietojot kombinācijā sulfonilurīnvielas atvasinājumiem vai insulīnam, novēroja hipoglikēmiju. Tādēļ, lai samazinātu hipoglikēmijas risku, varētu apsvērt sulfonilurīnvielas atvasinājumu vai insulīna mazākās devas lietošanu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Sitagliptīns tiek izvadīts caur nierēm. Lai sasniegtu sitagliptīna koncentrāciju plazmā, kas līdzīga kā pacientiem ar normālu nieru darbību, ieteicams lietot mazākas devas pacientiem ar GFĀ < 45 ml/min, kā arī pacientiem ar NSBS, kuriem nepieciešama hemodialīze vai peritoneālā dialīze (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktus).

Apsverot sitagliptīna lietošanu kombinācijā ar citām pret diabēta zālēm, jāpārbauda to lietošanas nosacījumi pacientiem ar nieru darbības traucējumiem.

Paaugstinātas jutības reakcijas

Periodā pēc zāļu reģistrācijas ir saņemti ziņojumi par nopietnām paaugstinātas jutības reakcijām pacientiem, kuri lietoja sitagliptīnu. Šīs reakcijas bija anafilakse, angioedēma un eksfoliatīvas ādas reakcijas, ieskaitot Stīvensa-Džonsona sindromu. Reakcijas attīstījās pirmo 3 mēnešu laikā pēc lietošanas uzsākšanas un daži ziņojumi tika saņemti pēc pirmās devas lietošanas. Ja šķiet, ka varētu rasties paaugstinātas jutības reakcijas, Ristaben lietošana būtu jāpārtrauc. Jānovērtē citi gadījuma iespējamie cēloņi un jāuzsāk alternatīva diabēta terapija.

Bullozais pemfigoīds

Pēcreģistrācijas ziņojumi par bullozo pemfigoīdu bijuši pacientiem, kas lietoja DPP-4 inhibitorus, ieskaitot sitagliptīnu. Ja ir radušās aizdomas par bullozo pemfigoīdu, Ristaben lietošana ir jāpārtrauc.

Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Citu zāļu ietekme uz sitagliptīnu

Tālāk aprakstītie klīniskie dati liecina, ka klīniski nozīmīgas mijiedarbības risks ar vienlaikus lietotām zālēm ir zems.

In vitro pētījumos pierādīts, ka galvenie enzīmi, kas ietekmē sitagliptīna farmakokinētiku, ir CYP3A4 ar CYP2C8 daļēju ietekmi. Metabolisms, tajā skaitā CYP3A4 mediētais, tikai nedaudz ietekmē sitagliptīna klīrensu pacientiem ar normālu nieru funkciju. Daudz nozīmīgāk sitagliptīna elimināciju metabolisms varētu ietekmēt, ja ir smagi nieru darbības traucējumi vai nieru slimība beigu stadijā (NSBS). Šī iemesla dēļ ir iespējams, ka spēcīgi CYP3A4 inhibitori (t.i., ketokonazols, itraconazols, ritonavīrs, klaritromicīns) varētu ietekmēt sitagliptīna farmakokinētiku pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai nieru slimību beigu stadijā. Spēcīgu CYP3A4 inhibitoru ietekme smagu nieru darbības traucējumu gadījumā klīniskajos pētījumos netika vērtēta.

Pētījumi *in vitro* liecināja, ka sitagliptīns ir p-glikoproteīna un organiskā anjonu transportvielas 3 (OAT3) substrāts. *In vitro* OAT3 mediēto sitagliptīna transportu inhibēja probenecīds, lai gan šķiet, ka klīniski nozīmīgas mijiedarbības risks ir niecīgs. OAT3 inhibitoru vienlaikus lietošana *in vivo* nav pētīta.

Metformīns: Lietojot vienlaikus vairākas 1 000 mg metformīna devas divreiz dienā kopā ar 50 mg sitagliptīna, pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu nozīmīgas sitagliptīna farmakokinētikas pārmaiņas nekonstatēja.

Ciklosporīns: Pētījums tika veikts, lai novērtētu ciklosporīna, spēcīga p-glikoproteīna inhibitora, ietekmi uz sitagliptīna farmakokinētiku. Lietojot vienlaikus vienreizēju 100 mg perorālu sitagliptīna devu un vienreizēju 600 mg perorālu ciklosporīna devu, sitagliptīna AUC un C_{max} palielinājās par attiecīgi aptuveni 29% un 68%. Šis sitagliptīna farmakokinētikas pārmaiņas netika uzskatītas par klīniski nozīmīgām. Sitagliptīna nieru klīrenss nozīmīgi nemainījās. Tādēļ nozīmīga mijiedarbība ar citiem p-glikoproteīna inhibitoriem nav gaidāma.

Sitagliptīna ietekme uz citām zālēm

Digoksīns: Sitagliptīnam bija neliela ietekme uz digoksīna plazmas koncentrāciju. Pēc 0,25 mg digoksīna lietošanas vienlaikus ar 100 mg Ristaben dienā 10 dienas digoksīna plazmas AUC palielinājās vidēji par 11% un plazmas C_{max} vidēji par 18%. Digoksīna devas pielāgot neiesaka. Tomēr pacienti ar digoksīna toksicitātes risku jānovēro, ja vienlaikus ordinē sitagliptīnu un digoksīnu.

Pētījumi *in vitro* liecināja, ka sitagliptīns neinhibē un neinducē CYP450 izoenzīmus. Klīniskos pētījumos sitagliptīns nozīmīgi neietekmēja metformīna, gliburīda, simvastatīna, rosiglitazona, varfarīna vai perorālo kontracepcijas līdzekļu farmakokinētiku, sniedzot *in vivo* pierādījumus par mazu iespēju izraisīt zāļu mijiedarbību ar CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 substrātiem un organisko katjonu transportvielu (OKT).

Sitagliptīns *in vivo* varētu būt vājš p-glikoproteīna inhibitors.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Nav pietiekamu datu par sitagliptīna lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem liecina par reproduktīvo toksicitāti, lietojot lielas devas (skatīt 5.3. apakšpunktu). Iespējamais risks cilvēkam nav zināms. Tā kā nav datu par cilvēkiem, Ristaben grūtniecības laikā lietot nedrīkst.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai sitagliptīns izdalās mātes pienā cilvēkam. Pētījumos ar dzīvniekiem konstatēta sitagliptīna izdalīšanās mātišu pienā. Ristaben nedrīkst lietot barošanas ar krūti laikā.

Fertilitāte

Pētījumi ar dzīvniekiem neliecina par ārstēšanas ar sitagliptīnu ietekmi uz tēviņu un mātīšu auglību. Par cilvēkiem trūkst datu.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Ristaben neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr, ja pacientam jāvada transportlīdzeklis vai jāapkalpo mehānismi, jāņem vērā, ka ziņots par reiboni un miegainību.

Tāpat pacientam jābūt informētam par hipoglikēmijas risku, ja Ristaben lieto kopā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumiem vai insulīnu.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Ziņots par nopietnām blakusparādībām, tajā skaita pankreatītu un paaugstinātas jutības reakcijām. Par hipoglikēmiju ziņots, lietojot kopā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumiem (4,7%-13,8%) un insulīnu (9,6%) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību kopsavilkums tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības pēc orgānu sistēmas klasēm un biežuma ir uzskaitītas zemāk (1.tabula). Biežuma definīcija: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

1. tabula. Placebo kontrolētos klīniskajos pētījumos par sitagliptīna lietošanu monoterapijā un pēcreģistrācijas pieredzē noteikto blakusparādību biežums

Nevēlamās blakusparādības	Nevēlamo blakusparādību biežums
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
trombocitopēnija	Reti
Imūnās sistēmas traucējumi	
paaugstinātas jutības reakcijas, arī anafilaktiskas ^{*, †}	Biežums - nav zināmi
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
hipoglikēmija [†]	Bieži
Nervu sistēmas traucējumi	
galvassāpes	Bieži
reibonis	Retāk
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
intersticiāla plaušu slimība [*]	Biežums - nav zināmi
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
aizcietējums	Retāk
vemšana [*]	Biežums - nav zināmi
akūts pankreatīts ^{*, †, ‡}	Biežums - nav zināmi
letāls un neletāls hemorāģisks un nekrotizējošs pankreatīts ^{*, †}	Biežums - nav zināmi

Nevēlamās blakusparādības	Nevēlamo blakusparādību biežums
Ādas un zemādas audu bojājumi	
nieze*	Retāk
angioedēma*, †	Biežums - nav zināmi
izsitumi*, †	Biežums - nav zināmi
nātrene*, †	Biežums - nav zināmi
ādas vaskulīts*, †	Biežums - nav zināmi
eksfoliatīva rakstura ādas patoloģijas, arī Stīvensa-Džonsona sindroms*, †	Biežums - nav zināmi
bullozais pemfigoīds*	Biežums - nav zināmi
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
artralģija*	Biežums - nav zināmi
mialģija*	Biežums - nav zināmi
muguras sāpes*	Biežums - nav zināmi
artropātija*	Biežums - nav zināmi
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
nieru darbības traucējumi*	Biežums - nav zināmi
akūta nieru mazspēja*	Biežums - nav zināmi

* Nevēlamās blakusparādības tika noteiktas pēcreģistrācijas uzraudzībā.

† Skatīt 4.4. apakšpunktā.

‡ Skatīt zemāk TECOS Kardiovaskulārā drošuma pētījumu.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Papildus iepriekšminētajām zāļu izraisītajām nevēlamajām blakusparādībām neatkarīgi no cēloniskas saistības ar zāļu lietošanu ar sitagliptīnu ārstētajiem pacientiem vismaz 5 % gadījumu ir aprakstītas tādas blakusparādības kā augšējo elpceļu infekcijas un nazofaringīts. Vēl citas blakusparādības, kas aprakstītas neatkarīgi no cēloniskas saistības ar zāļu lietošanu un biežāk ir novērotas ar sitagliptīnu ārstētajiem pacientiem (šo blakusparādību sastopamība nesasniedza 5 % līmeni, tomēr sitagliptīna grupā tās tika novērotas par > 0,5 % biežāk nekā kontroles grupā), bija osteoartrīts un sāpes ekstremitātēs.

Dažas nevēlamās blakusparādības pētījumos par sitagliptīna lietošanu kombinācijā ar citiem pret diabēta līdzekļiem ir novērotas biežāk nekā sitagliptīna monoterapijas pētījumos. Šādas blakusparādības bija hipoglikēmija (ļoti bieži novērota, lietojot kombinācijā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumiem un metformīnu), gripa (bieži novērota, lietojot kombinācijā ar insulīnu, to papildinot vai nepapildinot ar metformīnu), slikta dūša un vemšana (bieži novērota, lietojot kombinācijā ar metformīnu), meteorisms (bieži novērots, lietojot kombinācijā ar metformīnu vai pioglitazonu), aizcietējums (bieži novērots, lietojot kombinācijā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumiem un metformīnu), perifēra tūska (bieži novērota, lietojot kombinācijā ar pioglitazonu vai kopā ar pioglitazonu un metformīnu), miegainība un caureja (retāk novērota, lietojot kombinācijā ar metformīnu) un mutes sausums (retāk novērots, lietojot kombinācijā ar insulīnu, to papildinot vai nepapildinot ar metformīnu).

Pediatriiskā populācija

Nevēlamo blakusparādību profils klīniskajos pētījumos, kuros sitagliptīnu lietoja pediatriiskie pacienti ar 2. tipa cukura diabētu vecumā no 10 līdz 17 gadiem, bija salīdzināms ar to, kāds novērots pieaugušajiem.

TECOS kardiovaskulārā drošuma pētījums

Pētījumā kardiovaskulāro iznākumu novērtēšanai ar sitagliptīnu (*The Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS)*) tika iekļauti 7 332 pacienti, kurus ārstēja ar sitagliptīnu 100 mg dienā (vai 50 mg dienā, ja sākotnējais eGFĀ bija ≥ 30 un < 50 ml/min/1,73 m²), un 7 339 pacienti,

kuri saņēma placebo ārstēšanai paredzētajā populācijā. Abos gadījumos terapija tika pievienota parastajai shēmai, ar mērķi atbilstoši vietējiem HbA_{1c} standartiem un kardiovaskulārajiem riska faktoriem. Kopējā smagu blakusparādību incidence pacientiem, kuri saņēma sitagliptīnu, bija tāda pati kā pacientiem, kuri saņēma placebo.

Ārstēšanai paredzētajā populācijā pacientiem, kas sākumā lietoja insulīnu un/vai sulfonilurīnvielu, smagas hipoglikēmijas incidence bija 2,7 % tiem pacientiem, kuri saņēma sitagliptīnu, un 2,5 % pacientiem, kuri saņēma placebo; pacientu grupā, kas sākumā nelietoja insulīnu un/vai sulfonilurīnvielu, smagas hipoglikēmijas incidence bija 1,0 % pacientiem, kuri saņēma sitagliptīnu un 0,7 % pacientiem, kuri saņēma placebo. Nolēmuma apstiprinātu pankreatīta gadījumu incidence bija 0,3 % pacientiem, kuri saņēma sitagliptīnu, un 0,2 % pacientiem, kuri saņēma placebo.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Kontrolētu klīnisku pētījumu laikā veselīgiem cilvēkiem nozīmēja vienreizējas līdz 800 mg lielas sitagliptīna devas. Minimālu QTc pagarināšanos, kas netika uzskatīta par klīniski nozīmīgu, novēroja vienā pētījumā ar 800 mg sitagliptīna devu. Nav pieredzes par 800 mg lielāku devu lietošanu klīniskajos pētījumos. I fāzes atkārtotu devu pētījumos ar sitagliptīnu netika novērotas no devas atkarīgas klīniskas blakusparādības, lietojot devas līdz pat 600 mg dienā līdz pat 10 dienām un 400 mg dienā līdz pat 28 dienām.

Pārdozēšanas gadījumā iesaka veikt parastos pasākumus, piemēram, izvadīt neuzsūkušos materiālu no kuņģa-zarnu trakta, veikt klīnisku uzraudzību (tajā skaitā pierakstīt elektrokardiogrammu) un veikt uzturošas terapijas pasākumus, ja nepieciešams.

Sitagliptīns ir vāji dializējams. Klīniskos pētījumos aptuveni 3 – 4 stundu ilga hemodialīzes seansa laikā tika izvadīti 13,5% devas. Ilgstoša hemodialīze var tikt uzskatīta par klīniski piemērotu. Nav zināms, vai sitagliptīns ir dializējams ar peritoneālo dialīzi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretdiabēta līdzekļi, dipeptidilpeptidāzes 4 (DPP-4) inhibitori, ATĶ kods: A10BH01.

Darbības mehānisms

Ristaben ir perorālo antihiperglikēmisko līdzekļu, kurus sauc par dipeptidilpeptidāzes 4 (DPP-4) inhibitoriem, grupas preparāts. Glikēmijas kontroles uzlabošanās, ko novēroja, lietojot šīs zāles, var veicināt aktīvo inkretīna hormonu līmeņa paaugstināšanos. Inkretīnie hormoni, tostarp glikagonam līdzīgais peptīds-1 (GLP-1) un glikozes atkarīgais insulīntropiskais polipeptīds (GIP), izdalās zarnās visu dienu, un to līmenis palielinās pēc ēdienreizes. Inkretīni ir daļa no endogēnās sistēmas, kas iesaistīta glikozes homeostāzes fizioloģiskā regulācijā. Ja glikozes koncentrācija asinīs ir normāla vai palielināta, GLP-1 un GIP palielina insulīna sintēzi un izdalīšanos no aizkuņģa dziedzera bēta šūnām ar intracelulāro signāļceļu starpniecību, iesaistot ciklisko AMF. Pierādīts, ka ārstēšana ar GLP-1 vai DPP-4 inhibitoriem 2. tipa cukura diabēta dzīvnieku modeļiem uzlabo bēta šūnu atbildreakciju pret glikozi un stimulē insulīna biosintēzi un izdalīšanos. Ja ir augstāks insulīna līmenis, uzlabojas glikozes saistīšanās audos. Turklāt GLP-1 pazemina glikagona sekrēciju no aizkuņģa dziedzera alfa šūnām. Samazināta glikagona koncentrācija līdz ar augstāku insulīna līmeni samazina glikozes

veidošanos aknās, kā rezultātā samazinās glikozes līmenis asinīs. GLP-1 un GIP efekti ir atkarīgi no glikozes līmeņa, piemēram, ja glikozes koncentrācija asinīs ir zema, GLP-1 izraisītu insulīna sekrēcijas un glikagona sekrēcijas nomākumu nenovēro. Pieaugot glikozes koncentrācijai virs normālā līmeņa, palielinās gan GLP-1, gan GIP insulīna sekrēcijas stimulācija. Turklāt GLP-1 neietekmē normālu glikagona atbildreakciju hipoglikēmijas gadījumā. GLP-1 un GIP aktivitāti ierobežo DPP-4 enzīms, kas ātri hidrolizē inkretīnos hormonus, veidojot neaktīvus produktus. Sitagliptīns novērš DPP-4 veikto inkretīno hormonu hidrolīzi, tādējādi palielinot GLP-1 un GIP aktīvo formu koncentrāciju plazmā. Palielinot aktīvā inkretīna līmeni, sitagliptīns palielina insulīna izdalīšanos un mazina glikagona līmeni no glikozes atkarīgā veidā. 2. tipa cukura diabēta slimniekiem ar hiperglikēmiju šīs insulīna un glikagona līmeņa pārmaiņas samazina A_{1c} hemoglobīna (HbA_{1c}) līmeni un glikozes koncentrāciju tukšā dūša un postprandiāli. No glikozes līmeņa atkarīgais sitagliptīna mehānisms ir atšķirīgs no sulfonilurīnvielas atvasinājumu mehānisma, kas palielina insulīna sekrēciju pat tad, kad glikozes līmenis ir zems, un var izsaukt hipoglikēmiju 2. tipa cukura diabēta pacientiem un veseliem cilvēkiem. Sitagliptīns ir spēcīgs un ļoti selektīvs DPP-4 enzīma inhibitoris un terapeitiskās koncentrācijās nenomāc ļoti līdzīgos enzīmus DPP-8 vai DPP-9.

Divu dienu pētījumā veseliem cilvēkiem sitagliptīns viens pats paaugstināja aktīvā GLP-1 koncentrāciju, turpretim metformīns viens pats līdzīgā mērā paaugstināja aktīvā un kopējā GLP-1 koncentrācijas. Sitagliptīna un metformīna vienlaikus lietošanai bija papildinoša iedarbība uz aktīvā GLP-1 koncentrāciju. Sitagliptīns, bet ne metformīns, paaugstināja aktīvā GIP koncentrāciju.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Kopumā pieaugušiem pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu sitagliptīns uzlaboja glikēmijas kontroli, to lietojot monoterapijā vai kombinētā terapijā (skatīt 2. tabulu).

Tika veikti divi pētījumi, lai noteiktu sitagliptīna monoterapijas efektivitāti un drošumu. Ārstēšana ar 100 mg sitagliptīna monoterapiju vienu reizi dienā 2 pētījumos, viens ilga 18 nedēļas un viens 24 nedēļas, nozīmīgi uzlaboja HbA_{1c} , glikozes līmeni plazmā tukšā dūša (GPTD) un 2 stundu postprandiālo glikozes līmeni (2 stundu PPG), salīdzinot ar placebo. Novēroja bēta šūnu funkcijas surogātmarķierus, tostarp HOMA- β (homeostāzes modeļa vērtējums- β - *Homeostasis Model Assessment- β*), proinsulīna un insulīna attiecību un bēta šūnu atbildreakcijas spēju mērījumu uzlabošanas no biežu paraugu ēdienreizes panesamības testa. Novērotā hipoglikēmijas sastopamība ar sitagliptīnu ārstētiem pacientiem bija līdzīga kā ar placebo ārstētiem cilvēkiem. Lietojot sitagliptīna terapiju, ķermeņa masa, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, nepalielinājās nevienā pētījumā pretstatā nelielam samazinājumam pacientiem, kas saņēma placebo.

Divos 24 nedēļu sitagliptīna kā papildus terapijas līdzekļa pētījumos, vienā - kombinācijā ar metformīnu un vienā - kombinācijā ar pioglitazonu, sitagliptīns, lietots pa 100 mg vienu reizi dienā, uzrādīja nozīmīgu glikēmijas parametru uzlabošanu, salīdzinot ar placebo. Sitagliptīna lietotājiem novērotās sākotnējā ķermeņa masas izmaiņas bija līdzīgas kā placebo lietotājiem. Šajos pētījumos sitagliptīna lietotājiem novērotais hipoglikēmiju biežums bija līdzīgs kā placebo lietotājiem.

Tika veikts 24 nedēļu placebo kontrolēts pētījums, kurā novērtēja sitagliptīna (100 mg vienu reizi dienā) kombinācijas ar glimepirīdu vai kombinācijas ar glimepirīdu un metformīnu drošumu un efektivitāti. Pievienojot sitagliptīnu tikai glimepirīdam vai glimepirīda un metformīna kombinācijai, novēroja nozīmīgu glikēmisko parametru uzlabošanu. Ar sitagliptīnu ārstētiem pacientiem konstatēja nelielu ķermeņa masas pieaugumu, salīdzinot ar placebo.

Tika veikts 26 nedēļu placebo kontrolēts pētījums, lai novērtētu sitagliptīna (100 mg vienu reizi dienā) pievienošanas pioglitazona un metformīna kombinācijai efektivitāti un drošumu. Pievienojot sitagliptīnu pioglitazona un metformīna kombinācijai, novēroja nozīmīgu glikēmisko parametru uzlabošanu. Sitagliptīna lietotājiem novērotās ķermeņa masas izmaiņas, salīdzinot ar sākuma stāvokli, bija līdzīgas kā placebo lietotājiem. Arī hipoglikēmijas incidence pacientiem, kuri lietoja sitagliptīnu, salīdzinot ar placebo, bija līdzīga.

Tika veikts 24 nedēļu placebo kontrolēts pētījums, kurā novērtēja sitagliptīna (100 mg vienu reizi dienā) pievienošanas insulīnam (ar stabilu devu vismaz 10 nedēļas) kopā ar metformīnu vai bez tā (vismaz 1 500 mg) drošumu un efektivitāti. Pacienti, kuri lietoja iepriekš sajauktu insulīnu, vidējā dienas deva bija 70,9 V/dienā. Pacienti, kuri lietoja iepriekš nesajauktu (vidēji ilgas vai ilgstošas darbības) insulīnu, vidējā dienas deva bija 44,3 V/dienā. Insulīnam pievienojot sitagliptīnu, novēroja nozīmīgu glikēmisko parametru uzlabošanu. Nevienā no pacientu grupām nebija nozīmīgas sākotnējā ķermeņa masas izmaiņas.

24 nedēļu placebo kontrolēts sākotnējās terapijas faktoriāls pētījums, lietojot sitagliptīnu 50 mg divas reizes dienā kombinācijā ar metformīnu (500 mg vai 1 000 mg divas reizes dienā), uzrādīja nozīmīgus uzlabojumus glikēmijas parametros, salīdzinot ar katra medikamenta monoterapiju. Ķermeņa masas samazināšanās ar sitagliptīna un metformīna kombināciju bija līdzīga tai, kāda tika novērota ar metformīna monoterapiju vai placebo; nebija nekādu izmaiņu no sākotnējā ķermeņa masas līmeņa pacientiem ar sitagliptīna monoterapiju. Hipoglikēmijas sastopamība ārstēšanas grupām bija līdzīga.

2. tabula. HbA_{1c} placebo kontrolēta monoterapijas un kombinētās terapijas pētījuma rezultāti*

Pētījums	HbA _{1c} vidējais sākotnējais līmenis (%)	Vidējās izmaiņas no HbA _{1c} sākotnējā līmeņa (%)†	Placebo koriģētas vidējās HbA _{1c} izmaiņas (%)‡ (95% TI)
Monoterapijas pētījums			
Sitagliptīns 100 mg vienu reizi dienā [§] (N=193)	8,0	-0,5	-0,6 [‡] (-0,8; -0,4)
Sitagliptīns 100 mg vienu reizi dienā (N=229)	8,0	-0,6	-0,8 [‡] (-1,0; -0,6)
Kombinētās terapijas pētījums			
Pievienojot sitagliptīnu 100 mg reizi dienā metformīna terapijai (N=453)	8,0	-0,7	-0,7 [‡] (-0,8; -0,5)
Pievienojot sitagliptīnu 100 mg reizi dienā pioglitazona terapijai (N=163)	8,1	-0,9	-0,7 [‡] (-0,9; -0,5)
Pievienojot sitagliptīnu 100 mg reizi dienā glimepirīda terapijai (N=102)	8,4	-0,3	-0,6 [‡] (-0,8; -0,3)
Pievienojot sitagliptīnu 100 mg reizi dienā glimepirīda + metformīna terapijai (N=115)	8,3	-0,6	-0,9 [‡] (-1,1; -0,7)

Pievienojot sitagliptīnu 100 mg reizi dienā jau esošajai pioglitazona + metformīna terapijai [#] (N=152)	8,8	-1,2	-0,7 [‡] (-1,0; -0,5)
Sākotnējā terapija (divas reizes dienā) sitagliptīns 50 mg + metformīns 500 mg (N=183)	8,8	-1,4	-1,6 [‡] (-1,8; -1,3)
Sākotnējā terapija (divas reizes dienā) sitagliptīns 50 mg + metformīns 1 000 mg (N=178)	8,8	-1,9	-2,1 [‡] (-2,3; -1,8)
Pievienojot sitagliptīnu 100 mg reizi dienā jau esošajai insulīna (+/- metformīna) terapijai (N=305)	8,7	-0,6 [¶]	-0,6 [‡] (-0,7; -0,4)

* Visu ārstēto pacientu kopskaits (ārstēšanai paredzēto pacientu analīzes).

[†] Mazākā vidējā kvadrātiskā novirze, koriģēta attiecībā uz iepriekšēju antihiperģlikēmisku terapiju un sākumstāvokļa rādītāju.

[‡] p<0,001 salīdzinot ar placebo vai placebo + kombinētā terapija.

[§] HbA_{1c} (%) 18. nedēļā.

^{||} HbA_{1c} (%) 24. nedēļā

[#] HbA_{1c} (%) 26. nedēļā

[¶] Mazākā vidējā kvadrātiskā novirze, koriģēta attiecībā uz metformīna lietošanu 1. vizītē (jā/nē), insulīna (iepriekš sajaukta, salīdzinot ar iepriekš nesajauktu [vidēji ilgās vai ilgstošās darbības]) lietošanu 1. vizītē, un sākumstāvokļa rādītāju.

Mijiedarbība starp terapijas grupām (metformīna un insulīna lietošana) nebija nozīmīga (p >0,10).

24 nedēļu ilgā, aktīvi (ar metformīnu)-kontrolētā pētījumā salīdzināja sitagliptīna 100 mg vienu reizi dienā (N=528) un metformīna (N=522) lietošanas efektivitāti un drošumu pacientiem, kuriem diēta un fiziskā aktivitāte nenodrošina pietiekamu glikēmijas kontroli un kuri nesaņēma pretglikēmisko ārstēšanu (bez terapijas vismaz 4 mēnešus). Metformīna vidējā dienas deva bija aptuveni 1 900 mg. HbA_{1c} samazinājums no vidējā rādītāja 7,2% sākumstāvoklī bija - 0,43% sitagliptīnam un - 0,57% metformīnam (analizējot saskaņā ar protokolu). Kopējais ar zāļu lietošanu saistīto kuņģa - zarnu trakta blakusparādību sastopamības biežums pacientiem, kuri tika ārstēti ar sitagliptīnu bija 2,7%, salīdzinot ar 12,6% pacientiem, kuri tika ārstēti ar metformīnu. Hipoglikēmijas sastopamība ārstēšanas grupās būtiski neatšķīrās (sitagliptīna grupā 1,3%; metformīna 1,9%). Ķermeņa masa, salīdzinot ar sākumstāvokli, samazinājās abās grupās (sitagliptīna grupā par -0,6 kg; metformīna grupā par -1,9 kg).

Pētījumā, kurā salīdzināja sitagliptīnu 100 mg reizi dienā vai glipizīda (sulfonilurīnvielas atvasinājuma) pievienošanas efektivitāti un drošumu pacientiem ar nepietiekamu glikēmijas kontroli, lietojot metformīna monoterapiju, sitagliptīns bija līdzīgs glipizīdam HbA_{1c} samazināšanas ziņā. Vidējā glipizīda deva, ko lietoja salīdzinošajā grupā, bija 10 mg dienā, kas bija aptuveni 40% no pacientam nepieciešamās glipizīda devas ≤5 mg/dienā pētījuma laikā. Tomēr vairāk pacientu sitagliptīna grupā, salīdzinot ar glipizīda grupu, pārtrauca zāļu lietošanu efektivitātes trūkuma dēļ. Ar sitagliptīnu ārstētiem pacientiem konstatēja nozīmīgu vidējās ķermeņa masas samazinājumu, salīdzinot ar sākotnējo, pretstatā nozīmīgam ķermeņa masas pieaugumam pacientiem, kuriem lietots glipizīds (-1,5 pret + 1,1 kg). Šajā pētījumā proinsulīna pret insulīnu attiecība, kas ir insulīna sintēzes un atbrīvošanās efektivitātes rādītājs, uzlabojās, lietojot sitagliptīnu, un pasliktinājās, lietojot glipizīda terapiju. Hipoglikēmijas sastopamība sitagliptīna grupā (4,9%) bija nozīmīgi mazāka nekā glipizīda grupā (32,0%).

Tika izstrādāts 24 nedēļas ilgs ar placebo kontrolēts pētījums, kurā piedalījās 660 pacientu, lai vērtētu insulīna ekonomijas efektivitāti un sitagliptīna lietošanas (pa 100 mg vienu reizi dienā) drošumu, insulīna terapijas intensificēšanas laikā to lietojot papildus glargīna insulīnam un/vai metformīnam (vismaz pa 1 500 mg). Sākotnējais HbA_{1c} līmenis bija 8,74 %, un insulīna dienas deva pirms pētījuma sākšanas bija 37 SV. Pacienti bija instruēti titrēt glargīna insulīna devu, ņemot vērā glikozes līmeni kapilārajās asinīs tukšā dūšā. 24. nedēļā ar sitagliptīnu ārstētajiem pacientiem insulīna dienas deva bija palielināta par 19 SV dienā un 24 SV dienā placebo saņēmušajiem pacientiem. Ar sitagliptīnu un insulīnu ārstētajiem pacientiem (viņi bija vai nebija saņēmuši metformīnu) HbA_{1c} līmenis bija pazeminājies par - 1,31 % salīdzinājumā ar pazemināšanos par - 0,87 % placebo un insulīnu saņēmušajiem pacientiem (viņi bija vai nebija saņēmuši metformīnu). Rezultāts atšķīrās par - 0,45 % (95 % TI: - 0,60; - 0,29). Hipoglikēmijas sastopamība ar sitagliptīnu un insulīnu ārstētajiem pacientiem (viņi bija vai nebija saņēmuši metformīnu) bija 25,2 %, bet ar placebo un insulīnu ārstētajiem pacientiem (viņi bija vai nebija saņēmuši metformīnu) hipoglikēmijas sastopamība bija 36,8 %. Šī sastopamības atšķirība galvenokārt radās tādēļ, ka placebo grupā lielākai pacientu procentuālajai daļai bija vismaz trīs hipoglikēmijas gadījumi (9,4 pret 19,1 % gadījumu). Smagas hipoglikēmijas gadījumu sastopamības atšķirības netika novērotas.

Tika veikts pētījums pacientiem ar vidēji smagiem līdz smagiem nieru darbības traucējumiem, kurā salīdzināja sitagliptīna 25 vai 50 mg vienu reizi dienā ar glipizīda 2,5 līdz 20 mg/dienā. Šajā pētījumā tika iesaistīti 423 pacienti ar hroniskiem nieru darbības traucējumiem (noteiktais glomerulārās filtrācijas ātrums <50 ml/min). Pēc 54 nedēļām HbA_{1c} samazinājums no vidējā rādītāja sākumstāvoklī bija -0,76% sitagliptīnam un -0,64% glipizīdam (analizējot saskaņā ar protokolu). Šajā pētījumā sitagliptīna 25 vai 50 mg vienu reizi dienā efektivitātes un drošuma profils parasti bija līdzīgs kā novērots citos monoterapijas pētījumos pacientiem ar normālu nieru darbību. Hipoglikēmijas sastopamība sitagliptīna grupā (6,2%) bija būtiski mazāka nekā glipizīda grupā (17,0%). Bija arī ievērojama atšķirība starp grupām attiecībā uz sākotnējās ķermeņa masas izmaiņām (sitagliptīna grupā -0,6 kg; glipizīda grupā +1,2 kg).

Kādā citā pētījumā, kas tika veikts 129 pacientiem ar NSBS, kuriem veic dialīzi, salīdzināja sitagliptīna 25 mg vienu reizi dienā ar glipizīda 2,5 līdz 20 mg/dienā. Pēc 54 nedēļām HbA_{1c} samazinājums no vidējā rādītāja sākumstāvoklī bija -0,72% sitagliptīnam un -0,87% glipizīdam. Šajā pētījumā sitagliptīna 25 mg vienu reizi dienā efektivitātes un drošuma profils kopumā bija līdzīgs tam, kādu novēroja citos monoterapijas pētījumos pacientiem ar normālu nieru darbību. Hipoglikēmijas sastopamība būtiski neatšķīrās starp ārstēšanas grupām (sitagliptīna grupā 6,3%; glipizīda grupā 10,8%).

Citā pētījumā, kurā tika iesaistīts 91 pacients ar 2. tipa cukura diabētu un hroniskiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss <50 ml/min), sitagliptīna 25 vai 50 mg vienu reizi dienā ārstēšanas drošums un panesamība kopumā bija līdzīgs placebo. Turklāt pēc 12 nedēļām, vidējais HbA_{1c} samazinājums (sitagliptīna grupā -0,59%; placebo grupā -0,18%) un vidējais GPTD samazinājums (sitagliptīna grupā -25,5 mg/dl; placebo grupā -3,0 mg/dl) parasti bija līdzīgs kā novērots citos monoterapijas pētījumos pacientiem ar normālu nieru darbību (skatīt 5.2. apakšpunktā).

TECOS bija nejausināts pētījums ar 14 671 pacientiem ārstēšanai paredzētajā populācijā ar HbA_{1c} ≥ 6,5 līdz 8,0 % ar iepriekš zināmu KV slimību, kuri saņēma sitagliptīnu (7 332) 100 mg dienā (vai 50 mg dienā, ja sākotnējais eGFĀ bija ≥ 30 un < 50 ml/min/1,73 m²) vai placebo (7 339), pievienojot parastajai shēmai, ar mērķi atbilstoši vietējiem HbA_{1c} standartiem un KV riska faktoriem. Pacienti ar eGFĀ < 30 ml/min/1,73 m² netika iesaistīti pētījumā. Pētījumā populācijā bija 2 004 pacienti vecumā ≥ 75 gadiem un 3 324 pacienti ar nieru darbības traucējumiem (eGFĀ < 60 ml/min/1,73 m²).

Pētījuma laikā kopējā novērtētā vidējā (SN) HbA_{1c} atšķirība starp sitagliptīna un placebo grupu bija 0,29 % (0,01), 95 % TI (-0,32; -0,27); p<0,001.

Primārais kardiovaskulārais mērķa kritērijs bija salikts, aptverot pirmo kardiovaskulārās nāves notikumu, nefatālu miokarda infarktu, nefatālu insultu vai stacionēšanu nestabilas stenokardijas dēļ. Sekundārie kardiovaskulārie mērķa kritēriji ietvēra pirmo kardiovaskulārās nāves notikumu, nefatālu miokarda infarktu, nefatālu insultu; primārā kopuma atsevišķo komponentu pirmo notikumu; visu cēloņu izraisītu mirstību; un stacionēšanu sastrēguma sirds mazspējas dēļ.

Pēc 3 gadu ilga mediānā apsekojuma sitagliptīns, pievienojot parastajai shēmai, nepalielināja lielāko kardiovaskulāro blakusparādību risku vai stacionēšanas risku sirds mazspējas dēļ, salīdzinot ar parasto shēmu bez sitagliptīna pievienošanas terapijai pacientiem ar 2. tipa diabētu (3. tabula).

3. tabula. Salikto kardiovaskulāro mērķa kritēriju un galveno sekundāro mērķa kritēriju biežums

	Sitagliptīns 100 mg		Placebo		Riska attiecība (95% TI)	p- vērtība [†]
	N (%)	Inciden- ces biežums uz 100 pacient- gadiem*	N (%)	Inciden- ces biežums uz 100 pacient- gadiem*		
Analīze ārstēšanai paredzētajā populācijā						
Pacientu skaits	7 332		7 339			
Primārais saliktais mērķa kritērijs (Kardiovaskulārā nāve, nefatāls miokarda infarkts, nefatāls insults vai stacionēšana nestabilas stenokardijas dēļ)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89–1,08)	<0,001
Sekundārais saliktais mērķa kritērijs (Kardiovaskulārā nāve, nefatāls miokarda infarkts vai nefatāls insults)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89–1,10)	<0,001
Sekundārais mērķa kritērijs						
Kardiovaskulārā nāve	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89–1,19)	0,711
Visi miokarda infarkti (fatāli un nefatāli)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81–1,11)	0,487
Visi insultu (fatāli un nefatāli)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79–1,19)	0,760
Stacionēšana nestabilas stenokardijas dēļ	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70–1,16)	0,419
Visu cēloņu izraisīta mirstība	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90–1,14)	0,875
Stacionēšana sirds mazspējas dēļ [‡]	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83–1,20)	0,983

* Incidences biežums uz 100 pacientgadiem tiek aprēķināts kā $100 \times$ (kopējais pacientu skaits ar ≥ 1 notikumu attiecīgā iedarbības perioda laikā uz pacientgadiem turpmākajā laika periodā).

[†] Balstīts uz Cox modeli, samērojot pēc reģioniem. Saliktajiem mērķa kritērijiem p vērtības atbilst ne-zemākiem testiem ar mērķi parādīt, ka riska attiecība ir mazāka par 1,3. Visiem citiem mērķa kritērijiem p vērtības atbilst riska biežuma atšķirību testam.

[‡] Analizējot stacionēšanu sirds mazspējas dēļ, tika samērots pēc sākotnējās sirds mazspējas anamnēzes.

Pediatriskā populācija

Lai noteiktu sitagliptīna efektivitāti un drošumu, to lietojot pa 100 mg vienreiz dienā pediatriskiem pacientiem (vecumā no 10 līdz 17 gadiem) ar 2. tipa cukura diabētu, kuri vismaz 12 nedēļas nesaņēma antihiperģlikēmisku terapiju (HbA1c no 6,5 % līdz 10 %) vai vismaz 12 nedēļas saņēma stabilu insulīna devu (HbA1c no 7 % līdz 10 %), tika veikts 54 nedēļas ilgs, dubultmaskēts pētījums. Pacienti

tika nejaušināti iedalīti grupās, kas 20 nedēļas lietoja sitagliptīnu pa 100 mg vienreiz dienā vai placebo.

Vidējais HbA1c pētījuma sākumā bija 7,5 %. Pēc 20 nedēļām 100 mg sitagliptīna grupā netika novērota nozīmīga HbA1c līmeņa pazemināšanās. HbA1c līmenis pacientiem sitagliptīna grupā (N=95) bija pazeminājies par 0,0 %, bet placebo grupā (N=95) – par 0,2 %, starpība starp grupām bija -0,2 % (95 % TI: -0,7; 0,3). Skatīt 4.2 apakšpunktu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc 100 mg devas perorālas lietošanas veseliem cilvēkiem sitagliptīns ātri uzsūcās, maksimālo koncentrāciju plazmā (vidējais T_{max}) sasniedzot 1 – 4 stundās pēc devas lietošanas, vidējais siptagliptīna plazmas AUC bija 8,52 $\mu\text{M}\cdot\text{h}$, C_{max} bija 950 nM. Sitagliptīna absolūtā biopieejamība ir aptuveni 87%. Tā kā augsta tauku satura maltītes vienlaikus lietošana ar sitagliptīnu farmakokinētiku neietekmēja, sitagliptīnu var lietot kopā ar ēdienu vai bez tā.

Sitagliptīna plazmas AUC palielinājās proporcionāli devai. Devas proporcionalitāti nekonstatēja C_{max} un C_{24h} (C_{max} palielinājās nedaudz vairāk nekā devai proporcionāli, un C_{24h} palielinājās nedaudz mazāk nekā devai proporcionālā veidā).

Izkliede

Vidējais izklijes tilpums līdzsvara apstākļos pēc vienreizējas 100 mg intravenozas sitagliptīna devas ievadīšanas veseliem cilvēkiem ir aptuveni 198 litri. Sitagliptīna frakcija, kas atgriezeniski saistīta ar plazmas proteīniem, ir maza (38%).

Biotransformācija

Sitagliptīns tiek primāri eliminēts neizmainītā veidā ar urīnu, un metabolisms ir neliels. Aptuveni 79% sitagliptīna izdalās neizmainītā veidā ar urīnu.

Pēc [^{14}C]sitagliptīna perorālas lietošanas aptuveni 16% radioaktīvā savienojuma izdalījās sitagliptīna metabolītu veidā. Sešus metabolītus konstatēja nelielā daudzumā un nav gaidāms, ka tie ietekmēs sitagliptīna plazmas DPP-4 nomācošo aktivitāti. *In vitro* pētījumi liecina, ka galvenais enzīms, kas nodrošina sitagliptīna ierobežoto metabolismu, ir CYP3A4 ar CYP2C8 daļēju ietekmi.

Dati *in vitro* liecināja, ka sitagliptīns nav CYP izoenzīmu CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 vai 2B6 inhibitors un nav CYP3A4 un CYP1A2 induktors.

Eliminācija

Pēc perorālas [^{14}C]sitagliptīna devas lietošanas veseliem cilvēkiem aptuveni 100% lietotā radioaktīvā elementa izdalījās ar izkārnījumiem (13%) vai urīnu (87%) nedēļas laikā pēc devas lietošanas. Šķietamais terminālais $t_{1/2}$ pēc 100 mg perorālas sitagliptīna devas lietošanas bija aptuveni 12,4 stundas. Lietojot vairākas devas, sitagliptīns uzkrājas tikai nedaudz. Nieru klīrenss bija aptuveni 350 ml/min.

Sitagliptīna eliminācija notiek galvenokārt caur nierēm ekskrecijas veidā un ietver aktīvu tubulāru sekrēciju. Sitagliptīns ir cilvēka organisko anjonu transportvielas-3 (cOAT-3) substrāts, kas var būt iesaistīts sitagliptīna eliminācijā caur nierēm. cOAT-3 klīniskā nozīme sitagliptīna transportā nav noteikta. Sitagliptīns ir arī p-glikoproteīna substrāts, kas arī var būt iesaistīts sitagliptīna renālas eliminācijas mediēšanā. Taču ciklosporīns, p-glikoproteīna inhibitors, nemazina sitagliptīna nieru klīrensu. Sitagliptīns nav OCT2 vai OAT1 substrāts vai PEPT1/2 transportviela. *In vitro* pie terapeitiski nozīmīgas plazmas koncentrācijas sitagliptīns neinhibēja OAT3 ($IC_{50}=160 \mu\text{M}$) vai p-glikoproteīna (līdz 250 μM) mediēto transportu. Klīniskā pētījumā sitagliptīns nedaudz ietekmēja digoksīna plazmas koncentrāciju, kas liecina, ka sitagliptīns varētu būt mērens p-glikoproteīna inhibitors.

Raksturojums pacientiem

Sitagliptīna farmakokinētika veseliem cilvēkiem un pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu kopumā bija līdzīga.

Nieru darbības traucējumi

Vienas devas atklātu pētījumu veica, lai novērtētu sitagliptīna samazinātu devu (50 mg) farmakokinētiku pacientiem ar dažādas pakāpes hroniskiem nieru darbības traucējumiem salīdzinājumā ar veseliem kontroles grupas cilvēkiem. Pētījumā bija iekļauti pacienti ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem, kā arī pacienti ar NSBS, kuriem veic hemodialīzi. Papildus, izmantojot populācijas farmakokinētikas analīzes, tika izvērtēta nieru darbības traucējumu ietekme uz sitagliptīna farmakokinētiku pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (ieskaitot NSBS).

Salīdzinot ar veseliem kontroles grupas cilvēkiem, sitagliptīna plazmas AUC palielinājās aptuveni 1,2 reizes un 1,6 reizes attiecīgi pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem ($GF\bar{A} \geq 60$ līdz < 90 ml/min) un pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem ($GF\bar{A} \geq 45$ līdz < 60 ml/min). Ņemot vērā, ka šāda līmeņa paaugstināšanās nav klīniski nozīmīga, devu pielāgošana šiem pacientiem nav nepieciešama.

Sitagliptīna plazmas AUC palielinājās aptuveni divkārt pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem ($GF\bar{A} \geq 30$ līdz < 45 ml/min), un aptuveni četrkārt pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ($GF\bar{A} < 30$ ml/min), ieskaitot pacientus ar NSBS, kuriem veic hemodialīzi. Sitagliptīnu nelielā daudzumā izvadīja ar hemodialīzi (13,5% 3 – 4 stundu ilga hemodialīzes seansa laikā, sākot no 4 stundas pēc devas lietošanas). Lai sasniegtu sitagliptīna koncentrāciju plazmā, kas līdzīga kā pacientiem ar normālu nieru darbību, ieteicams lietot mazākas devas pacientiem ar $GF\bar{A} < 45$ ml/min (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh* vērtējums ≤ 9) Ristaben devas pielāgošana nav nepieciešama. Nav klīniskās pieredzes pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh* vērtējums > 9). Taču tā kā sitagliptīns tiek izvadīts galvenokārt caur nierēm, nav gaidāms, ka smagi aknu darbības traucējumi ietekmēs sitagliptīna farmakokinētiku.

Gados vecāki pacienti

Vecuma dēļ devas pielāgošana nav nepieciešama. Ņemot vērā 1. un 2. fāzes datu populācijas farmakokinētikas analīzi, vecums klīniski nozīmīgi sitagliptīna farmakokinētiku neietekmē. Gados vecākiem cilvēkiem (65 – 80 g.v.) bija aptuveni par 19% augstāka sitagliptīna koncentrācija plazmā nekā jaunākiem cilvēkiem.

Pediātriskā populācija

Sitagliptīna farmakokinētika (pēc vienreizējas 50 mg, 100 mg vai 200 mg devas lietošanas) tika pētīta pediātriskiem pacientiem (vecumā no 10 līdz 17 gadiem) ar 2. tipa cukura diabētu. Šajā pacientu grupā pēc devas koriģētais sitagliptīna AUC plazmā bija par aptuveni 18 % mazāks nekā AUC pieaugušiem pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu pēc 100 mg devas. Pamatojoties uz to, ka 50 mg un 100 mg devas gadījumā FK/FD attiecība nemainās, novērotā atšķirība netiek uzskatīta par klīniski būtisku salīdzinājumā ar pieaugušiem pacientiem. Sitagliptīns nav pētīts pediātriskiem pacientiem vecumā līdz 10 gadiem.

Citas pacientu īpašības

Vecuma, rases vai ķermeņa masas indeksa (KMI) dēļ devas pielāgošana nav nepieciešama. Pamatojoties uz saliktu 1. fāzes farmakokinētikas datu un 1. un 2. fāzes datu populācijas farmakokinētikas analīzi, šīs īpašības klīniski nozīmīgi sitagliptīna farmakokinētiku neietekmēja.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Grauzējiem, ja sistēmiskā ietekme 58 reizes pārsniedza iedarbības līmeni cilvēkam, novēroja toksisku ietekmi uz nierēm un aknām, bet līmeni bez ietekmes konstatēja kā atbilstošu 19 reizes lielākam par cilvēka iedarbības līmeni. Žurkām, ja iedarbība 67 reizes pārsniedza klīniskās iedarbības līmeni, novēroja priekšzobu patoloģiju; pamatojoties uz 14 nedēļu pētījumu žurkām, līmenis bez ietekmes šai atradei bija 58 reizes lielāks par iedarbības līmeni cilvēkam. Šo atradņu nozīme cilvēkam nav zināma. Pārejošas ar ārstēšanu saistītas fiziskas pazīmes, no kurām dažas liecina par neirālu toksicitāti, piemēram, elpošana caur atvērtu muti, siekalošanās, baltu putu atvemšana, ataksija, trīce, samazināta aktivitāte un/vai saliekta ķermeņa poza, novēroja suņiem, ja iedarbības līmenis aptuveni 23 reizes pārsniedza klīniskās iedarbības līmeni. Turklāt ļoti nelielu vai vieglu skeleta muskuļu deģenerāciju novēroja arī histoloģiski, lietojot devas, kas rada sistēmisku iedarbību, kas aptuveni 23 reizes pārsniedz iedarbības līmeni cilvēkam. Līmenis bez ietekmes šai atradei bija pie 6 reizes lielāka iedarbības līmeņa nekā klīniskā iedarbība.

Preklīniskos pētījumos nav pierādīts, ka sitagliptīns būtu genotoksisks. Sitagliptīns nebija kancerogēnisks pelēm. Ja sistēmiskās iedarbības līmenis 58 reizes pārsniedza iedarbības līmeni cilvēkam, žurkām konstatēja palielinātu aknu adenomu un karcinomu sastopamību. Tā kā pierādīts, ka hepatotoksicitāte korelē ar aknu jaunveidojumu rašanos žurkām, šī palielinātā aknu audzēju sastopamība žurkām bija sekundāra hroniski toksiskai ietekmei uz aknām, lietojot šādas lielas devas. Lielās drošības diapazona dēļ (19 reizes lielāks līmenis bez ietekmes) šīs neoplastiskās pārmaiņas netiek uzskatītas par nozīmīgām cilvēkam.

Žurku tēviņiem un mātītēm, lietojot sitagliptīnu pirms pārošanās un tās laikā, nelabvēlīgu ietekmi uz auglību nenovēroja.

Pre-/postnatālās attīstības pētījumā, kas veikts ar žurkām, sitagliptīnam blakusparādības nekonstatēja.

Reproduktīvās toksicitātes pētījumos konstatēja nelielu ar terapiju saistītu augļa ribu anomāliju (trūkstošas, hipoplastiskas un izlocītas ribas) biežuma palielināšanos žurku pēcnācējiem, ja sistēmiskās iedarbības līmenis vairāk nekā 29 reizes pārsniedza iedarbības līmeni cilvēkam. Trušiem pie iedarbības līmeņa, kas 29 reizes pārsniedz iedarbības līmeni cilvēkam, novēroja toksisku ietekmi uz mātīti. Plašā drošības intervāla dēļ šīs atrades neliecina par nozīmīgu risku cilvēka reproduktivitātei. Sitagliptīns izdalās nozīmīgā daudzumā žurku mātīšu pienā (attiecība pienā/plazmā 4:1).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols:

mikrokristāliskā celuloze (E460)
kalcija hidroģēnfosfāts, bezūdens (E341)
kroskarmelozes nātrija sāls (E468)
magnija stearāts (E470b)
nātrija stearilfumarāts

Apvalks:

poli(vinilspirts)
makrogols 3350
talks (E553b)
titāna dioksīds (E171)
sarkanais dzelzs oksīds (E172)
dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Necaurspīdīgs blisteris (PVH/PE/PVDH un alumīnijs). Iepakojumā pa 14, 28, 30, 56, 84, 90 vai 98 apvalkotām tabletēm un 50 x 1 apvalkotās tabletes blisterī ar atsevišķām devām kontūrligzdās.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REGISTRĀCIJAS/PĀRREGISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2010. gada 15. marts.
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2014. gada 16. decembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ristaben 50 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viena tablete satur sitagliptīna fosfāta monohidrātu, kas atbilst 50 mg sitagliptīna (*sitagliptin*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Apaļa, gaiši bēša apvalkotā tablete ar “112” vienā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Pieaugušiem pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu Ristaben indicēts glikēmijas kontroles uzlabošanai: kā monoterapija:

- pacientiem, kuriem tikai diēta un fiziskā aktivitāte nenodrošina pietiekamu kontroli un kuriem metformīns ir neatbilstošs kontrindikāciju vai nepanesības dēļ;

kā divkārša iekšķīgi lietojama terapija kopā ar:

- metformīnu, ja diēta un fiziskā aktivitāte kombinācijā ar metformīna monoterapiju nenodrošina pietiekamu glikēmijas kontroli;
- sulfonilurīnvielas atvasinājumu, ja diēta un fiziskā aktivitāte kombinācijā ar augstāko pieļaujamo sulfonilurīnvielas atvasinājumu monoterapijas devu nenodrošina pietiekamu glikēmijas kontroli un ja metformīns ir neatbilstošs kontrindikāciju un nepanesības dēļ;
- peroksisomu proliferāciju aktivējoša gamma receptora (PPAR γ) agonistu (piemēram, tiazolidīndionu) pacientiem, kuriem PPAR γ agonista lietošana ir piemērota un gadījumā, kad diēta un fiziskā aktivitāte kombinācijā ar PPAR γ agonista monoterapiju nenodrošina pietiekamu glikēmijas kontroli;

kā trīskārša iekšķīgi lietojama terapija kopā ar:

- sulfonilurīnvielas atvasinājumu un metformīnu, ja diēta un fiziskā aktivitāte kombinācijā ar šo zāļu divkāršo terapiju nenodrošina pietiekamu glikēmijas kontroli;
- PPAR γ agonistu un metformīnu, ja PPAR γ agonista lietošana ir piemērota un gadījumā, kad diēta un fiziskā aktivitāte kombinācijā ar šo zāļu divkāršo terapiju nenodrošina pietiekamu glikēmijas kontroli.

Ristaben ir indicēts arī kā papildinājums insulīnam (ar metformīnu vai bez tā), ja diēta un fiziskā aktivitāte kombinācijā ar stabilu insulīna devu nenodrošina pietiekamu glikēmijas kontroli.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Deva ir 100 mg sitagliptīna reizi dienā. Ja lieto kopā ar metformīnu un/vai PPAR γ agonistu, metformīna un/vai PPAR γ agonista deva ir jā saglabā, un Ristaben jālieto vienlaikus.

Lietojot Ristaben kombinācijā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu vai ar insulīnu, varētu apsvērt mazākās sulfonilurīnvielas atvasinājumu vai insulīna devas lietošanu, lai samazinātu hipoglikēmijas risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ja Ristaben deva ir izlaista, tā jālieto, tiklīdz pacients par to atceras. Vienā dienā nedrīkst lietot dubultu devu.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Apsverot sitagliptīna lietošanu kombinācijā ar citām pret diabēta zālēm, jāpārbauda to lietošanas nosacījumi pacientiem ar nieru darbības traucējumiem.

Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem (glomerulārās filtrācijas ātrums [GFĀ] \geq 60 līdz $<$ 90 ml/min) deva nav jāpielāgo.

Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (GFĀ \geq 45 līdz $<$ 60 ml/min), nav nepieciešama devas pielāgošana.

Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (GFĀ \geq 30 līdz $<$ 45 ml/min) Ristaben deva ir 50 mg vienu reizi dienā.

Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (GFĀ \geq 15 līdz $<$ 30 ml/min) vai ar nieru slimību beigu stadijā (NSBS) (GFĀ $<$ 15 ml/min), ieskaitot tos, kuriem nepieciešama hemodialīze vai peritoneālā dialīze, Ristaben deva ir 25 mg vienu reizi dienā. Terapiju var lietot neatkarīgi no dialīzes seansiem.

Tā kā deva ir jāpielāgo atkarībā no nieru darbības, ieteicams novērtēt nieru darbību pirms Ristaben lietošanas uzsākšanas un periodiski pēc tam.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Ristaben lietošana pacientiem, kam ir smagi aknu darbības traucējumi, nav pētīta, tādēļ jāievēro piesardzība (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Tomēr, ņemot vērā, ka sitagliptīns galvenokārt tiek izvadīts caur nierēm, nav paredzams, ka smagi aknu darbības traucējumi varētu ietekmēt sitagliptīna farmakokinētiku.

Gados vecāki pacienti

Vecuma dēļ devas pielāgošana nav nepieciešama.

Pediātriskā populācija

Nepietiekamas efektivitātes dēļ sitagliptīnu nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem vecumā no 10 līdz 17 gadiem. Pašlaik pieejamie dati ir aprakstīti 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktos. Sitagliptīns nav pētīts pediātriskiem pacientiem vecumā līdz 10 gadiem.

Lietošanas veids

Ristaben var lietot neatkrīgi no ēdienreizēm.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktus).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vispārēji

Ristaben nedrīkst lietot pacienti ar 1. tipa cukura diabētu vai diabētiskās ketoacidozes ārstēšanai.

Akūts pankreatīts

DPP-4 inhibitoru lietošana ir bijusi saistīta ar akūta pankreatīta attīstības risku. Pacienti ir jāinformē par akūtam pankreatītam raksturīgo simptomu: pastāvīgām, stiprām sāpēm vēderā. Pēc sitagliptīna lietošanas (kopā ar uzturošo terapiju vai bez tās) pārtraukšanas novērota izveseļošanās no pankreatīta, bet ļoti retos gadījumos ziņots par nekrotizējošu vai hemorāģisko pankreatītu un/vai nāvi. Ja pastāv aizdomas par pankreatītu, Ristaben un citu iespējami saistīto zāļu lietošana ir jāpārtrauc, ja ir apstiprināts akūts pankreatīts, Ristaben lietošanu nedrīkst atsākt. Pacientiem, kam anamnēzē ir pankreatīts, jāievēro piesardzība.

Hipoglikēmija, lietojot kombinācijā ar citām antihiperglikēmiskām zālēm

Klīniskos pētījumos, lietojot Ristaben monoterapijas veidā un kā kombinētas terapijas daļu kopā ar zālēm, par kurām nav zināms, ka tās izraisa hipoglikēmiju (piemēram, metformīns un/vai PPAR γ agonists), sitagliptīna lietotājiem novērotais hipoglikēmijas biežums bija līdzīgs kā placebo lietotājiem. Sitagliptīnu lietojot kombinācijā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumiem vai insulīnu, novēroja hipoglikēmiju. Tādēļ, lai samazinātu hipoglikēmijas risku, varētu apsvērt sulfonilurīnvielas atvasinājumu vai insulīna mazākās devas lietošanu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Sitagliptīns tiek izvadīts caur nierēm. Lai sasniegtu sitagliptīna koncentrāciju plazmā, kas līdzīga kā pacientiem ar normālu nieru darbību, ieteicams lietot mazākas devas pacientiem ar GF \bar{A} < 45 ml/min, kā arī pacientiem ar NSBS, kuriem nepieciešama hemodialīze vai peritoneālā dialīze (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktus).

Apsverot sitagliptīna lietošanu kombinācijā ar citām pretdiabēta zālēm, jāpārbauda to lietošanas nosacījumi pacientiem ar nieru darbības traucējumiem.

Paaugstinātas jutības reakcijas

Periodā pēc zāļu reģistrācijas ir saņemti ziņojumi par nopietnām paaugstinātas jutības reakcijām pacientiem, kuri lietoja sitagliptīnu. Šīs reakcijas bija anafilakse, angioedēma un eksfoliatīvas ādas reakcijas, ieskaitot Stīvensa-Džonsona sindromu. Reakcijas attīstījās pirmo 3 mēnešu laikā pēc lietošanas uzsākšanas un daži ziņojumi tika saņemti pēc pirmās devas lietošanas. Ja šķiet, ka varētu rasties paaugstinātas jutības reakcijas, Ristaben lietošana būtu jāpārtrauc. Jānovērtē citi gadījuma iespējamie cēloņi un jāuzsāk alternatīva diabēta terapija.

Bullozais pemfigoīds

Pēc reģistrācijas ziņojumi par bullozo pemfigoīdu bijuši pacientiem, kas lietoja DPP-4 inhibitorus, ieskaitot sitagliptīnu. Ja ir radušās aizdomas par bullozo pemfigoīdu, Ristaben lietošana ir jāpārtrauc.

Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Citu zāļu ietekme uz sitagliptīnu

Tālāk aprakstītie klīniskie dati liecina, ka klīniski nozīmīgas mijiedarbības risks ar vienlaikus lietotām zālēm ir zems.

In vitro pētījumos pierādīts, ka galvenie enzīmi, kas ietekmē sitagliptīna farmakokinētiku, ir CYP3A4 ar CYP2C8 daļēju ietekmi. Metabolisms, tajā skaitā CYP3A4 mediētais, tikai nedaudz ietekmē sitagliptīna klīrensu pacientiem ar normālu nieru funkciju. Daudz nozīmīgāk sitagliptīna elimināciju metabolisms varētu ietekmēt, ja ir smagi nieru darbības traucējumi vai nieru slimība beigu stadijā (NSBS). Šī iemesla dēļ ir iespējams, ka spēcīgi CYP3A4 inhibitori (t.i., ketokonazols, itraconazols, ritonavīrs, klaritromicīns) varētu ietekmēt sitagliptīna farmakokinētiku pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai nieru slimību beigu stadijā. Spēcīgu CYP3A4 inhibitoru ietekme smagu nieru darbības traucējumi gadījumā klīniskajos pētījumos netika vērtēta.

Pētījumi *in vitro* liecināja, ka sitagliptīns ir p-glikoproteīna un organiskā anjonu transportvielas 3 (OAT3) substrāts. *In vitro* OAT3 mediēto sitagliptīna transportu inhibēja probenecīds, lai gan šķiet, ka klīniski nozīmīgas mijiedarbības risks ir niecīgs. OAT3 inhibitoru vienlaikus lietošana *in vivo* nav pētīta.

Metformīns: Lietojot vienlaikus vairākas 1 000 mg metformīna devas divreiz dienā kopā ar 50 mg sitagliptīna, pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu nozīmīgas sitagliptīna farmakokinētikas pārmaiņas nekonstatēja.

Ciklosporīns: Pētījums tika veikts, lai novērtētu ciklosporīna, spēcīga p-glikoproteīna inhibitora, ietekmi uz sitagliptīna farmakokinētiku. Lietojot vienlaikus vienreizēju 100 mg perorālu sitagliptīna devu un vienreizēju 600 mg perorālu ciklosporīna devu, sitagliptīna AUC un C_{max} palielinājās par attiecīgi aptuveni 29% un 68%. Šis sitagliptīna farmakokinētikas pārmaiņas netika uzskatītas par klīniski nozīmīgām. Sitagliptīna nieru klīrenss nozīmīgi nemainījās. Tādēļ nozīmīga mijiedarbība ar citiem p-glikoproteīna inhibitoriem nav gaidāma.

Sitagliptīna ietekme uz citām zālēm

Digoksīns: Sitagliptīnam bija neliela ietekme uz digoksīna plazmas koncentrāciju. Pēc 0,25 mg digoksīna lietošanas vienlaikus ar 100 mg Ristaben dienā 10 dienas digoksīna plazmas AUC palielinājās vidēji par 11% un plazmas C_{max} vidēji par 18%. Digoksīna devas pielāgot neiesaka. Tomēr pacienti ar digoksīna toksicitātes risku jānovēro, ja vienlaikus ordinē sitagliptīnu un digoksīnu.

Pētījumi *in vitro* liecināja, ka sitagliptīns neinhibē un neinducē CYP450 izoenzīmus. Klīniskos pētījumos sitagliptīns nozīmīgi neietekmēja metformīna, gliburīda, simvastatīna, rosiglitazona, varfarīna vai perorālo kontracepcijas līdzekļu farmakokinētiku, sniedzot *in vivo* pierādījumus par mazu iespēju izraisīt zāļu mijiedarbību ar CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 substrātiem un organisko katjonu transportvielu (OKT).

Sitagliptīns *in vivo* varētu būt vājš p-glikoproteīna inhibitors.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Nav pietiekamu datu par sitagliptīna lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem liecina par reproduktīvo toksicitāti, lietojot lielas devas (skatīt 5.3. apakšpunktu). Iespējamais risks cilvēkam nav zināms. Tā kā nav datu par cilvēkiem, Ristaben grūtniecības laikā lietot nedrīkst.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai sitagliptīns izdalās mātes pienā cilvēkam. Pētījumos ar dzīvniekiem konstatēta sitagliptīna izdalīšanās mātišu pienā. Ristaben nedrīkst lietot barošanas ar krūti laikā.

Fertilitāte

Pētījumi ar dzīvniekiem neliecina par ārstēšanas ar sitagliptīnu ietekmi uz tēviņu un mātišu auglību. Par cilvēkiem trūkst datu.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Ristaben neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr, ja pacientam jāvada transportlīdzeklis vai jāapkalpo mehānismi, jāņem vērā, ka ziņots par reiboni un miegainību.

Tāpat pacientam jābūt informētam par hipoglikēmijas risku, ja Ristaben lieto kopā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumiem vai insulīnu.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Ziņots par nopietnām blakusparādībām, tajā skaita pankreatītu un paaugstinātas jutības reakcijām. Par hipoglikēmiju ziņots, lietojot kopā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumiem (4,7%-13,8%) un insulīnu (9,6%) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību kopsavilkums tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības pēc orgānu sistēmas klasēm un biežuma ir uzskaitītas zemāk (1.tabula). Biežuma definīcija: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10000$) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

1. tabula. Placebo kontrolētos klīniskajos pētījumos par sitagliptīna lietošanu monoterapijā un pēcreģistrācijas pieredzē noteikto blakusparādību biežums

Nevēlamās blakusparādības	Nevēlamo blakusparādību biežums
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
trombocitopēnija	Reti
Imūnās sistēmas traucējumi	
paaugstinātas jutības reakcijas, arī anafilaktiskas ^{*, †}	Biežums - nav zināmi
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
hipoglikēmija [†]	Bieži
Nervu sistēmas traucējumi	
galvassāpes	Bieži
reibonis	Retāk
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
intersticiāla plaušu slimība [*]	Biežums - nav zināmi
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
aizcietējums	Retāk
vemšana [*]	Biežums - nav zināmi
akūts pankreatīts ^{*, †, ‡}	Biežums - nav zināmi
letāls un neletāls hemorāģisks un nekrotizējošs pankreatīts ^{*, †}	Biežums - nav zināmi

Nevēlamās blakusparādības	Nevēlamo blakusparādību biežums
Ādas un zemādas audu bojājumi	
nieze*	Retāk
angioedēma*, †	Biežums - nav zināmi
izsitumi*, †	Biežums - nav zināmi
nātrene*, †	Biežums - nav zināmi
ādas vaskulīts*, †	Biežums - nav zināmi
eksfoliatīva rakstura ādas patoloģijas, arī Stīvensa-Džonsona sindroms*, †	Biežums - nav zināmi
bullozais pemfigoīds*	Biežums - nav zināmi
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
artralģija*	Biežums - nav zināmi
mialģija*	Biežums - nav zināmi
muguras sāpes*	Biežums - nav zināmi
artropātija*	Biežums - nav zināmi
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
nieru darbības traucējumi*	Biežums - nav zināmi
akūta nieru mazspēja*	Biežums - nav zināmi

* Nevēlamās blakusparādības tika noteiktas pēcreģistrācijas uzraudzībā.

† Skatīt 4.4. apakšpunktā.

‡ Skatīt zemāk TECOS Kardiovaskulārā drošuma pētījumu.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Papildus iepriekšminētajām zāļu izraisītajām nevēlamajām blakusparādībām neatkarīgi no cēloniskas saistības ar zāļu lietošanu ar sitagliptīnu ārstētajiem pacientiem vismaz 5 % gadījumu ir aprakstītas tādas blakusparādības kā augšējo elpceļu infekcijas un nazofaringīts. Vēl citas blakusparādības, kas aprakstītas neatkarīgi no cēloniskas saistības ar zāļu lietošanu un biežāk ir novērotas ar sitagliptīnu ārstētajiem pacientiem (šo blakusparādību sastopamība nesasniedza 5 % līmeni, tomēr sitagliptīna grupā tās tika novērotas par > 0,5 % biežāk nekā kontroles grupā) bija osteoartrīts un sāpes ekstremitātēs.

Dažas nevēlamās blakusparādības pētījumos par sitagliptīna lietošanu kombinācijā ar citiem pret diabēta līdzekļiem ir novērotas biežāk nekā sitagliptīna monoterapijas pētījumos. Šādas blakusparādības bija hipoglikēmija (ļoti bieži novērota, lietojot kombinācijā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumiem un metformīnu), gripa (bieži novērota, lietojot kombinācijā ar insulīnu, to papildinot vai nepapildinot ar metformīnu), slikta dūša un vemšana (bieži novērota, lietojot kombinācijā ar metformīnu), meteorisms (bieži novērots, lietojot kombinācijā ar metformīnu vai pioglitazonu), aizcietējums (bieži novērots, lietojot kombinācijā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumiem un metformīnu), perifēra tūska (bieži novērota, lietojot kombinācijā ar pioglitazonu vai kopā ar pioglitazonu un metformīnu), miegainība un caureja (retāk novērota, lietojot kombinācijā ar metformīnu) un mutes sausums (retāk novērots, lietojot kombinācijā ar insulīnu, to papildinot vai nepapildinot ar metformīnu).

Pediātriskā populācija

Nevēlamo blakusparādību profils klīniskajos pētījumos, kuros sitagliptīnu lietoja pediātriskie pacienti ar 2. tipa cukura diabētu vecumā no 10 līdz 17 gadiem, bija salīdzināms ar to, kāds novērots pieaugušajiem.

TECOS kardiovaskulārā drošuma pētījums

Pētījumā kardiovaskulāro iznākumu novērtēšanai ar sitagliptīnu (*The Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS)*) tika iekļauti 7 332 pacienti, kurus ārstēja ar sitagliptīnu 100 mg dienā (vai 50 mg dienā, ja sākotnējais eGFĀ bija ≥ 30 un < 50 ml/min/1,73 m²), un 7 339 pacienti,

kuri saņēma placebo ārstēšanai paredzētajā populācijā. Abos gadījumos terapija tika pievienota parastajai shēmai, ar mērķi atbilstoši vietējiem HbA_{1c} standartiem un kardiovaskulārajiem riska faktoriem. Kopējā smagu blakusparādību incidence pacientiem, kuri saņēma sitagliptīnu, bija tāda pati kā pacientiem, kuri saņēma placebo.

Ārstēšanai paredzētajā populācijā pacientiem, kas sākumā lietoja insulīnu un/vai sulfonilurīnvielu, smagas hipoglikēmijas incidence bija 2,7 % tiem pacientiem, kuri saņēma sitagliptīnu, un 2,5 % pacientiem, kuri saņēma placebo; pacientu grupā, kas sākumā nelietoja insulīnu un/vai sulfonilurīnvielu, smagas hipoglikēmijas incidence bija 1,0 % pacientiem, kuri saņēma sitagliptīnu un 0,7 % pacientiem, kuri saņēma placebo. Nolēmuma apstiprinātu pankreatīta gadījumu incidence bija 0,3 % pacientiem, kuri saņēma sitagliptīnu, un 0,2 % pacientiem, kuri saņēma placebo.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Kontrolētu klīnisku pētījumu laikā veseliem cilvēkiem nozīmēja vienreizējas līdz 800 mg lielas sitagliptīna devas. Minimālu QTc pagarināšanos, kas netika uzskatīta par klīniski nozīmīgu, novēroja vienā pētījumā ar 800 mg sitagliptīna devu. Nav pieredzes par 800 mg lielāku devu lietošanu klīniskajos pētījumos. I fāzes atkārtotu devu pētījumos ar sitagliptīnu netika novērotas no devas atkarīgas klīniskas blakusparādības, lietojot devas līdz pat 600 mg dienā līdz pat 10 dienām un 400 mg dienā līdz pat 28 dienām.

Pārdozēšanas gadījumā iesaka veikt parastos pasākumus, piemēram, izvadīt neuzsūkušos materiālu no kuņģa-zarnu trakta, veikt klīnisku uzraudzību (tajā skaitā pierakstīt elektrokardiogrammu) un veikt uzturošas terapijas pasākumus, ja nepieciešams.

Sitagliptīns ir vāji dializējams. Klīniskos pētījumos aptuveni 3 – 4 stundu ilga hemodialīzes seansa laikā tika izvadīti 13,5% devas. Ilgstoša hemodialīze var tikt uzskatīta par klīniski piemērotu. Nav zināms, vai sitagliptīns ir dializējams ar peritoneālo dialīzi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretdiabēta līdzekļi, dipeptidilpeptidāzes 4 (DPP-4) inhibitori, ATĶ kods: A10BH01.

Darbības mehānisms

Ristaben ir perorālo antihiperglikēmisko līdzekļu, kurus sauc par dipeptidilpeptidāzes 4 (DPP-4) inhibitoriem, grupas preparāts. Glikēmijas kontroles uzlabošanas, ko novēroja lietojot šīs zāles, var veicināt aktīvo inkretīna hormonu līmeņa paaugstināšanās. Inkretīnie hormoni, tostarp glikagonam līdzīgais peptīds-1 (GLP-1) un glikozes atkarīgais insulīntropiskais polipeptīds (GIP), izdalās zarnās visu dienu, un to līmenis palielinās pēc ēdienreizes. Inkretīni ir daļa no endogēnās sistēmas, kas iesaistīta glikozes homeostāzes fizioloģiskā regulācijā. Ja glikozes koncentrācija asinīs ir normāla vai palielināta, GLP-1 un GIP palielina insulīna sintēzi un izdalīšanos no aizkuņģa dziedzera bēta šūnām ar intracelulāro signālceļu starpniecību, iesaistot ciklisko AMF. Pierādīts, ka ārstēšana ar GLP-1 vai DPP-4 inhibitoriem 2. tipa cukura diabēta dzīvnieku modeļiem uzlabo bēta šūnu atbildreakciju pret glikozi un stimulē insulīna biosintēzi un izdalīšanos. Ja ir augstāks insulīna līmenis, uzlabojas glikozes saistīšanās audos. Turklāt GLP-1 pazemina glikagona sekrēciju no aizkuņģa dziedzera alfa šūnām. Samazināta glikagona koncentrācija līdz ar augstāku insulīna līmeni samazina glikozes

veidošanos aknās, kā rezultātā samazinās glikozes līmenis asinīs. GLP-1 un GIP efekti ir atkarīgi no glikozes līmeņa, piemēram, ja glikozes koncentrācija asinīs ir zema, GLP-1 izraisītu insulīna sekrēcijas un glikagona sekrēcijas nomākumu nenovēro. Pieaugot glikozes koncentrācijai virs normālā līmeņa, palielinās gan GLP-1, gan GIP insulīna sekrēcijas stimulācija. Turklāt GLP-1 neietekmē normālu glikagona atbildreakciju hipoglikēmijas gadījumā. GLP-1 un GIP aktivitāti ierobežo DPP-4 enzīms, kas ātri hidrolizē inkretīnos hormonus, veidojot neaktīvus produktus. Sitagliptīns novērš DPP-4 veikto inkretīno hormonu hidrolīzi, tādējādi palielinot GLP-1 un GIP aktīvo formu koncentrāciju plazmā. Palielinot aktīvā inkretīna līmeni, sitagliptīns palielina insulīna izdalīšanos un mazina glikagona līmeni no glikozes atkarīgā veidā. 2. tipa cukura diabēta slimniekiem ar hiperglikēmiju šīs insulīna un glikagona līmeņa pārmaiņas samazina A_{1c} hemoglobīna (HbA_{1c}) līmeni un glikozes koncentrāciju tukšā dūša un postprandiāli. No glikozes līmeņa atkarīgais sitagliptīna mehānisms ir atšķirīgs no sulfonilurīnvielas atvasinājumu mehānisma, kas palielina insulīna sekrēciju pat tad, kad glikozes līmenis ir zems, un var izsaukt hipoglikēmiju 2. tipa cukura diabēta pacientiem un veseliem cilvēkiem. Sitagliptīns ir spēcīgs un ļoti selektīvs DPP-4 enzīma inhibitors un terapeitiskās koncentrācijās nenomāc ļoti līdzīgos enzīmus DPP-8 vai DPP-9.

Divu dienu pētījumā veseliem cilvēkiem sitagliptīns viens pats paaugstināja aktīvā GLP-1 koncentrāciju, turpretim metformīns viens pats līdzīgā mērā paaugstināja aktīvā un kopējā GLP-1 koncentrācijas. Sitagliptīna un metformīna vienlaikus lietošanai bija papildinoša iedarbība uz aktīvā GLP-1 koncentrāciju. Sitagliptīns, bet ne metformīns, paaugstināja aktīvā GIP koncentrāciju.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Kopumā pieaugušiem pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu sitagliptīns uzlaboja glikēmijas kontroli, to lietojot monoterapijā vai kombinētā terapijā (skatīt 2. tabulu).

Tika veikti divi pētījumi, lai noteiktu sitagliptīna monoterapijas efektivitāti un drošumu. Ārstēšana ar 100 mg sitagliptīna monoterapiju vienu reizi dienā 2 pētījumos, viens ilga 18 nedēļas un viens 24 nedēļas, nozīmīgi uzlaboja HbA_{1c} , glikozes līmeni plazmā tukšā dūša (GPTD) un 2 stundu postprandiālo glikozes līmeni (2 stundu PPG), salīdzinot ar placebo. Novēroja bēta šūnu funkcijas surogātmarķierus, tostarp HOMA- β (homeostāzes modeļa vērtējums- β - *Homeostasis Model Assessment- β*), proinsulīna un insulīna attiecību un bēta šūnu atbildreakcijas spēju mērījumu uzlabošanas no biežu paraugu ēdienreizes panesamības testa. Novērotā hipoglikēmijas sastopamība ar sitagliptīnu ārstētiem pacientiem bija līdzīga kā ar placebo ārstētiem cilvēkiem. Lietojot sitagliptīna terapiju, ķermeņa masa, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, nepalielinājās nevienā pētījumā pretstatā nelielam samazinājumam pacientiem, kas saņēma placebo.

Divos 24 nedēļu sitagliptīna kā papildus terapijas līdzekļa pētījumos, vienā - kombinācijā ar metformīnu un vienā - kombinācijā ar pioglitazonu, sitagliptīns, lietots pa 100 mg vienu reizi dienā, uzrādīja nozīmīgu glikēmijas parametru uzlabošanu, salīdzinot ar placebo. Sitagliptīna lietotājiem novērotās sākotnējā ķermeņa masas izmaiņas bija līdzīgas kā placebo lietotājiem. Šajos pētījumos sitagliptīna lietotājiem novērotais hipoglikēmiju biežums bija līdzīgs kā placebo lietotājiem.

Tika veikts 24 nedēļu placebo kontrolēts pētījums, kurā novērtēja sitagliptīna (100 mg vienu reizi dienā) kombinācijas ar glimepirīdu vai kombinācijas ar glimepirīdu un metformīnu drošumu un efektivitāti. Pievienojot sitagliptīnu tikai glimepirīdam vai glimepirīda un metformīna kombinācijai, novēroja nozīmīgu glikēmisko parametru uzlabošanu. Ar sitagliptīnu ārstētiem pacientiem konstatēja nelielu ķermeņa masas pieaugumu, salīdzinot ar placebo.

Tika veikts 26 nedēļu placebo kontrolēts pētījums, lai novērtētu sitagliptīna (100 mg vienu reizi dienā) pievienošanas pioglitazona un metformīna kombinācijai efektivitāti un drošumu. Pievienojot sitagliptīnu pioglitazona un metformīna kombinācijai, novēroja nozīmīgu glikēmisko parametru uzlabošanu. Sitagliptīna lietotājiem novērotās ķermeņa masas izmaiņas, salīdzinot ar sākuma stāvokli, bija līdzīgas kā placebo lietotājiem. Arī hipoglikēmijas incidence pacientiem, kuri lietoja sitagliptīnu, salīdzinot ar placebo, bija līdzīga.

Tika veikts 24 nedēļu placebo kontrolēts pētījums, kurā novērtēja sitagliptīna (100 mg vienu reizi dienā) pievienošanas insulīnam (ar stabilu devu vismaz 10 nedēļas) kopā ar metformīnu vai bez tā (vismaz 1 500 mg) drošumu un efektivitāti. Pacientiem, kuri lietoja iepriekš sajauktu insulīnu, vidējā dienas deva bija 70,9 V/dienā. Pacientiem, kuri lietoja iepriekš nesajauktu (vidēji ilgas vai ilgstošas darbības) insulīnu, vidējā dienas deva bija 44,3 V/dienā. Insulīnam pievienojot sitagliptīnu, novēroja nozīmīgu glikēmisko parametru uzlabošanu. Nevienā no pacientu grupām nebija nozīmīgas sākotnējā ķermeņa masas izmaiņas.

24 nedēļu placebo kontrolēts sākotnējās terapijas faktoriāls pētījums, lietojot sitagliptīnu 50 mg divas reizes dienā kombinācijā ar metformīnu (500 mg vai 1 000 mg divas reizes dienā), uzrādīja nozīmīgus uzlabojumus glikēmijas parametros, salīdzinot ar katra medikamenta monoterapiju. Ķermeņa masas samazināšanās ar sitagliptīna un metformīna kombināciju bija līdzīga tai, kāda tika novērota ar metformīna monoterapiju vai placebo; nebija nekādu izmaiņu no sākotnējā ķermeņa masas līmeņa pacientiem ar sitagliptīna monoterapiju. Hipoglikēmijas sastopamība ārstēšanas grupām bija līdzīga.

2. tabula. HbA_{1c} placebo kontrolēta monoterapijas un kombinētās terapijas pētījuma rezultāti*

Pētījums	HbA _{1c} vidējais sākotnējais līmenis (%)	Vidējās izmaiņas no HbA _{1c} sākotnējā līmeņa (%)†	Placebo koriģētas vidējās HbA _{1c} izmaiņas (%)‡ (95% TI)
Monoterapijas pētījums			
Sitagliptīns 100 mg vienu reizi dienā [§] (N=193)	8,0	-0,5	-0,6 [‡] (-0,8; -0,4)
Sitagliptīns 100 mg vienu reizi dienā (N=229)	8,0	-0,6	-0,8 [‡] (-1,0; -0,6)
Kombinētās terapijas pētījums			
Pievienojot sitagliptīnu 100 mg reizi dienā metformīna terapijai (N=453)	8,0	-0,7	-0,7 [‡] (-0,8; -0,5)
Pievienojot sitagliptīnu 100 mg reizi dienā pioglitazona terapijai (N=163)	8,1	-0,9	-0,7 [‡] (-0,9; -0,5)
Pievienojot sitagliptīnu 100 mg reizi dienā glimepirīda terapijai (N=102)	8,4	-0,3	-0,6 [‡] (-0,8; -0,3)
Pievienojot sitagliptīnu 100 mg reizi dienā glimepirīda + metformīna terapijai (N=115)	8,3	-0,6	-0,9 [‡] (-1,1; -0,7)

Pievienojot sitagliptīnu 100 mg reizi dienā jau esošajai pioglitazona + metformīna terapijai [#] (N=152)	8,8	-1,2	-0,7 [‡] (-1,0; -0,5)
Sākotnējā terapija (divas reizes dienā) sitagliptīns 50 mg + metformīns 500 mg (N=183)	8,8	-1,4	-1,6 [‡] (-1,8; -1,3)
Sākotnējā terapija (divas reizes dienā) sitagliptīns 50 mg + metformīns 1 000 mg (N=178)	8,8	-1,9	-2,1 [‡] (-2,3; -1,8)
Pievienojot sitagliptīnu 100 mg reizi dienā jau esošajai insulīna (+/- metformīna) terapijai (N=305)	8,7	-0,6 [¶]	-0,6 [‡] (-0,7; -0,4)

* Visu ārstēto pacientu kopskaits (ārstēšanai paredzēto pacientu analīzes).

[†] Mazākā vidējā kvadrātiskā novirze, koriģēta attiecībā uz iepriekšēju antihiperģlikēmisku terapiju un sākumstāvokļa rādītāju.

[‡] p<0.001 salīdzinot ar placebo vai placebo + kombinētā terapija.

[§] HbA_{1c} (%) 18. nedēļā.

^{||} HbA_{1c} (%) 24. nedēļā

[#] HbA_{1c} (%) 26. nedēļā

[¶] Mazākā vidējā kvadrātiskā novirze, koriģēta attiecībā uz metformīna lietošanu 1. vizītē (jā/nē), insulīna (iepriekš sajaukta, salīdzinot ar iepriekš nesajauktu [vidēji ilgās vai ilgstošās darbības]) lietošanu 1. vizītē, un sākumstāvokļa rādītāju.

Mijiedarbība starp terapijas grupām (metformīna un insulīna lietošana) nebija nozīmīga (p > 0,10).

24 nedēļu ilgā, aktīvi (ar metformīnu)-kontrolētā pētījumā salīdzināja sitagliptīna 100 mg vienu reizi dienā (N=528) un metformīna (N=522) lietošanas efektivitāti un drošumu pacientiem, kuriem diēta un fiziskā aktivitāte nenodrošina pietiekamu glikēmijas kontroli un kuri nesauņēma pretglikēmisko ārstēšanu (bez terapijas vismaz 4 mēnešus). Metformīna vidējā dienas deva bija aptuveni 1 900 mg. HbA_{1c} samazinājums no vidējā rādītāja 7,2% sākumstāvoklī bija - 0,43% sitagliptīnam un - 0,57% metformīnam (analizējot saskaņā ar protokolu). Kopējais ar zāļu lietošanu saistīto kuņģa - zarnu trakta blakusparādību sastopamības biežums pacientiem, kuri tika ārstēti ar sitagliptīnu bija 2,7%, salīdzinot ar 12,6% pacientiem, kuri tika ārstēti ar metformīnu. Hipoglikēmijas sastopamība ārstēšanas grupās būtiski neatšķīrās (sitagliptīna grupā 1,3%; metformīna 1,9%). Ķermeņa masa, salīdzinot ar sākumstāvokli, samazinājās abās grupās (sitagliptīna grupā par -0,6 kg; metformīna grupā par -1,9 kg).

Pētījumā, kurā salīdzināja sitagliptīna 100 mg reizi dienā vai glipizīda (sulfonilurīnvielas atvasinājuma) pievienošanas efektivitāti un drošumu pacientiem ar nepietiekamu glikēmijas kontroli, lietojot metformīna monoterapiju, sitagliptīns bija līdzīgs glipizīdam HbA_{1c} samazināšanas ziņā. Vidējā glipizīda deva, ko lietoja salīdzinošajā grupā, bija 10 mg dienā, kas bija aptuveni 40% no pacientam nepieciešamās glipizīda devas ≤5 mg/dienā pētījuma laikā. Tomēr vairāk pacientu sitagliptīna grupā, salīdzinot ar glipizīda grupu, pārtrauca zāļu lietošanu efektivitātes trūkuma dēļ. Ar sitagliptīnu ārstētiem pacientiem konstatēja nozīmīgu vidējās ķermeņa masas samazinājumu, salīdzinot ar sākotnējo, pretstatā nozīmīgam ķermeņa masas pieaugumam pacientiem, kuriem lietots glipizīds (-1,5 pret + 1,1 kg). Šajā pētījumā proinsulīna pret insulīnu attiecība, kas ir insulīna sintēzes un atbrīvošanās efektivitātes rādītājs, uzlabojās, lietojot sitagliptīnu, un pasliktinājās, lietojot glipizīda terapiju. Hipoglikēmijas sastopamība sitagliptīna grupā (4,9%) bija nozīmīgi mazāka nekā glipizīda grupā (32,0%).

Tika izstrādāts 24 nedēļas ilgs ar placebo kontrolēts pētījums, kurā piedalījās 660 pacienti, lai vērtētu insulīna ekonomijas efektivitāti un sitagliptīna lietošanas (pa 100 mg vienu reizi dienā) drošumu, insulīna terapijas intensificēšanas laikā to lietojot papildus glargīna insulīnam un/vai metformīnam (vismaz pa 1 500 mg). Sākotnējais HbA_{1c} līmenis bija 8,74 %, un insulīna dienas deva pirms pētījuma sākšanas bija 37 SV. Pacienti bija instruēti titrēt glargīna insulīna devu, ņemot vērā glikozes līmeni kapilārajās asinīs tukšā dūšā. 24. nedēļā ar sitagliptīnu ārstētajiem pacientiem insulīna dienas deva bija palielināta par 19 SV dienā un 24 SV dienā placebo saņēmušajiem pacientiem. Ar sitagliptīnu un insulīnu ārstētajiem pacientiem (viņi bija vai nebija saņēmuši metformīnu) HbA_{1c} līmenis bija pazeminājies par - 1,31 % salīdzinājumā ar pazemināšanos par - 0,87 % placebo un insulīnu saņēmušajiem pacientiem (viņi bija vai nebija saņēmuši metformīnu). Rezultāts atšķīrās par - 0,45 % (95 % TI: - 0,60; - 0,29). Hipoglikēmijas sastopamība ar sitagliptīnu un insulīnu ārstētajiem pacientiem (viņi bija vai nebija saņēmuši metformīnu) bija 25,2 %, bet ar placebo un insulīnu ārstētajiem pacientiem (viņi bija vai nebija saņēmuši metformīnu) hipoglikēmijas sastopamība bija 36,8 %. Šī sastopamības atšķirība galvenokārt radās tādēļ, ka placebo grupā lielākai pacientu procentuālajai daļai bija vismaz trīs hipoglikēmijas gadījumi (9,4 pret 19,1 % gadījumu). Smagas hipoglikēmijas gadījumu sastopamības atšķirības netika novērotas.

Tika veikts pētījums pacientiem ar vidēji smagiem līdz smagiem nieru darbības traucējumiem, kurā salīdzināja sitagliptīna 25 vai 50 mg vienu reizi dienā ar glipizīda 2,5 līdz 20 mg/dienā. Šajā pētījumā tika iesaistīti 423 pacienti ar hroniskiem nieru darbības traucējumiem (noteiktais glomerulārās filtrācijas ātrums <50 ml/min). Pēc 54 nedēļām HbA_{1c} samazinājums no vidējā rādītāja sākumstāvoklī bija -0,76% sitagliptīnam un -0,64% glipizīdam (analizējot saskaņā ar protokolu). Šajā pētījumā sitagliptīna 25 vai 50 mg vienu reizi dienā efektivitātes un drošuma profils parasti bija līdzīgs kā novērots citos monoterapijas pētījumos pacientiem ar normālu nieru darbību. Hipoglikēmijas sastopamība sitagliptīna grupā (6,2%) bija būtiski mazāka nekā glipizīda grupā (17,0%). Bija arī ievērojama atšķirība starp grupām attiecībā uz sākotnējās ķermeņa masas izmaiņām (sitagliptīna grupā -0,6 kg; glipizīda grupā +1,2 kg).

Kādā citā pētījumā, kas tika veikts 129 pacientiem ar NSBS, kuriem veic dialīzi, salīdzināja sitagliptīna 25 mg vienu reizi dienā ar glipizīda 2,5 līdz 20 mg/dienā. Pēc 54 nedēļām HbA_{1c} samazinājums no vidējā rādītāja sākumstāvoklī bija -0,72% sitagliptīnam un -0,87% glipizīdam. Šajā pētījumā sitagliptīna 25 mg vienu reizi dienā efektivitātes un drošuma profils kopumā bija līdzīgs tam, kādu novēroja citos monoterapijas pētījumos pacientiem ar normālu nieru darbību. Hipoglikēmijas sastopamība būtiski neatšķīrās starp ārstēšanas grupām (sitagliptīna grupā 6,3%; glipizīda grupā 10,8%).

Citā pētījumā, kurā tika iesaistīts 91 pacients ar 2. tipa cukura diabētu un hroniskiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss <50 ml/min), sitagliptīna 25 vai 50 mg vienu reizi dienā ārstēšanas drošums un panesamība kopumā bija līdzīgs placebo. Turklāt pēc 12 nedēļām, vidējais HbA_{1c} samazinājums (sitagliptīna grupā -0,59%; placebo grupā -0,18%) un vidējais GPTD samazinājums (sitagliptīna grupā -25,5 mg/dl; placebo grupā -3,0 mg/dl) parasti bija līdzīgs kā novērots citos monoterapijas pētījumos pacientiem ar normālu nieru darbību (skatīt 5.2. apakšpunktu).

TECOS bija nejausināts pētījums ar 14 671 pacientiem ārstēšanai paredzētajā populācijā ar HbA_{1c} ≥ 6,5 līdz 8,0 % ar iepriekš zināmu KV slimību, kuri saņēma sitagliptīnu (7 332) 100 mg dienā (vai 50 mg dienā, ja sākotnējais eGFĀ bija ≥ 30 un < 50 ml/min/1,73 m²) vai placebo (7 339), pievienojot parastajai shēmai, ar mērķi atbilstoši vietējiem HbA_{1c} standartiem un KV riska faktoriem. Pacienti ar eGFĀ < 30 ml/min/1,73 m² netika iesaistīti pētījumā. Pētījumā populācijā bija 2 004 pacienti vecumā ≥ 75 gadiem un 3 324 pacienti ar nieru darbības traucējumiem (eGFĀ < 60 ml/min/1,73 m²).

Pētījuma laikā kopējā novērtētā vidējā (SN) HbA_{1c} atšķirība starp sitagliptīna un placebo grupu bija 0,29 % (0,01), 95 % TI (-0,32; -0,27); p<0,001.

Primārais kardiovaskulārais mērķa kritērijs bija salikts, aptverot pirmo kardiovaskulārās nāves notikumu, nefatālu miokarda infarktu, nefatālu insultu vai stacionēšanu nestabilas stenokardijas dēļ. Sekundārie kardiovaskulārie mērķa kritēriji ietvēra pirmo kardiovaskulārās nāves notikumu, nefatālu miokarda infarktu, nefatālu insultu; primārā kopuma atsevišķo komponentu pirmo notikumu; visu cēloņu izraisītu mirstību; un stacionēšanu sastrēguma sirds mazspējas dēļ.

Pēc 3 gadu ilga mediānā apsekojuma sitagliptīns, pievienojot parastajai shēmai, nepalielināja lielāko kardiovaskulāro blakusparādību risku vai stacionēšanas risku sirds mazspējas dēļ, salīdzinot ar parasto shēmu bez sitagliptīna pievienošanas terapijai pacientiem ar 2. tipa diabētu (3. tabula).

3. tabula. Salikto kardiovaskulāro mērķa kritēriju un galveno sekundāro mērķa kritēriju biežums

	Sitagliptīns 100 mg		Placebo		Riska attiecība (95% TI)	p- vērtība [†]
	N (%)	Inciden- ces biežums uz 100 pacient- gadiem*	N (%)	Inciden- ces biežums uz 100 pacient- gadiem*		
Analīze ārstēšanai paredzētajā populācijā						
Pacientu skaits	7 332		7 339			
Primārais saliktais mērķa kritērijs (Kardiovaskulārā nāve, nefatāls miokarda infarkts, nefatāls insults vai stacionēšana nestabilas stenokardijas dēļ)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89–1,08)	<0,001
Sekundārais saliktais mērķa kritērijs (Kardiovaskulārā nāve, nefatāls miokarda infarkts vai nefatāls insults)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89–1,10)	<0,001
Sekundārais mērķa kritērijs						
Kardiovaskulārā nāve	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89–1,19)	0,711
Visi miokarda infarkti (fatāli un nefatāli)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81–1,11)	0,487
Visi insultu (fatāli un nefatāli)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79–1,19)	0,760
Stacionēšana nestabilas stenokardijas dēļ	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70–1,16)	0,419
Visu cēloņu izraisīta mirstība	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90–1,14)	0,875
Stacionēšana sirds mazspējas dēļ [‡]	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83–1,20)	0,983

* Incidences biežums uz 100 pacientgadiem tiek aprēķināts kā $100 \times$ (kopējais pacientu skaits ar ≥ 1 notikumu attiecīgā iedarbības perioda laikā uz pacientgadiem turpmākajā laika periodā).

[†] Balstīts uz Cox modeli, samērojot pēc reģioniem. Saliktajiem mērķa kritērijiem p vērtības atbilst ne-zemākiem testiem ar mērķi parādīt, ka riska attiecība ir mazāka par 1,3. Visiem citiem mērķa kritērijiem vērtības atbilst riska biežuma atšķirību testam.

[‡] Analizējot stacionēšanu sirds mazspējas dēļ, tika samērots pēc sākotnējās sirds mazspējas anamnēzes.

Pediatriskā populācija

Lai noteiktu sitagliptīna efektivitāti un drošumu, to lietojot pa 100 mg vienreiz dienā pediatriskiem pacientiem (vecumā no 10 līdz 17 gadiem) ar 2. tipa cukura diabētu, kuri vismaz 12 nedēļas nesaņēma antihiperlikēmisku terapiju (HbA1c no 6,5 % līdz 10 %) vai vismaz 12 nedēļas saņēma stabilu insulīna devu (HbA1c no 7 % līdz 10 %), tika veikts 54 nedēļas ilgs, dubultmaskēts pētījums. Pacienti

tika nejaušināti iedalīti grupās, kas 20 nedēļas lietoja sitagliptīnu pa 100 mg vienreiz dienā vai placebo.

Vidējais HbA1c pētījuma sākumā bija 7,5 %. Pēc 20 nedēļām 100 mg sitagliptīna grupā netika novērota nozīmīga HbA1c līmeņa pazemināšanās. HbA1c līmenis pacientiem sitagliptīna grupā (N=95) bija pazeminājies par 0,0 %, bet placebo grupā (N=95) – par 0,2 %, starpība starp grupām bija -0,2 % (95 % TI: -0,7; 0,3). Skatīt 4.2 apakšpunktu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc 100 mg devas perorālas lietošanas veselīgiem cilvēkiem sitagliptīns ātri uzsūcās, maksimālo koncentrāciju plazmā (vidējais T_{max}) sasniedzot 1 – 4 stundās pēc devas lietošanas, vidējais sitagliptīna plazmas AUC bija 8,52 $\mu\text{M}\cdot\text{h}$, C_{max} bija 950 nM. Sitagliptīna absolūtā biopieejamība ir aptuveni 87%. Tā kā augsta tauku satura maltītes vienlaikus lietošana ar sitagliptīnu farmakokinētiku neietekmēja, sitagliptīnu var lietot kopā ar ēdienu vai bez tā.

Sitagliptīna plazmas AUC palielinājās proporcionāli devai. Devas proporcionalitāti nekonstatēja C_{max} un C_{24h} (C_{max} palielinājās nedaudz vairāk nekā devai proporcionāli, un C_{24h} palielinājās nedaudz mazāk nekā devai proporcionālā veidā).

Izkliede

Vidējais izklijes tilpums līdzsvara apstākļos pēc vienreizējas 100 mg intravenozas sitagliptīna devas ievadīšanas veselīgiem cilvēkiem ir aptuveni 198 litri. Sitagliptīna frakcija, kas atgriezeniski saistīta ar plazmas proteīniem, ir maza (38%).

Biotransformācija

Sitagliptīns tiek primāri eliminēts neizmainītā veidā ar urīnu, un metabolisms ir neliels. Aptuveni 79% sitagliptīna izdalās neizmainītā veidā ar urīnu.

Pēc [^{14}C]sitagliptīna perorālas lietošanas aptuveni 16% radioaktīvā savienojuma izdalījās sitagliptīna metabolītu veidā. Sešus metabolītus konstatēja nelielā daudzumā un nav gaidāms, ka tie ietekmēs sitagliptīna plazmas DPP-4 nomācošo aktivitāti. *In vitro* pētījumi liecina, ka galvenais enzīms, kas nodrošina sitagliptīna ierobežoto metabolismu, ir CYP3A4 ar CYP2C8 daļēju ietekmi.

Dati *in vitro* liecināja, ka sitagliptīns nav CYP izoenzīmu CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 vai 2B6 inhibitors un nav CYP3A4 un CYP1A2 induktors.

Eliminācija

Pēc perorālas [^{14}C]sitagliptīna devas lietošanas veselīgiem cilvēkiem aptuveni 100% lietotā radioaktīvā elementa izdalījās ar izkārnījumiem (13%) vai urīnu (87%) nedēļas laikā pēc devas lietošanas. Šķietamais terminālais $t_{1/2}$ pēc 100 mg perorālas sitagliptīna devas lietošanas bija aptuveni 12,4 stundas. Lietojot vairākas devas, sitagliptīns uzkrājas tikai nedaudz. Nieru klīrenss bija aptuveni 350 ml/min.

Sitagliptīna eliminācija notiek galvenokārt caur nierēm ekskrēcijas veidā un ietver aktīvu tubulāru sekrēciju. Sitagliptīns ir cilvēka organisko anjonu transportvielas-3 (cOAT-3) substrāts, kas var būt iesaistīts sitagliptīna eliminācijā caur nierēm. cOAT-3 klīniskā nozīme sitagliptīna transportā nav noteikta. Sitagliptīns ir arī p-glikoproteīna substrāts, kas arī var būt iesaistīts sitagliptīna renālas eliminācijas mediēšanā. Taču ciklosporīns, p-glikoproteīna inhibitors, nemazina sitagliptīna nieru klīrensu. Sitagliptīns nav OCT2 vai OAT1 substrāts vai PEPT1/2 transportviela. *In vitro* pie terapeitiski nozīmīgas plazmas koncentrācijas sitagliptīns neinhibēja OAT3 ($IC_{50}=160 \mu\text{M}$) vai p-glikoproteīna (līdz $250 \mu\text{M}$) mediēto transportu. Klīniskā pētījumā sitagliptīns nedaudz ietekmēja digoksīna plazmas koncentrāciju, kas liecina, ka sitagliptīns varētu būt mērens p-glikoproteīna inhibitors.

Raksturojums pacientiem

Sitagliptīna farmakokinētika veseliem cilvēkiem un pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu kopumā bija līdzīga.

Nieru darbības traucējumi

Vienas devas atklātu pētījumu veica, lai novērtētu sitagliptīna samazinātu devu (50 mg) farmakokinētiku pacientiem ar dažādas pakāpes hroniskiem nieru darbības traucējumiem salīdzinājumā ar veseliem kontroles grupas cilvēkiem. Pētījumā bija iekļauti pacienti ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem, kā arī pacienti ar NSBS, kuriem veic hemodialīzi. Papildus, izmantojot populācijas farmakokinētikas analīzes, tika izvērtēta nieru darbības traucējumu ietekme uz sitagliptīna farmakokinētiku pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (ieskaitot NSBS).

Salīdzinot ar veseliem kontroles grupas cilvēkiem, sitagliptīna plazmas AUC palielinājās aptuveni 1,2 reizes un 1,6 reizes attiecīgi pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem ($GF\bar{A} \geq 60$ līdz < 90 ml/min) un pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem ($GF\bar{A} \geq 45$ līdz < 60 ml/min). Ņemot vērā, ka šāda līmeņa paaugstināšanās nav klīniski nozīmīga, devu pielāgošana šiem pacientiem nav nepieciešama.

Sitagliptīna plazmas AUC palielinājās aptuveni divkārt pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem ($GF\bar{A} \geq 30$ līdz < 45 ml/min), un aptuveni četrkārt pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ($GF\bar{A} < 30$ ml/min), ieskaitot pacientus ar NSBS, kuriem veic hemodialīzi. Sitagliptīnu nelielā daudzumā izvadīja ar hemodialīzi (13,5% 3 – 4 stundu ilga hemodialīzes seansa laikā, sākot to 4 stundas pēc devas lietošanas). Lai sasniegtu sitagliptīna koncentrāciju plazmā, kas līdzīga kā pacientiem ar normālu nieru darbību, ieteicams lietot mazākas devas pacientiem ar $GF\bar{A} < 45$ ml/min (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (Child-Pugh vērtējums ≤ 9) Ristaben devas pielāgošana nav nepieciešama. Nav klīniskās pieredzes pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (Child-Pugh vērtējums > 9). Taču tā kā sitagliptīns tiek izvadīts galvenokārt caur nierēm, nav gaidāms, ka smaga aknu mazspēja ietekmēs sitagliptīna farmakokinētiku.

Gados vecāki pacienti

Vecuma dēļ devas pielāgošana nav nepieciešama. Ņemot vērā 1. un 2. fāzes datu populācijas farmakokinētikas analīzi, vecums klīniski nozīmīgi sitagliptīna farmakokinētiku neietekmē. Gados vecākiem cilvēkiem (65 – 80 g.v.) bija aptuveni par 19% augstāka sitagliptīna koncentrācija plazmā nekā jaunākiem cilvēkiem.

Pediātriskā populācija

Sitagliptīna farmakokinētika (pēc vienreizējas 50 mg, 100 mg vai 200 mg devas lietošanas) tika pētīta pediātriskiem pacientiem (vecumā no 10 līdz 17 gadiem) ar 2. tipa cukura diabētu. Šajā pacientu grupā pēc devas koriģētais sitagliptīna AUC plazmā bija par aptuveni 18 % mazāks nekā AUC pieaugušiem pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu pēc 100 mg devas. Pamatojoties uz to, ka 50 mg un 100 mg devas gadījumā FK/FD attiecība nemainās, novērotā atšķirība netiek uzskatīta par klīniski būtisku salīdzinājumā ar pieaugušiem pacientiem. Sitagliptīns nav pētīts pediātriskiem pacientiem vecumā līdz 10 gadiem.

Citas pacientu īpašības

Vecuma, rases vai ķermeņa masas indeksa (KMI) dēļ devas pielāgošana nav nepieciešama. Pamatojoties uz saliktu 1. fāzes farmakokinētikas datu un 1. un 2. fāzes datu populācijas farmakokinētikas analīzi, šīs īpašības klīniski nozīmīgi sitagliptīna farmakokinētiku neietekmēja.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Grauzējiem, ja sistēmiskā ietekme 58 reizes pārsniedza iedarbības līmeni cilvēkam, novēroja toksisku ietekmi uz nierēm un aknām, bet līmeni bez ietekmes konstatēja kā atbilstošu 19 reizes lielākam par cilvēka iedarbības līmeni. Žurkām, ja iedarbība 67 reizes pārsniedza klīniskās iedarbības līmeni, novēroja priekšzobu patoloģiju; pamatojoties uz 14 nedēļu pētījumu žurkām, līmenis bez ietekmes šai atradei bija 58 reizes lielāks par iedarbības līmeni cilvēkam. Šo atradņu nozīme cilvēkam nav zināma. Pārejošas ar ārstēšanu saistītas fiziskas pazīmes, no kurām dažas liecina par neirālu toksicitāti, piemēram, elpošana caur atvērtu muti, siekalošanās, baltu putu atvemšana, ataksija, trīce, samazināta aktivitāte un/vai saliekta ķermeņa poza, novēroja suņiem, ja iedarbības līmenis aptuveni 23 reizes pārsniedza klīniskās iedarbības līmeni. Turklāt ļoti nelielu vai vieglu skeleta muskuļu deģenerāciju novēroja arī histoloģiski, lietojot devas, kas rada sistēmisku iedarbību, kas aptuveni 23 reizes pārsniedz iedarbības līmeni cilvēkam. Līmenis bez ietekmes šai atradei bija pie 6 reizes lielāka iedarbības līmeņa nekā klīniskā iedarbība.

Preklīniskos pētījumos nav pierādīts, ka sitagliptīns būtu genotoksisks. Sitagliptīns nebija kancerogēnisks pelēm. Ja sistēmiskās iedarbības līmenis 58 reizes pārsniedza iedarbības līmeni cilvēkam, žurkām konstatēja palielinātu aknu adenomu un karcinomu sastopamību. Tā kā pierādīts, ka hepatotoksicitāte korelē ar aknu jaunveidojumu rašanos žurkām, šī palielinātā aknu audzēju sastopamība žurkām bija sekundāra hroniski toksiskai ietekmei uz aknām, lietojot šādas lielas devas. Lielās drošības diapazona dēļ (19 reizes lielāks līmenis bez ietekmes) šīs neoplastiskās pārmaiņas netiek uzskatītas par nozīmīgām cilvēkam.

Žurku tēviņiem un mātītēm, lietojot sitagliptīnu pirms pārošanās un tās laikā, nelabvēlīgu ietekmi uz auglību nenovēroja.

Pre-/postnatālās attīstības pētījumā, kas veikts ar žurkām, sitagliptīnam blakusparādības nekonstatēja.

Reproduktīvās toksicitātes pētījumos konstatēja nelielu ar terapiju saistītu augļa ribu anomāliju (trūkstošas, hipoplastiskas un izlocītas ribas) biežuma palielināšanos žurku pēcnācējiem, ja sistēmiskās iedarbības līmenis vairāk nekā 29 reizes pārsniedza iedarbības līmeni cilvēkam. Trušiem pie iedarbības līmeņa, kas 29 reizes pārsniedz iedarbības līmeni cilvēkam, novēroja toksisku ietekmi uz mātīti. Plašā drošības intervāla dēļ šīs atrades neliecina par nozīmīgu risku cilvēka reproduktivitātei. Sitagliptīns izdalās nozīmīgā daudzumā žurku mātīšu pienā (attiecība pienā/plazmā 4:1).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols:

mikrokristāliskā celuloze (E460)
kalcija hidrogēnfosfāts, bezūdens (E341)
kroskarmelozes nātrija sāls (E468)
magnija stearāts (E470b)
nātrija stearilfumarāts

Apvalks:

poli(vinilspirts)
makrogols 3350
talks (E553b)
titāna dioksīds (E171)
sarkanais dzelzs oksīds (E172)
dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Necaurspīdīgs blisteris (PVH/PE/PVDH un alumīnijs). Iepakojumā pa 14, 28, 30, 56, 84, 90 vai 98 apvalkotām tabletēm un 50 x 1 apvalkotās tabletes blisterī ar atsevišķām devām kontūrligzdās.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REGISTRĀCIJAS/PĀRREGISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2010. gada 15. marts.
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2014. gada 16. decembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ristaben 100 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viena tablete satur sitagliptīna fosfāta monohidrātu, kas atbilst 100 mg sitagliptīna (*sitagliptin*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Apaļa, bēša apvalkotā tablete ar “277” vienā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Pieaugušiem pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu Ristaben indicēts glikēmijas kontroles uzlabošanai:

kā monoterapija:

- pacientiem, kuriemtikai diēta un fiziskā aktivitāte nenodrošina pietiekamu kontroli un kuriem metformīns ir neatbilstošs kontrindikāciju vai nepanesības dēļ;

kā divkārša iekšķīgi lietojama terapija kopā ar:

- metformīnu, ja diēta un fiziskā aktivitāte kombinācijā ar metformīna monoterapiju nenodrošina pietiekamu glikēmijas kontroli;
- sulfonilurīnvielas atvasinājumu, ja diēta un fiziskā aktivitāte kombinācijā ar augstāko pieļaujamo sulfonilurīnvielas atvasinājumu monoterapijas devu nenodrošina pietiekamu glikēmijas kontroli un ja metformīns ir neatbilstošs kontrindikāciju un nepanesības dēļ;
- peroksisomu proliferāciju aktivējoša gamma receptora (PPAR γ) agonistu (piemēram, tiazolidīndionu) pacientiem, kuriem PPAR γ agonista lietošana ir piemērota un gadījumā, kad diēta un fiziskā aktivitāte kombinācijā ar PPAR γ agonista monoterapiju nenodrošina pietiekamu glikēmijas kontroli;

kā trīskārša iekšķīgi lietojama terapija kopā ar:

- sulfonilurīnvielas atvasinājumu un metformīnu, ja diēta un fiziskā aktivitāte kombinācijā ar šo zāļu divkāršo terapiju nenodrošina pietiekamu glikēmijas kontroli;
- PPAR γ agonistu un metformīnu, ja PPAR γ agonista lietošana ir piemērota un gadījumā, kad diēta un fiziskā aktivitāte kombinācijā ar šo zāļu divkāršo terapiju nenodrošina pietiekamu glikēmijas kontroli.

Ristaben ir indicēts arī kā papildinājums insulīnam (ar metformīnu vai bez tā), ja diēta un fiziskā aktivitāte kombinācijā ar stabilu insulīna devu nenodrošina pietiekamu glikēmijas kontroli.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Deva ir 100 mg sitagliptīna reizi dienā. Ja lieto kopā ar metformīnu un/vai PPAR γ agonistu, metformīna un/vai PPAR γ agonista deva ir jā saglabā, un Ristaben jālieto vienlaikus.

Lietojot Ristaben kombinācijā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu vai ar insulīnu, varētu apsvērt mazākās sulfonilurīnvielas atvasinājumu vai insulīna devas lietošanu, lai samazinātu hipoglikēmijas risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ja Ristaben deva ir izlaista, tā jālieto, tiklīdz pacients par to atceras. Vienā dienā nedrīkst lietot dubultu devu.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Apsverot sitagliptīna lietošanu kombinācijā ar citām pret diabēta zālēm, jāpārbauda to lietošanas nosacījumi pacientiem ar nieru darbības traucējumiem.

Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem (glomerulārās filtrācijas ātrums [GFĀ] \geq 60 līdz $<$ 90 ml/min) deva nav jāpielāgo.

Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (GFĀ \geq 45 līdz $<$ 60 ml/min), nav nepieciešama devas pielāgošana.

Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (GFĀ \geq 30 līdz $<$ 45 ml/min) Ristaben deva ir 50 mg vienu reizi dienā.

Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (GFĀ \geq 15 līdz $<$ 30 ml/min) vai ar nieru slimību beigu stadijā (NSBS) (GFĀ $<$ 15 ml/min), ieskaitot tos, kuriem nepieciešama hemodialīze vai peritoneālā dialīze, Ristaben deva ir 25 mg vienu reizi dienā. Terapiju var lietot neatkarīgi no dialīzes seansiem.

Tā kā deva ir jāpielāgo atkarībā no nieru darbības, ieteicams novērtēt nieru darbību pirms Ristaben lietošanas uzsākšanas un periodiski pēc tam.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Ristaben lietošana pacientiem, kam ir smagi aknu darbības traucējumi, nav pētīta, tādēļ jāievēro piesardzība (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Tomēr, ņemot vērā, ka sitagliptīns galvenokārt tiek izvadīts caur nierēm, nav paredzams, ka smagi aknu darbības traucējumi varētu ietekmēt sitagliptīna farmakokinētiku.

Gados vecāki pacienti

Vecuma dēļ devas pielāgošana nav nepieciešama.

Pediātriskā populācija

Nepietiekamas efektivitātes dēļ sitagliptīnu nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem vecumā no 10 līdz 17 gadiem. Pašlaik pieejamie dati ir aprakstīti 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktos. Sitagliptīns nav pētīts pediātriskiem pacientiem vecumā līdz 10 gadiem.

Lietošanas veids

Ristaben var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktus).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vispārēji

Ristaben nedrīkst lietot pacienti ar 1. tipa cukura diabētu vai diabētiskās ketoacidozes ārstēšanai.

Akūts pankreatīts

DPP-4 inhibitoru lietošana ir bijusi saistīta ar akūta pankreatīta attīstības risku. Pacienti ir jāinformē par akūtam pankreatītam raksturīgo simptomu: pastāvīgām, stiprām sāpēm vēderā. Pēc sitagliptīna lietošanas (kopā ar uzturošo terapiju vai bez tās) pārtraukšanas novērota izveseļošanās no pankreatīta, bet ļoti retos gadījumos ziņots par nekrotizējošu vai hemorāģisko pankreatītu un/vai nāvi. Ja pastāv aizdomas par pankreatītu, Ristaben un citu iespējami saistīto zāļu lietošana ir jāpārtrauc, ja ir apstiprināts akūts pankreatīts, Ristaben lietošanu nedrīkst atsākt. Pacientiem, kam anamnēzē ir pankreatīts, jāievēro piesardzība.

Hipoglikēmija, lietojot kombinācijā ar citiām antihiperglikēmiskām zālēm

Klīniskos pētījumos, lietojot Ristaben monoterapijas veidā un kā kombinētas terapijas daļu kopā ar zālēm, par kurām nav zināms, ka tās izraisa hipoglikēmiju (piemēram, metformīns un/vai PPAR γ agonists), sitagliptīna lietotājiem novērotais hipoglikēmijas biežums bija līdzīgs kā placebo lietotājiem. Sitagliptīnu lietojot kombinācijā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumiem vai insulīnu, novēroja hipoglikēmiju. Tādēļ, lai samazinātu hipoglikēmijas risku, varētu apsvērt sulfonilurīnvielas atvasinājumu vai insulīna mazākās devas lietošanu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Sitagliptīns tiek izvadīts caur nierēm. Lai sasniegtu sitagliptīna koncentrāciju plazmā, kas līdzīga kā pacientiem ar normālu nieru darbību, ieteicams lietot mazākas devas pacientiem ar GFĀ < 45 ml/min, kā arī pacientiem ar NSBS, kuriem nepieciešama hemodialīze vai peritoneālā dialīze (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktus).

Apsverot sitagliptīna lietošanu kombinācijā ar citām pret diabēta zālēm, jāpārbauda to lietošanas nosacījumi pacientiem ar nieru darbības traucējumiem.

Paaugstinātas jutības reakcijas

Periodā pēc zāļu reģistrācijas ir saņemti ziņojumi par nopietnām paaugstinātas jutības reakcijām pacientiem, kuri lietoja sitagliptīnu. Šīs reakcijas bija anafilakse, angioedēma un eksfoliatīvas ādas reakcijas, ieskaitot Stīvensa-Džonsona sindromu. Reakcijas attīstījās pirmo 3 mēnešu laikā pēc lietošanas uzsākšanas un daži ziņojumi tika saņemti pēc pirmās devas lietošanas. Ja šķiet, ka varētu rasties paaugstinātas jutības reakcijas, Ristaben lietošana būtu jāpārtrauc. Jānovērtē citi gadījuma iespējamie cēloņi un jāuzsāk alternatīva diabēta terapija (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Bullozais pemfigoīds

Pēcreģistrācijas ziņojumi par bullozo pemfigoīdu bijuši pacientiem, kas lietoja DPP-4 inhibitorus, ieskaitot sitagliptīnu. Ja ir radušās aizdomas par bullozo pemfigoīdu, Ristaben lietošana ir jāpārtrauc.

Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Citu zāļu ietekme uz sitagliptīnu

Tālāk aprakstītie klīniskie dati liecina, ka klīniski nozīmīgas mijiedarbības risks ar vienlaikus lietotām zālēm ir zems.

In vitro pētījumos pierādīts, ka galvenie enzīmi, kas ietekmē sitagliptīna farmakokinētiku, ir CYP3A4 ar CYP2C8 daļēju ietekmi. Metabolisms, tajā skaitā CYP3A4 mediētais, tikai nedaudz ietekmē sitagliptīna klīrensu pacientiem ar normālu nieru funkciju. Daudz nozīmīgāk sitagliptīna elimināciju metabolisms varētu ietekmēt, ja ir smagi nieru darbības traucējumi vai nieru slimība beigu stadijā (NSBS). Šī iemesla dēļ ir iespējams, ka spēcīgi CYP3A4 inhibitori (t.i., ketokonazols, itraconazols, ritonavīrs, klaritromicīns) varētu ietekmēt sitagliptīna farmakokinētiku pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai nieru slimību beigu stadijā. Spēcīgu CYP3A4 inhibitoru ietekme smagas nieru mazspējas gadījumā klīniskajos pētījumos netika vērtēta.

Pētījumi *in vitro* liecināja, ka sitagliptīns ir p-glikoproteīna un organiskā anjonu transportvielas 3 (OAT3) substrāts. *In vitro* OAT3 mediēto sitagliptīna transportu inhibēja probenecīds, lai gan šķiet, ka klīniski nozīmīgas mijiedarbības risks ir niecīgs. OAT3 inhibitoru vienlaikus lietošana *in vivo* nav pētīta.

Metformīns: Lietojot vienlaikus vairākas 1 000 mg metformīna devas divreiz dienā kopā ar 50 mg sitagliptīna, pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu nozīmīgas sitagliptīna farmakokinētikas pārmaiņas nekonstatēja.

Ciklosporīns: Pētījums tika veikts, lai novērtētu ciklosporīna, spēcīga p-glikoproteīna inhibitora, ietekmi uz sitagliptīna farmakokinētiku. Lietojot vienlaikus vienreizēju 100 mg perorālu sitagliptīna devu un vienreizēju 600 mg perorālu ciklosporīna devu, sitagliptīna AUC un C_{max} palielinājās par attiecīgi aptuveni 29% un 68%. Šis sitagliptīna farmakokinētikas pārmaiņas netika uzskatītas par klīniski nozīmīgām. Sitagliptīna nieru klīrenss nozīmīgi nemainījās. Tādēļ nozīmīga mijiedarbība ar citiem p-glikoproteīna inhibitoriem nav gaidāma.

Sitagliptīna ietekme uz citām zālēm

Digoksīns: Sitagliptīnam bija neliela ietekme uz digoksīna plazmas koncentrāciju. Pēc 0,25 mg digoksīna lietošanas vienlaikus ar 100 mg Ristaben dienā 10 dienas digoksīna plazmas AUC palielinājās vidēji par 11% un plazmas C_{max} vidēji par 18%. Digoksīna devas pielāgot neiesaka. Tomēr pacienti ar digoksīna toksicitātes risku jānovēro, ja vienlaikus ordinē sitagliptīnu un digoksīnu.

Pētījumi *in vitro* liecināja, ka sitagliptīns neinhibē un neinducē CYP450 izoenzīmus. Klīniskos pētījumos sitagliptīns nozīmīgi neietekmēja metformīna, gliburīda, simvastatīna, rosiglitazona, varfarīna vai perorālo kontracepcijas līdzekļu farmakokinētiku, sniedzot *in vivo* pierādījumus par mazu iespēju izraisīt zāļu mijiedarbību ar CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 substrātiem un organisko katjonu transportvielu (OKT).

Sitagliptīns *in vivo* varētu būt vājš p-glikoproteīna inhibitors.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Nav pietiekamu datu par sitagliptīna lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem liecina par reproduktīvo toksicitāti, lietojot lielas devas (skatīt 5.3. apakšpunktu). Iespējamais risks cilvēkam nav zināms. Tā kā nav datu par cilvēkiem, Ristaben grūtniecības laikā lietot nedrīkst.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai sitagliptīns izdalās mātes pienā cilvēkam. Pētījumos ar dzīvniekiem konstatēta sitagliptīna izdalīšanās mātišu pienā. Ristaben nedrīkst lietot barošanas ar krūti laikā.

Fertilitāte

Pētījumi ar dzīvniekiem neliecina par ārstēšanas ar sitagliptīnu ietekmi uz tēviņu un mātišu auglību. Par cilvēkiem trūkst datu.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Ristaben neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr, ja pacientam jāvada transportlīdzeklis vai jāapkalpo mehānismi, jāņem vērā, ka ziņots par reiboni un miegainību.

Tāpat pacientam jābūt informētam par hipoglikēmijas risku, ja Ristaben lieto kopā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumiem vai insulīnu.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Ziņots par nopietnām blakusparādībām, tajā skaitā pankreatītu un paaugstinātas jutības reakcijām. Par hipoglikēmiju ziņots, lietojot kopā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumiem (4,7%-13,8%) un insulīnu (9,6%) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību kopsavilkums tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības pēc orgānu sistēmas klasēm un biežuma ir uzskaitītas zemāk (1.tabula). Biežuma definīcija: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10000$) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

1. tabula. Placebo kontrolētos klīniskajos pētījumos par sitagliptīna lietošanu monoterapijā un pēcreģistrācijas pieredzē noteikto blakusparādību biežums

Nevēlamās blakusparādības	Nevēlamo blakusparādību biežums
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
trombocitopēnija	Reti
Imūnās sistēmas traucējumi	
paaugstinātas jutības reakcijas, arī anafilaktiskas ^{*, †}	Biežums - nav zināmi
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
hipoglikēmija [†]	Bieži
Nervu sistēmas traucējumi	
galvassāpes	Bieži
reibonis	Retāk
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
intersticiāla plaušu slimība [*]	Biežums - nav zināmi
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
aizcietējums	Retāk
vemšana [*]	Biežums - nav zināmi
akūts pankreatīts ^{*, †, ‡}	Biežums - nav zināmi
letāls un neletāls hemorāģisks un nekrotizējošs pankreatīts ^{*, †}	Biežums - nav zināmi

Nevēlamās blakusparādības	Nevēlamo blakusparādību biežums
Ādas un zemādas audu bojājumi	
nieze*	Retāk
angioedēma*, †	Biežums - nav zināmi
izsitumi*, †	Biežums - nav zināmi
nātrene*, †	Biežums - nav zināmi
ādas vaskulīts*, †	Biežums - nav zināmi
eksfoliatīva rakstura ādas patoloģijas, arī Stīvensa-Džonsona sindroms*, †	Biežums - nav zināmi
bullozais pemfigoīds*	Biežums - nav zināmi
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
artralģija*	Biežums - nav zināmi
mialģija*	Biežums - nav zināmi
muguras sāpes*	Biežums - nav zināmi
artropātija*	Biežums - nav zināmi
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
nieru darbības traucējumi*	Biežums - nav zināmi
akūta nieru mazspēja*	Biežums - nav zināmi

* Nevēlamās blakusparādības tika noteiktas pēcreģistrācijas uzraudzībā.

† Skatīt 4.4. apakšpunktā.

‡ Skatīt zemāk TECOS Kardiovaskulārā drošuma pētījumu.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Papildus iepriekšminētajām zāļu izraisītajām nevēlamajām blakusparādībām neatkarīgi no cēloniskas saistības ar zāļu lietošanu ar sitagliptīnu ārstētajiem pacientiem vismaz 5 % gadījumu ir aprakstītas tādas blakusparādības kā augšējo elpceļu infekcijas un nazofaringīts. Vēl citas blakusparādības, kas aprakstītas neatkarīgi no cēloniskas saistības ar zāļu lietošanu un biežāk ir novērotas ar sitagliptīnu ārstētajiem pacientiem (šo blakusparādību sastopamība nesasniedza 5 % līmeni, tomēr sitagliptīna grupā tās tika novērotas par > 0,5 % biežāk nekā kontroles grupā) bija osteoartrīts un sāpes ekstremitātēs.

Dažas nevēlamās blakusparādības pētījumos par sitagliptīna lietošanu kombinācijā ar citiem pret diabēta līdzekļiem ir novērotas biežāk nekā sitagliptīna monoterapijas pētījumos. Šādas blakusparādības bija hipoglikēmija (ļoti bieži novērota, lietojot kombinācijā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumiem un metformīnu), gripa (bieži novēroti, lietojot kombinācijā ar insulīnu, to papildinot vai nepapildinot ar metformīnu), slikta dūša un vemšana (bieži novērota, lietojot kombinācijā ar metformīnu), meteorisms (bieži novērota, lietojot kombinācijā ar metformīnu vai pioglitazonu), aizcietējums (bieži novērots, lietojot kombinācijā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumiem un metformīnu), perifēra tūska (bieži novērota, lietojot kombinācijā ar pioglitazonu vai kopā ar pioglitazonu un metformīnu), miegainība un caureja (retāk novērota, lietojot kombinācijā ar metformīnu) un mutes sausums (retāk novērots, lietojot kombinācijā ar insulīnu, to papildinot vai nepapildinot ar metformīnu).

Pediatrikā populācija

Nevēlamo blakusparādību profils klīniskajos pētījumos, kuros sitagliptīnu lietoja pediatrikie pacienti ar 2. tipa cukura diabētu vecumā no 10 līdz 17 gadiem, bija salīdzināms ar to, kāds novērots pieaugušajiem.

TECOS kardiovaskulārā drošuma pētījums

Pētījumā kardiovaskulāro iznākumu novērtēšanai ar sitagliptīnu (*The Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS)*) tika iekļauti 7 332 pacienti, kurus ārstēja ar sitagliptīnu 100 mg dienā (vai 50 mg dienā, ja sākotnējais eGFĀ bija ≥ 30 un < 50 ml/min/1,73 m²), un 7 339 pacienti,

kuri saņēma placebo ārstēšanai paredzētajā populācijā. Abos gadījumos terapija tika pievienota parastajai shēmai, ar mērķi atbilstoši vietējiem HbA_{1c} standartiem un kardiovaskulārajiem riska faktoriem. Kopējā smagu blakusparādību incidence pacientiem, kuri saņēma sitagliptīnu, bija tāda pati kā pacientiem, kuri saņēma placebo.

Ārstēšanai paredzētajā populācijā pacientiem, kas sākumā lietoja insulīnu un/vai sulfonilurīnvielu, smagas hipoglikēmijas incidence bija 2,7 % tiem pacientiem, kuri saņēma sitagliptīnu, un 2,5 % pacientiem, kuri saņēma placebo; pacientu grupā, kas sākumā nelietoja insulīnu un/vai sulfonilurīnvielu, smagas hipoglikēmijas incidence bija 1,0 % pacientiem, kuri saņēma sitagliptīnu un 0,7 % pacientiem, kuri saņēma placebo. Nolēmuma apstiprinātu pankreatīta gadījumu incidence bija 0,3 % pacientiem, kuri saņēma sitagliptīnu, un 0,2 % pacientiem, kuri saņēma placebo.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Kontrolētu klīnisku pētījumu laikā veseliem cilvēkiem nozīmēja vienreizējas līdz 800 mg lielas sitagliptīna devas. Minimālu QTc pagarināšanos, kas netika uzskatīta par klīniski nozīmīgu, novēroja vienā pētījumā ar 800 mg sitagliptīna devu. Nav pieredzes par 800 mg lielāku devu lietošanu klīniskajos pētījumos. I fāzes atkārtotu devu pētījumos ar sitagliptīnu netika novērotas no devas atkarīgas klīniskas blakusparādības, lietojot devas līdz pat 600 mg dienā līdz pat 10 dienām un 400 mg dienā līdz pat 28 dienām.

Pārdozēšanas gadījumā iesaka veikt parastos pasākumus, piemēram, izvadīt neuzsūkušos materiālu no kuņģa-zarnu trakta, veikt klīnisku uzraudzību (tajā skaitā pierakstīt elektrokardiogrammu) un veikt uzturošas terapijas pasākumus, ja nepieciešams.

Sitagliptīns ir vāji dializējams. Klīniskos pētījumos aptuveni 3 – 4 stundu ilga hemodialīzes seansa laikā tika izvadīti 13,5% devas. Ilgstoša hemodialīze var tikt uzskatīta par klīniski piemērotu. Nav zināms, vai sitagliptīns ir dializējams ar peritoneālo dialīzi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretdiabēta līdzekļi, dipeptidilpeptidāzes 4 (DPP-4) inhibitori, ATĶ kods: A10BH01.

Darbības mehānisms

Ristaben ir perorālo antihiperglikēmisko līdzekļu, kurus sauc par dipeptidilpeptidāzes 4 (DPP-4) inhibitoriem, grupas preparāts. Glikēmijas kontroles uzlabošanu, ko novēroja lietojot šīs zāles, var veicināt aktīvo inkretīna hormonu līmeņa paaugstināšanās. Inkretīnie hormoni, tostarp glikagonam līdzīgais peptīds-1 (GLP-1) un glikozes atkarīgais insulīntropiskais polipeptīds (GIP), izdalās zarnās visu dienu, un to līmenis palielinās pēc ēdienreizes. Inkretīni ir daļa no endogēnās sistēmas, kas iesaistīta glikozes homeostāzes fizioloģiskā regulācijā. Ja glikozes koncentrācija asinīs ir normāla vai palielināta, GLP-1 un GIP palielina insulīna sintēzi un izdalīšanos no aizkuņģa dziedzera bēta šūnām ar intracelulāro signālceļu starpniecību, iesaistot ciklisko AMF. Pierādīts, ka ārstēšana ar GLP-1 vai DPP-4 inhibitoriem 2. tipa cukura diabēta dzīvnieku modeļiem uzlabo bēta šūnu atbildreakciju pret glikozi un stimulē insulīna biosintēzi un izdalīšanos. Ja ir augstāks insulīna līmenis, uzlabojas glikozes saistīšanās audos. Turklāt GLP-1 pazemina glikagona sekrēciju no aizkuņģa dziedzera alfa šūnām. Samazināta glikagona koncentrācija līdz ar augstāku insulīna līmeni samazina glikozes

veidošanos aknās, kā rezultātā samazinās glikozes līmenis asinīs. GLP-1 un GIP efekti ir atkarīgi no glikozes līmeņa, piemēram, ja glikozes koncentrācija asinīs ir zema, GLP-1 izraisītu insulīna sekrēcijas un glikagona sekrēcijas nomākumu nenovēro. Pieaugot glikozes koncentrācijai virs normālā līmeņa, palielinās gan GLP-1, gan GIP insulīna sekrēcijas stimulācija. Turklāt GLP-1 neietekmē normālu glikagona atbildreakciju hipoglikēmijas gadījumā. GLP-1 un GIP aktivitāti ierobežo DPP-4 enzīms, kas ātri hidrolizē inkretīnos hormonus, veidojot neaktīvus produktus. Sitagliptīns novērš DPP-4 veikto inkretīno hormonu hidrolīzi, tādējādi palielinot GLP-1 un GIP aktīvo formu koncentrāciju plazmā. Palielinot aktīvā inkretīna līmeni, sitagliptīns palielina insulīna izdalīšanos un mazina glikagona līmeni no glikozes atkarīgā veidā. 2. tipa cukura diabēta slimniekiem ar hiperglikēmiju šīs insulīna un glikagona līmeņa pārmaiņas samazina A_{1c} hemoglobīna (HbA_{1c}) līmeni un glikozes koncentrāciju tukšā dūša un postprandiāli. No glikozes līmeņa atkarīgais sitagliptīna mehānisms ir atšķirīgs no sulfonilurīnvielas atvasinājumu mehānisma, kas palielina insulīna sekrēciju pat tad, kad glikozes līmenis ir zems, un var izsaukt hipoglikēmiju 2. tipa cukura diabēta pacientiem un veseliem cilvēkiem. Sitagliptīns ir spēcīgs un ļoti selektīvs DPP-4 enzīma inhibitors un terapeitiskās koncentrācijās nenomāc ļoti līdzīgos enzīmus DPP-8 vai DPP-9.

Divu dienu pētījumā veseliem cilvēkiem sitagliptīns viens pats paaugstināja aktīvā GLP-1 koncentrāciju, turpretim metformīns viens pats līdzīgā mērā paaugstināja aktīvā un kopējā GLP-1 koncentrācijas. Sitagliptīna un metformīna vienlaikus lietošanai bija papildinoša iedarbība uz aktīvā GLP-1 koncentrāciju. Sitagliptīns, bet ne metformīns, paaugstināja aktīvā GIP koncentrāciju.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Kopumā pieaugušiem pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu sitagliptīns uzlaboja glikēmijas kontroli, to lietojot monoterapijā vai kombinētā terapijā (skatīt 2. tabulu).

Tika veikti divi pētījumi, lai noteiktu sitagliptīna monoterapijas efektivitāti un drošumu. Ārstēšana ar 100 mg sitagliptīna monoterapiju vienu reizi dienā 2 pētījumos, viens ilga 18 nedēļas un viens 24 nedēļas, nozīmīgi uzlaboja HbA_{1c}, glikozes līmeni plazmā tukšā dūša (GPTD) un 2 stundu postprandiālo glikozes līmeni (2 stundu PPG), salīdzinot ar placebo. Novēroja bēta šūnu funkcijas surogātmarķierus, tostarp HOMA-β (homeostāzes modeļa vērtējums-β - *Homeostasis Model Assessment-β*), proinsulīna un insulīna attiecību un bēta šūnu atbildreakcijas spēju mērījumu uzlabošanas no biežu paraugu ēdienreizes panesamības testa. Novērotā hipoglikēmijas sastopamība ar sitagliptīnu ārstētiem pacientiem bija līdzīga kā ar placebo ārstētiem cilvēkiem. Lietojot sitagliptīna terapiju, ķermeņa masa, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, nepalielinājās nevienā pētījumā pretstatā nelielam samazinājumam pacientiem, kas saņēma placebo.

Divos 24 nedēļu sitagliptīna kā papildus terapijas līdzekļa pētījumos, vienā - kombinācijā ar metformīnu un vienā - kombinācijā ar pioglitazonu, sitagliptīns, lietots pa 100 mg vienu reizi dienā, uzrādīja nozīmīgu glikēmijas parametru uzlabošanu, salīdzinot ar placebo. Sitagliptīna lietotājiem novērotās sākotnējā ķermeņa masas izmaiņas bija līdzīgas kā placebo lietotājiem. Šajos pētījumos sitagliptīna lietotājiem novērotais hipoglikēmiju biežums bija līdzīgs kā placebo lietotājiem.

Tika veikts 24 nedēļu placebo kontrolēts pētījums, kurā novērtēja sitagliptīna (100 mg vienu reizi dienā) kombinācijas ar glimepirīdu vai kombinācijas ar glimepirīdu un metformīnu drošumu un efektivitāti. Pievienojot sitagliptīnu tikai glimepirīdam vai glimepirīda un metformīna kombinācijai, novēroja nozīmīgu glikēmisko parametru uzlabošanu. Ar sitagliptīnu ārstētiem pacientiem konstatēja nelielu ķermeņa masas pieaugumu, salīdzinot ar placebo.

Tika veikts 26 nedēļu placebo kontrolēts pētījums, lai novērtētu sitagliptīna (100 mg vienu reizi dienā) pievienošanas pioglitazona un metformīna kombinācijai efektivitāti un drošumu. Pievienojot sitagliptīnu pioglitazona un metformīna kombinācijai, novēroja nozīmīgu glikēmisko parametru uzlabošanu. Sitagliptīna lietotājiem novērotās ķermeņa masas izmaiņas, salīdzinot ar sākuma stāvokli, bija līdzīgas kā placebo lietotājiem. Arī hipoglikēmijas incidence pacientiem, kuri lietoja sitagliptīnu, salīdzinot ar placebo, bija līdzīga.

Tika veikts 24 nedēļu placebo kontrolēts pētījums, kurā novērtēja sitagliptīna (100 mg vienu reizi dienā) pievienošanas insulīnam (ar stabilu devu vismaz 10 nedēļas) kopā ar metformīnu vai bez tā (vismaz 1 500 mg) drošumu un efektivitāti. Pacienti, kuri lietoja iepriekš sajauktu insulīnu, vidējā dienas deva bija 70,9 V/dienā. Pacienti, kuri lietoja iepriekš nesajauktu (vidēji ilgas vai ilgstošas darbības) insulīnu, vidējā dienas deva bija 44,3 V/dienā. Insulīnam pievienojot sitagliptīnu, novēroja nozīmīgu glikēmisko parametru uzlabošanu. Nevienā no pacientu grupām nebija nozīmīgas sākotnējā ķermeņa masas izmaiņas.

24 nedēļu placebo kontrolēts sākotnējās terapijas faktoriāls pētījums, lietojot sitagliptīnu 50 mg divas reizes dienā kombinācijā ar metformīnu (500 mg vai 1 000 mg divas reizes dienā), uzrādīja nozīmīgus uzlabojumus glikēmijas parametros, salīdzinot ar katra medikamenta monoterapiju. Ķermeņa masas samazināšanās ar sitagliptīna un metformīna kombināciju bija līdzīga tai, kāda tika novērota ar metformīna monoterapiju vai placebo; nebija nekādu izmaiņu no sākotnējā ķermeņa masas līmeņa pacientiem ar sitagliptīna monoterapiju. Hipoglikēmijas sastopamība ārstēšanas grupām bija līdzīga.

2. tabula. HbA_{1c} placebo kontrolēta monoterapijas un kombinētās terapijas pētījuma rezultāti*

Pētījums	HbA _{1c} vidējais sākotnējais līmenis (%)	Vidējās izmaiņas no HbA _{1c} sākotnējā līmeņa (%)†	Placebo koriģētas vidējās HbA _{1c} izmaiņas (%)‡ (95% TI)
Monoterapijas pētījums			
Sitagliptīns 100 mg vienu reizi dienā [§] (N=193)	8,0	-0,5	-0,6 [‡] (-0,8; -0,4)
Sitagliptīns 100 mg vienu reizi dienā (N=229)	8,0	-0,6	-0,8 [‡] (-1,0; -0,6)
Kombinētās terapijas pētījums			
Pievienojot sitagliptīnu 100 mg reizi dienā metformīna terapijai (N=453)	8,0	-0,7	-0,7 [‡] (-0,8; -0,5)
Pievienojot sitagliptīnu 100 mg reizi dienā pioglitazona terapijai (N=163)	8,1	-0,9	-0,7 [‡] (-0,9; -0,5)
Pievienojot sitagliptīnu 100 mg reizi dienā glimepirīda terapijai (N=102)	8,4	-0,3	-0,6 [‡] (-0,8; -0,3)
Pievienojot sitagliptīnu 100 mg reizi dienā glimepirīda + metformīna terapijai (N=115)	8,3	-0,6	-0,9 [‡] (-1,1; -0,7)

Pievienojot sitagliptīnu 100 mg reizi dienā jau esošajai pioglitazona + metformīna terapijai [#] (N=152)	8,8	-1,2	-0,7 [‡] (-1,0; -0,5)
Sākotnējā terapija (divas reizes dienā) sitagliptīns 50 mg + metformīns 500 mg (N=183)	8,8	-1,4	-1,6 [‡] (-1,8; -1,3)
Sākotnējā terapija (divas reizes dienā) sitagliptīns 50 mg + metformīns 1 000 mg (N=178)	8,8	-1,9	-2,1 [‡] (-2,3; -1,8)
Pievienojot sitagliptīnu 100 mg reizi dienā jau esošajai insulīna (+/- metformīna) terapijai (N=305)	8,7	-0,6 [¶]	-0,6 [‡] (-0,7; -0,4)

* Visu ārstēto pacientu kopskaits (ārstēšanai paredzēto pacientu analīzes).

[†] Mazākā vidējā kvadrātiskā novirze, korigēta attiecībā uz iepriekšēju antihiperlikēmisku terapiju un sākumstāvokļa rādītāju.

[‡] p<0,001 salīdzinot ar placebo vai placebo + kombinētā terapija.

[§] HbA_{1c} (%) 18. nedēļā.

^{||} HbA_{1c} (%) 24. nedēļā.

[#] HbA_{1c} (%) 26. nedēļā.

[¶] Mazākā vidējā kvadrātiskā novirze, korigēta attiecībā uz metformīna lietošanu 1. vizītē (jā/nē), insulīna (iepriekš sajaukta, salīdzinot ar iepriekš nesajauktu [vidēji ilgās vai ilgstošās darbības]) lietošanu 1. vizītē, un sākumstāvokļa rādītāju. Mijiedarbība starp terapijas grupām (metformīna un insulīna lietošana) nebija nozīmīga (p > 0,10).

24 nedēļu ilgā, aktīvi (ar metformīnu)-kontrolētā pētījumā salīdzināja sitagliptīna 100 mg vienu reizi dienā (N=528) un metformīna (N=522) lietošanas efektivitāti un drošumu pacientiem, kuriem diēta un fiziskā aktivitāte nenodrošina pietiekamu glikēmijas kontroli un kuri nesaņēma pretglikēmisko ārstēšanu (bez terapijas vismaz 4 mēnešus). Metformīna vidējā dienas deva bija aptuveni 1 900 mg. HbA_{1c} samazinājums no vidējā rādītāja 7,2% sākumstāvoklī bija - 0,43% sitagliptīnam un - 0,57% metformīnam (analizējot saskaņā ar protokolu). Kopējais ar zāļu lietošanu saistīto kuņģa - zarnu trakta blakusparādību sastopamības biežums pacientiem, kuri tika ārstēti ar sitagliptīnu bija 2,7%, salīdzinot ar 12,6% pacientiem, kuri tika ārstēti ar metformīnu. Hipoglikēmijas sastopamība ārstēšanas grupās būtiski neatšķīrās (sitagliptīna grupā 1,3%; metformīna 1,9%). Ķermeņa masa, salīdzinot ar sākumstāvokli, samazinājās abās grupās (sitagliptīna grupā par -0,6 kg; metformīna grupā par -1,9 kg).

Pētījumā, kurā salīdzināja sitagliptīna 100 mg reizi dienā vai glipizīda (sulfoniluīnvielas atvasinājuma) pievienošanas efektivitāti un drošumu pacientiem ar nepietiekamu glikēmijas kontroli, lietojot metformīna monoterapiju, sitagliptīns bija līdzīgs glipizīdam HbA_{1c} samazināšanas ziņā. Vidējā glipizīda deva, ko lietoja salīdzinošajā grupā, bija 10 mg dienā, kas bija aptuveni 40% no pacientam nepieciešamās glipizīda devas ≤ 5 mg/dienā pētījuma laikā. Tomēr vairāk pacientu sitagliptīna grupā, salīdzinot ar glipizīda grupu, pārtrauca zāļu lietošanu efektivitātes trūkuma dēļ. Ar sitagliptīnu ārstētiem pacientiem konstatēja nozīmīgu vidējās ķermeņa masas samazinājumu, salīdzinot ar sākotnējo, pretstatā nozīmīgam ķermeņa masas pieaugumam pacientiem, kuriem lietots glipizīds (-1,5 pret + 1,1 kg). Šajā pētījumā proinsulīna pret insulīnu attiecība, kas ir insulīna sintēzes un atbrīvošanās efektivitātes rādītājs, uzlabojās, lietojot sitagliptīnu, un pasliktinājās, lietojot glipizīda terapiju. Hipoglikēmijas sastopamība sitagliptīna grupā (4,9%) bija nozīmīgi mazāka nekā glipizīda grupā (32,0%).

Tika izstrādāts 24 nedēļas ilgs ar placebo kontrolēts pētījums, kurā piedalījās 660 pacientu, lai vērtētu insulīna ekonomijas efektivitāti un sitagliptīna lietošanas (pa 100 mg vienu reizi dienā) drošumu, insulīna terapijas intensificēšanas laikā to lietojot papildus glargīna insulīnam un/vai metformīnam (vismaz pa 1 500 mg). Sākotnējais HbA_{1c} līmenis bija 8,74 %, un insulīna dienas deva pirms pētījuma sākšanas bija 37 SV. Pacienti bija instruēti titrēt glargīna insulīna devu, ņemot vērā glikozes līmeni kapilārajās asinīs tukšā dūšā. 24. nedēļā ar sitagliptīnu ārstētajiem pacientiem insulīna dienas deva bija palielināta par 19 SV dienā un 24 SV dienā placebo saņēmušajiem pacientiem. Ar sitagliptīnu un insulīnu ārstētajiem pacientiem (viņi bija vai nebija saņēmuši metformīnu) HbA_{1c} līmenis bija pazeminājies par - 1,31 % salīdzinājumā ar pazemināšanos par - 0,87 % placebo un insulīnu saņēmušajiem pacientiem (viņi bija vai nebija saņēmuši metformīnu). Rezultāts atšķīrās par - 0,45 % (95 % TI: - 0,60; - 0,29). Hipoglikēmijas sastopamība ar sitagliptīnu un insulīnu ārstētajiem pacientiem (viņi bija vai nebija saņēmuši metformīnu) bija 25,2 %, bet ar placebo un insulīnu ārstētajiem pacientiem (viņi bija vai nebija saņēmuši metformīnu) hipoglikēmijas sastopamība bija 36,8 %. Šī sastopamības atšķirība galvenokārt radās tādēļ, ka placebo grupā lielākai pacientu procentuālajai daļai bija vismaz trīs hipoglikēmijas gadījumi (9,4 pret 19,1 % gadījumu). Smagas hipoglikēmijas gadījumu sastopamības atšķirības netika novērotas.

Tika veikts pētījums pacientiem ar vidēji smagiem līdz smagiem nieru darbības traucējumiem, kurā salīdzināja sitagliptīna 25 vai 50 mg vienu reizi dienā ar glipizīda 2,5 līdz 20 mg/dienā. Šajā pētījumā tika iesaistīti 423 pacienti ar hroniskiem nieru darbības traucējumiem (noteiktais glomerulārās filtrācijas ātrums < 50 ml/min). Pēc 54 nedēļām HbA_{1c} samazinājums no vidējā rādītāja sākumstāvoklī bija -0,76% sitagliptīnam un -0,64% glipizīdam (analizējot saskaņā ar protokolu). Šajā pētījumā sitagliptīna 25 vai 50 mg vienu reizi dienā efektivitātes un drošuma profils parasti bija līdzīgs kā novērots citos monoterapijas pētījumos pacientiem ar normālu nieru darbību. Hipoglikēmijas sastopamība sitagliptīna grupā (6,2%) bija būtiski mazāka nekā glipizīda grupā (17,0%). Bija arī ievērojama atšķirība starp grupām attiecībā uz sākotnējās ķermeņa masas izmaiņām (sitagliptīna grupā -0,6 kg; glipizīda grupā +1,2 kg).

Kādā citā pētījumā, kas tika veikts 129 pacientiem ar NSBS, kuriem veic dialīzi, salīdzināja sitagliptīna 25 mg vienu reizi dienā ar glipizīda 2,5 līdz 20 mg/dienā. Pēc 54 nedēļām HbA_{1c} samazinājums no vidējā rādītāja sākumstāvoklī bija -0,72% sitagliptīnam un -0,87% glipizīdam. Šajā pētījumā sitagliptīna 25 mg vienu reizi dienā efektivitātes un drošuma profils kopumā bija līdzīgs tam, kādu novēroja citos monoterapijas pētījumos pacientiem ar normālu nieru darbību. Hipoglikēmijas sastopamība būtiski neatšķīrās starp ārstēšanas grupām (sitagliptīna grupā 6,3%; glipizīda grupā 10,8%).

Citā pētījumā, kurā tika iesaistīts 91 pacients ar 2. tipa cukura diabētu un hroniskiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss <50 ml/min), sitagliptīna 25 vai 50 mg vienu reizi dienā ārstēšanas drošums un panesamība kopumā bija līdzīgs placebo. Turklāt pēc 12 nedēļām, vidējais HbA_{1c} samazinājums (sitagliptīna grupā -0,59%; placebo grupā -0,18%) un vidējais GPTD samazinājums (sitagliptīna grupā -25,5 mg/dl; placebo grupā -3,0 mg/dl) parasti bija līdzīgs kā novērots citos monoterapijas pētījumos pacientiem ar normālu nieru darbību (skatīt 5.2. apakšpunktā).

TECOS bija nejausināts pētījums ar 14 671 pacientiem ārstēšanai paredzētajā populācijā ar HbA_{1c} ≥ 6,5 līdz 8,0 % ar iepriekš zināmu KV slimību, kuri saņēma sitagliptīnu (7 332) 100 mg dienā (vai 50 mg dienā, ja sākotnējais eGFĀ bija ≥ 30 un < 50 ml/min/1,73 m²) vai placebo (7 339), pievienojot parastajai shēmai, ar mērķi atbilstoši vietējiem HbA_{1c} standartiem un KV riska faktoriem. Pacienti ar eGFĀ < 30 ml/min/1,73 m² netika iesaistīti pētījumā. Pētījumā populācijā bija 2 004 pacienti vecumā ≥ 75 gadiem un 3 324 pacienti ar nieru darbības traucējumiem (eGFĀ < 60 ml/min/1,73 m²).

Pētījuma laikā kopējā novērtētā vidējā (SN) HbA_{1c} atšķirība starp sitagliptīna un placebo grupu bija 0,29 % (0,01), 95 % TI (-0,32; -0,27); p<0,001.

Primārais kardiovaskulārais mērķa kritērijs bija salikts, aptverot pirmo kardiovaskulārās nāves notikumu, nefatālu miokarda infarktu, nefatālu insultu vai stacionēšanu nestabilas stenokardijas dēļ. Sekundārie kardiovaskulārie mērķa kritēriji ietvēra pirmo kardiovaskulārās nāves notikumu, nefatālu miokarda infarktu, nefatālu insultu; primārā kopuma atsevišķo komponentu pirmo notikumu; visu cēloņu izraisītu mirstību; un stacionēšanu sastrēguma sirds mazspējas dēļ.

Pēc 3 gadu ilga mediānā apsekojuma sitagliptīns, pievienojot parastajai shēmai, nepalielināja lielāko kardiovaskulāro blakusparādību risku vai stacionēšanas risku sirds mazspējas dēļ, salīdzinot ar parasto shēmu bez sitagliptīna pievienošanas terapijai pacientiem ar 2. tipa diabētu (3. tabula).

3. tabula. Salikto kardiovaskulāro mērķa kritēriju un galveno sekundāro mērķa kritēriju biežums

	Sitagliptīns 100 mg		Placebo		Riska attiecība (95% TI)	p-vērtība [†]
	N (%)	Inciden- ces biežums uz 100 pacient- gadiem*	N (%)	Inciden- ces biežums uz 100 pacient- gadiem*		
Analīze ārstēšanai paredzētajā populācijā						
Pacientu skaits	7 332		7 339			
Primārais saliktais mērķa kritērijs (Kardiovaskulārā nāve, nefatāls miokarda infarkts, nefatāls insults vai stacionēšana nestabilas stenokardijas dēļ)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89–1,08)	<0,001
Sekundārais saliktais mērķa kritērijs (Kardiovaskulārā nāve, nefatāls miokarda infarkts vai nefatāls insults)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89–1,10)	<0,001
Sekundārais mērķa kritērijs						
Kardiovaskulārā nāve	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89–1,19)	0,711
Visi miokarda infarkti (fatāli un nefatāli)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81–1,11)	0,487
Visi insultu (fatāli un nefatāli)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79–1,19)	0,760
Stacionēšana nestabilas stenokardijas dēļ	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70–1,16)	0,419
Visu cēloņu izraisīta mirstība	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90–1,14)	0,875
Stacionēšana sirds mazspējas dēļ [‡]	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83–1,20)	0,983

* Incidences biežums uz 100 pacientgadiem tiek aprēķināts kā $100 \times$ (kopējais pacientu skaits ar ≥ 1 notikumu attiecīgā iedarbības perioda laikā uz pacientgadiem turpmākajā laika periodā).

[†] Balstīts uz Cox modeli, samērojot pēc reģioniem. Saliktajiem mērķa kritērijiem p vērtības atbilst ne-zemākiem testiem ar mērķi parādīt, ka riska attiecība ir mazāka par 1,3. Visiem citiem mērķa kritērijiem p vērtības atbilst riska biežuma atšķirību testam.

[‡] Analizējot stacionēšanu sirds mazspējas dēļ, tika samērots pēc sākotnējās sirds mazspējas anamnēzes.

Pediātriskā populācija

Lai noteiktu sitagliptīna efektivitāti un drošumu, to lietojot pa 100 mg vienreiz dienā pediātriskiem pacientiem (vecumā no 10 līdz 17 gadiem) ar 2. tipa cukura diabētu, kuri vismaz 12 nedēļas nesaņēma antihiperglīkēmisku terapiju (HbA1c no 6,5 % līdz 10 %) vai vismaz 12 nedēļas saņēma stabilu insulīna devu (HbA1c no 7 % līdz 10 %), tika veikts 54 nedēļas ilgs, dubultmaskēts pētījums. Pacienti tika nejaušināti iedalīti grupās, kas 20 nedēļas lietoja sitagliptīnu pa 100 mg vienreiz dienā vai placebo.

Vidējais HbA1c pētījuma sākumā bija 7,5 %. Pēc 20 nedēļām 100 mg sitagliptīna grupā netika novērota nozīmīga HbA1c līmeņa pazemināšanās. HbA1c līmenis pacientiem sitagliptīna grupā (N=95) bija pazeminājies par 0,0 %, bet placebo grupā (N=95) – par 0,2 %, starpība starp grupām bija -0,2 % (95 % TI: -0,7; 0,3). Skatīt 4.2 apakšpunktu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc 100 mg devas perorālas lietošanas veseliem cilvēkiem sitagliptīns ātri uzsūcās, maksimālo koncentrāciju plazmā (vidējais T_{max}) sasniedzot 1 – 4 stundās pēc devas lietošanas, vidējais siptagliptīna plazmas AUC bija 8,52 $\mu\text{M}\cdot\text{h}$, C_{max} bija 950 nM. Sitagliptīna absolūtā biopieejamība ir aptuveni 87%. Tā kā augsta tauku satura maltītes vienlaikus lietošana ar sitagliptīnu farmakokinētiku neietekmēja, sitagliptīnu var lietot kopā ar ēdienu vai bez tā.

Sitagliptīna plazmas AUC palielinājās proporcionāli devai. Devas proporcionalitāti nekonstatēja C_{max} un C_{24h} (C_{max} palielinājās nedaudz vairāk nekā devai proporcionāli, un C_{24h} palielinājās nedaudz mazāk nekā devai proporcionālā veidā).

Izkliede

Vidējais izklijes tilpums līdzsvara apstākļos pēc vienreizējas 100 mg intravenozas sitagliptīna devas ievadīšanas veseliem cilvēkiem ir aptuveni 198 litri. Sitagliptīna frakcija, kas atgriezeniski saistīta ar plazmas proteīniem, ir maza (38%).

Biotransformācija

Sitagliptīns tiek primāri eliminēts neizmainītā veidā ar urīnu, un metabolisms ir neliels. Aptuveni 79% sitagliptīna izdalās neizmainītā veidā ar urīnu.

Pēc [^{14}C]sitagliptīna perorālas lietošanas aptuveni 16% radioaktīvā savienojuma izdalījās sitagliptīna metabolītu veidā. Sešus metabolītus konstatēja nelielā daudzumā un nav gaidāms, ka tie ietekmēs sitagliptīna plazmas DPP-4 nomācošo aktivitāti. *In vitro* pētījumi liecina, ka galvenais enzīms, kas nodrošina sitagliptīna ierobežoto metabolismu, ir CYP3A4 ar CYP2C8 daļēju ietekmi.

Dati *in vitro* liecināja, ka sitagliptīns nav CYP izoenzīmu CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 vai 2B6 inhibitors un nav CYP3A4 un CYP1A2 induktors.

Eliminācija

Pēc perorālas [^{14}C]sitagliptīna devas lietošanas veseliem cilvēkiem aptuveni 100% lietotā radioaktīvā elementa izdalījās ar izkārnījumiem (13%) vai urīnu (87%) nedēļas laikā pēc devas lietošanas. Šķietamais terminālais $t_{1/2}$ pēc 100 mg perorālas sitagliptīna devas lietošanas bija aptuveni 12,4 stundas. Lietojot vairākas devas, sitagliptīns uzkrājas tikai nedaudz. Nieru klīrenss bija aptuveni 350 ml/min.

Sitagliptīna eliminācija notiek galvenokārt caur nierēm ekskrēcijas veidā un ietver aktīvu tubulāru sekrēciju. Sitagliptīns ir cilvēka organisko anjonu transportvielas-3 (cOAT-3) substrāts, kas var būt iesaistīts sitagliptīna eliminācijā caur nierēm. cOAT-3 klīniskā nozīme sitagliptīna transportā nav noteikta. Sitagliptīns ir arī p-glikoproteīna substrāts, kas arī var būt iesaistīts sitagliptīna renālas eliminācijas mediēšanā. Taču ciklosporīns, p-glikoproteīna inhibitors, nemazina sitagliptīna nieru klīrensu. Sitagliptīns nav OCT2 vai OAT1 substrāts vai PEPT1/2 transportviela. *In vitro* pie terapeitiski nozīmīgas plazmas koncentrācijas sitagliptīns neinhibēja OAT3 ($IC_{50}=160 \mu\text{M}$) vai p-glikoproteīna (līdz $250 \mu\text{M}$) mediēto transportu. Klīniskā pētījumā sitagliptīns nedaudz ietekmēja digoksīna plazmas koncentrāciju, kas liecina, ka sitagliptīns varētu būt mērens p-glikoproteīna inhibitors.

Raksturojums pacientiem

Sitagliptīna farmakokinētika veseliem cilvēkiem un pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu kopumā bija līdzīga.

Nieru darbības traucējumi

Vienas devas atklātu pētījumu veica, lai novērtētu sitagliptīna samazinātu devu (50 mg) farmakokinētiku pacientiem ar dažādas pakāpes hroniskiem nieru darbības traucējumiem salīdzinājumā ar veseliem kontroles grupas cilvēkiem. Pētījumā bija iekļauti pacienti ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem, kā arī pacienti ar NSBS, kuriem veic hemodialīzi. Papildus, izmantojot populācijas farmakokinētikas analīzes, tika izvērtēta nieru darbības traucējumu ietekme uz sitagliptīna farmakokinētiku pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (ieskaitot NSBS).

Salīdzinot ar veseliem kontroles grupas cilvēkiem, sitagliptīna plazmas AUC palielinājās aptuveni 1,2 reizes un 1,6 reizes attiecīgi pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem ($GF\dot{A} \geq 60$ līdz < 90 ml/min) un pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem ($GF\dot{A} \geq 45$ līdz < 60 ml/min). Ņemot vērā, ka šāda līmeņa paaugstināšanās nav klīniski nozīmīga, devu pielāgošana šiem pacientiem nav nepieciešama.

Sitagliptīna plazmas AUC palielinājās aptuveni divkārt pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem ($GF\dot{A} \geq 30$ līdz < 45 ml/min), un aptuveni četrkārt pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ($GF\dot{A} < 30$ ml/min), ieskaitot pacientus ar NSBS, kuriem veic hemodialīzi. Sitagliptīnu nelielā daudzumā izvadīja ar hemodialīzi (13,5% 3 – 4 stundu ilga hemodialīzes seansa laikā, sākot no 4 stundas pēc devas lietošanas). Lai sasniegtu sitagliptīna koncentrāciju plazmā, kas līdzīga kā pacientiem ar normālu nieru darbību, ieteicams lietot mazākas devas pacientiem ar $GF\dot{A} < 45$ ml/min (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (Child-Pugh vērtējums ≤ 9) Ristaben devas pielāgošana nav nepieciešama. Nav klīniskās pieredzes pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (Child-Pugh vērtējums > 9). Taču tā kā sitagliptīns tiek izvadīts galvenokārt caur nierēm, nav gaidāms, ka smagi aknu darbības traucējumi ietekmēs sitagliptīna farmakokinētiku.

Gados vecāki pacienti

Vecuma dēļ devas pielāgošana nav nepieciešama. Ņemot vērā 1. un 2. fāzes datu populācijas farmakokinētikas analīzi, vecums klīniski nozīmīgi sitagliptīna farmakokinētiku neietekmē. Gados vecākiem cilvēkiem (65 – 80 g.v.) bija aptuveni par 19% augstāka sitagliptīna koncentrācija plazmā nekā jaunākiem cilvēkiem.

Pediātriskā populācija

Sitagliptīna farmakokinētika (pēc vienreizējas 50 mg, 100 mg vai 200 mg devas lietošanas) tika pētīta pediātriskiem pacientiem (vecumā no 10 līdz 17 gadiem) ar 2. tipa cukura diabētu. Šajā pacientu grupā pēc devas koriģētais sitagliptīna AUC plazmā bija par aptuveni 18 % mazāks nekā AUC pieaugušiem pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu pēc 100 mg devas. Pamatojoties uz to, ka 50 mg un 100 mg devas gadījumā FK/FD attiecība nemainās, novērotā atšķirība netiek uzskatīta par klīniski būtisku salīdzinājumā ar pieaugušiem pacientiem. Sitagliptīns nav pētīts pediātriskiem pacientiem vecumā līdz 10 gadiem.

Citas pacientu īpašības

Vecuma, rases vai ķermeņa masas indeksa (KMI) dēļ devas pielāgošana nav nepieciešama. Pamatojoties uz saliktu 1. fāzes farmakokinētikas datu un 1. un 2. fāzes datu populācijas farmakokinētikas analīzi, šīs īpašības klīniski nozīmīgi sitagliptīna farmakokinētiku neietekmēja.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Grauzējiem, ja sistēmiskā ietekme 58 reizes pārsniedza iedarbības līmeni cilvēkam, novēroja toksisku ietekmi uz nierēm un aknām, bet līmeni bez ietekmes konstatēja kā atbilstošu 19 reizes lielākam par cilvēka iedarbības līmeni. Žurkām, ja iedarbība 67 reizes pārsniedza klīniskās iedarbības līmeni, novēroja priekšzobu patoloģiju; pamatojoties uz 14 nedēļu pētījumu žurkām, līmenis bez ietekmes šai atradei bija 58 reizes lielāks par iedarbības līmeni cilvēkam. Šo atradņu nozīme cilvēkam nav zināma. Pārejošas ar ārstēšanu saistītas fiziskas pazīmes, no kurām dažas liecina par neirālu toksicitāti, piemēram, elpošana caur atvērtu muti, siekalošanās, baltu putu atvemšana, ataksija, trīce, samazināta aktivitāte un/vai saliekta ķermeņa poza, novēroja suņiem, ja iedarbības līmenis aptuveni 23 reizes pārsniedza klīniskās iedarbības līmeni. Turklāt ļoti nelielu vai vieglu skeleta muskuļu deģenerāciju novēroja arī histoloģiski, lietojot devas, kas rada sistēmisku iedarbību, kas aptuveni 23 reizes pārsniedz iedarbības līmeni cilvēkam. Līmenis bez ietekmes šai atradei bija pie 6 reizes lielāka iedarbības līmeņa nekā klīniskā iedarbība.

Preklīniskos pētījumos nav pierādīts, ka sitagliptīns būtu genotoksisks. Sitagliptīns nebija kancerogēnisks pelēm. Ja sistēmiskās iedarbības līmenis 58 reizes pārsniedza iedarbības līmeni cilvēkam, žurkām konstatēja palielinātu aknu adenomu un karcinomu sastopamību. Tā kā pierādīts, ka hepatotoksicitāte korelē ar aknu jaunveidojumu rašanos žurkām, šī palielinātā aknu audzēju sastopamība žurkām bija sekundāra hroniski toksiskai ietekmei uz aknām, lietojot šādas lielas devas. Lielās drošības diapazona dēļ (19 reizes lielāks līmenis bez ietekmes) šīs neoplastiskās pārmaiņas netiek uzskatītas par nozīmīgām cilvēkam.

Žurku tēviņiem un mātītēm, lietojot sitagliptīnu pirms pārošanās un tās laikā, nelabvēlīgu ietekmi uz auglību nenovēroja.

Pre-/postnatālās attīstības pētījumā, kas veikts ar žurkām, sitagliptīnam blakusparādības nekonstatēja.

Reproduktīvās toksicitātes pētījumos konstatēja nelielu ar terapiju saistītu augļa ribu anomāliju (trūkstošas, hipoplastiskas un izlocītas ribas) biežuma palielināšanos žurku pēcnācējiem, ja sistēmiskās iedarbības līmenis vairāk nekā 29 reizes pārsniedza iedarbības līmeni cilvēkam. Trušiem pie iedarbības līmeņa, kas 29 reizes pārsniedz iedarbības līmeni cilvēkam, novēroja toksisku ietekmi uz mātīti. Plašā drošības intervāla dēļ šīs atrades neliecina par nozīmīgu risku cilvēka reproduktivitātei. Sitagliptīns izdalās nozīmīgā daudzumā žurku mātīšu pienā (attiecība pienā/plazmā 4:1).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols:

mikrokristāliskā celuloze (E460)
kalcija hidrogēnfosfāts, bezūdens (E341)
kroskarmelozes nātrija sāls (E468)
magnija stearāts (E470b)
nātrija stearilfumarāts

Apvalks:

poli(vinilspirts)
makrogols 3350
talks (E553b)
titāna dioksīds (E171)
sarkanais dzelzs oksīds (E172)
dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Necaurspīdīgs blisteris (PVH/PE/PVDH un alumīnijs). Iepakojumā pa 14, 28, 30, 56, 84, 90 vai 98 apvalkotām tabletēm un 50 x 1 apvalkotās tabletes blisterī ar atsevišķām devām kontūrligzdās.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REGISTRĀCIJAS/PĀRREGISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2010. gada 15. marts.
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2014. gada 16. decembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Shotton Lane, Cramlington
Northumberland NE23 3JU
Lielbritānija

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

BIOTON S.A.
Macierzysz, ul. Poznańska 12
05-850 Ożarów Mazowiecki
Polija

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;

- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ristaben 25 mg apvalkotās tabletes
sitagliptin

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viena tablete satur sitagliptīna fosfāta monohidrātu, kas atbilst 25 mg sitagliptīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

14 apvalkotās tabletes
28 apvalkotās tabletes
30 apvalkotās tabletes
56 apvalkotās tabletes
84 apvalkotās tabletes
90 apvalkotās tabletes
98 apvalkotās tabletes
50 x 1 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/10/621/001 14 apvalkotās tabletes
EU/1/10/621/002 28 apvalkotās tabletes
EU/1/10/621/019 30 apvalkotās tabletes
EU/1/10/621/003 56 apvalkotās tabletes
EU/1/10/621/004 84 apvalkotās tabletes
EU/1/10/621/020 90 apvalkotās tabletes
EU/1/10/621/005 98 apvalkotās tabletes
EU/1/10/621/006 50 x 1 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Ristaben 25 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS - DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ristaben 25 mg tabletes
sitagliptin

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

MSD

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ristaben 50 mg apvalkotās tabletes
sitagliptin

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viena tablete satur sitagliptīna fosfāta monohidrātu, kas atbilst 50 mg sitagliptīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

14 apvalkotās tabletes
28 apvalkotās tabletes
30 apvalkotās tabletes
56 apvalkotās tabletes
84 apvalkotās tabletes
90 apvalkotās tabletes
98 apvalkotās tabletes
50 x 1 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/10/621/007 14 apvalkotās tabletes
EU/1/10/621/008 28 apvalkotās tabletes
EU/1/10/621/021 30 apvalkotās tabletes
EU/1/10/621/009 56 apvalkotās tabletes
EU/1/10/621/010 84 apvalkotās tabletes
EU/1/10/621/022 90 apvalkotās tabletes
EU/1/10/621/011 98 apvalkotās tabletes
EU/1/10/621/012 50 x 1 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Ristaben 50 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS - DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ristaben 50 mg tabletes
sitagliptin

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

MSD

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ristaben 100 mg apvalkotās tabletes
sitagliptin

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viena tablete satur sitagliptīna fosfāta monohidrātu, kas atbilst 100 mg sitagliptīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

14 apvalkotās tabletes
28 apvalkotās tabletes
30 apvalkotās tabletes
56 apvalkotās tabletes
84 apvalkotās tabletes
90 apvalkotās tabletes
98 apvalkotās tabletes
50 x 1 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/10/621/013 14 apvalkotās tabletes
EU/1/10/621/014 28 apvalkotās tabletes
EU/1/10/621/023 30 apvalkotās tabletes
EU/1/10/621/015 56 apvalkotās tabletes
EU/1/10/621/016 84 apvalkotās tabletes
EU/1/10/621/024 90 apvalkotās tabletes
EU/1/10/621/017 98 apvalkotās tabletes
EU/1/10/621/018 50 x 1 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Ristaben 100 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS - DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ristaben 100 mg tabletes
sitagliptin

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

MSD

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Ristaben 25 mg apvalkotās tabletes sitagliptin

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Ristaben un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Ristaben lietošanas
3. Kā lietot Ristaben
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Ristaben
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Ristaben un kādam nolūkam to lieto

Ristaben satur aktīvo vielu sitagliptīnu, kas ir zāļu grupas, ko sauc par DPP-4 inhibitoriem (dipeptidilpeptidāzes-4 inhibitoriem), līdzeklis, kas pazemina cukura līmeni asinīs pieaugušajiem pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu.

Šīs zāles palīdz paaugstināt pēc ēdienreizes izdalītā insulīna līmeni un samazināt organismā saražotā cukura daudzumu.

Ārsts Jums ir izrakstījis šīs zāles, lai palīdzētu pazemināt cukura līmeni asinīs, kas ir pārāk augsts, jo Jūs slimojat ar 2. tipa cukura diabētu. Šīs zāles var lietot vienas pašas vai kombinācijā ar dažām citām zālēm (insulīnu, metformīnu, sulfonilurīnvielas atvasinājumiem vai glitazoniem), kas pazemina cukura līmeni asinīs un ko Jūs jau iespējams lietojat diabēta ārstēšanai vienlaikus ar uzturu un fizisko vingrinājumu plānu.

Kas ir 2. tipa cukura diabēts?

2. tipa cukura diabēts ir stāvoklis, kad Jūsu organisms neražo pietiekami daudz insulīna, un insulīns, ko Jūsu organisms ražo, nedarbojas tik labi, kā tam vajadzētu. Jūsu organisms arī var saražot pārāk daudz cukura. Ja tā notiek, asinīs uzkrājas cukurs (glikoze). Tas var izraisīt nopietnas medicīniskas problēmas, piemēram, sirds slimību, nieru slimību, aklumu un amputāciju.

2. Kas Jums jāzina pirms Ristaben lietošanas

Nelietojiet Ristaben šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret sitagliptīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ziņots par aizkuņģa dziedzera iekaisuma (pankreatīta) gadījumiem pacientiem, kuri lieto Ristaben (skatīt 4. punktu).

Ja Jums uz ādas veidojas pūšļi, tā var būt slimības, ko sauc par bullozo pemfigoīdu, pazīme. Jūsu ārsts var Jums lūgt pārtraukt lietot Ristaben.

Pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir vai agrāk ir bijusi:

- aizkuņģa dziedzera slimība (piemēram, pankreatīts);
- žultsakmeņi, alkohola atkarība vai ļoti augsts triglicerīdu (tauku veids) līmenis Jūsu asinīs. Šie faktori var Jums palielināt pankreatīta iespējamību (skatīt 4. punktu);
- 1. tipa cukura diabēts;
- diabētiska ketoacidoze (diabēta komplikācija ar augstu cukura līmeni asinīs, strauju ķermeņa masas zudumu, sliktu dūšu vai vemšanu);
- kādas nieru problēmas agrāk vai pašlaik;
- alerģiska reakcija pēc Ristaben lietošanas (skatīt 4. punktu).

Šīs zāles nerada zemu cukura līmeni asinīs, jo nedarbojas, ja cukura līmenis asinīs ir zems. Tomēr, lietojot Ristaben kombinācijā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumiem vai ar insulīnu, var samazināties cukura līmenis asinīs (hipoglikēmija). Jūsu ārstam vajadzētu samazināt sulfonilurīnvielas atvasinājuma vai insulīna devu.

Bērni un pusaudži

Bērni un pusaudži vecumā līdz 18 gadiem nedrīkst lietot šīs zāles. Bērniem un pusaudžiem vecumā no 10 līdz 17 gadiem tās nav efektīvas. Nav zināms, vai šīs zāles ir drošas un efektīvas, lietojot bērniem līdz 10 gadu vecumam.

Citas zāles un Ristaben

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Īpaši svarīgi ir pastāstīt savam ārstam, ka lietojat digoksīnu (zāles, kas tiek lietotas neregulāras sirdsdarbības un citu sirdsdarbības traucējumu ārstēšanai). Ja digoksīns tiek lietots vienlaikus ar Ristaben, var būt jākontrolē digoksīna līmenis asinīs.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Jūs nedrīkstat lietot šīs zāles grūtniecības laikā.

Nav zināms, vai šīs zāles izdalās mātes pienā. Ja Jūs barojat bērnu ar krūti vai plānojat to darīt, Jūs nedrīkstat lietot šīs zāles.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Šīs zāles neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus. Tomēr ziņots par reiboni un miegainību, kas var ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Šo zāļu lietošana kombinācijā ar zālēm, ko sauc par sulfonilurīnvielas atvasinājumiem, vai ar insulīnu, var izraisīt hipoglikēmiju, kas var ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli un apkalpot mehānismus, vai veikt darbu bez droša atbalsta.

Ristaben satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Ristaben

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Parastā ieteicamā deva ir:

- viena 100 mg apvalkotā tablete,
- reizi dienā,
- iekšķīgi.

Ja Jums ir nieru darbības traucējumi, ārsts var izrakstīt mazāku devu (piemēram, 25 mg vai 50 mg).

Jūs varat lietot šīs zāles kopā ar uzturu un dzērienu vai bez tā.

Ārsts Jums var parakstīt šīs zāles vienas pašas vai kopā ar dažām citām zālēm, kas pazemina cukura līmeni asinīs.

Diēta un fiziskie vingrinājumi var palīdzēt Jūsu organismam labāk izlietot asins cukuru. Svarīgi ievērot diētu un fiziskās aktivitātes, ko Jums Ristaben lietošanas laikā ieteicis ārsts.

Ja esat lietojis Ristaben vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis šīs zāles vairāk nekā norādīts, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu.

Ja esat aizmirsis lietot Ristaben

Ja esat izlaidis devu, lietojiet to, tiklīdz atceraties. Ja neatceraties par to līdz nākamās devas lietošanas laikam, izlaidiet aizmirsto devu pavisam un atgriezieties pie parastās lietošanas shēmas. Nelietojiet dubultu šo zāļu devu.

Ja pārtraucat lietot Ristaben

Turpiniet lietot šīs zāles tik ilgi, cik ārsts norādījis, jo tā Jūs varat palīdzēt arī turpmāk kontrolēt cukura līmeni asinīs. Jūs nedrīkstat pārtraukt šo zāļu lietošanu, iepriekš nekonsultējoties ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nekavējoties PĀRTRAUCIET Ristaben lietošanu un sazinieties ar ārstu, ja Jums rodas kāda no šīm nopietnajām blakusparādībām:

- stipras un nepārejošas sāpes vēderā (kuņģa apvidū), kas var izstarot uz muguru, kopā ar vemšanu vai bez tās, jo tās var būt aizkuņģa dziedzera iekaisuma (pankreatīta) pazīmes.

Ja Jums ir smagas alerģiskas reakcijas (biežums - nav zināmi), tajā skaitā izsitumi, nātrene, ādas izsitumi ar pūslīšu veidošanos/ādas lobīšanās un sejas, lūpu, mēles un rīkles tūska, kas var apgrūtināt elpošanu vai rīšanu, pārtrauciet šo zāļu lietošanu un nekavējoties sazinieties ar ārstu. Ārsts varētu Jums nozīmēt zāles alerģijas ārstēšanai un citas zāles cukura diabēta ārstēšanai.

Dažiem pacientiem pēc sitagliptīna pievienošanas metformīnam radās šādas blakusparādības: bieži (var skart mazāk nekā 1 no 10 cilvēkiem): zems cukura līmenis asinīs, slikta dūša, vēdera uzpūšanās, vemšana.

Retāk (var skart mazāk nekā 1 no 100 cilvēkiem): sāpes vēderā, caureja, aizcietējums, miegainība.

Dažiem pacientiem, uzsākot kombinētu terapiju ar sitagliptīnu un metformīnu, radās dažāda veida diskomforta sajūta vēderā (bieži sastopama blakusparādība).

Dažiem pacientiem, kombinējot sitagliptīnu ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu un metformīnu, radās šādas blakusparādības:

ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem): zems cukura līmenis asinīs,

bieži: aizcietējums.

Dažiem pacientiem sitagliptīna un pioglitazona lietošanas laikā radās šādas blakusparādības:
bieži: vēdera uzpūšanās, roku un kāju tūska.

Dažiem pacientiem, kombinējot sitagliptīnu ar pioglitazonu un metformīnu, radās šādas blakusparādības:
bieži: roku un kāju tūska.

Dažiem pacientiem sitagliptīna un insulīna kombinētās lietošanas laikā (ar metformīnu vai bez tā) radās šādas blakusparādības:
bieži: gripa,
retāk: sausa mute.

Dažiem pacientiem, lietojot tikai sitagliptīnu klīniskajos pētījumos, vai pēcreģistrācijas periodā lietojot to vienu pašu un/vai kopā ar citām zālēm cukura diabēta ārstēšanai, radās šādas blakusparādības:

bieži: zems cukura līmenis asinīs, galvassāpes, augšējo elpceļu infekcija, aizlikts vai pilošs deguns un iekaisis kakls, osteoartrīts, sāpes rokās vai kājās,
retāk: reibonis, aizcietējums, nieze.

reti: samazināts trombocītu skaits.

Biežums - nav zināmi: nieru problēmas (dažreiz nepieciešama dialīze), vemšana, sāpes locītavās, muskuļu sāpes, muguras sāpes, intersticiāla plaušu slimība, bullozais pemfigoīds (ādas pūšļu veids).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktainformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Ristaben

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietojiet šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz blistera un kastītes pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Ristaben satur

- Aktīvā viela ir sitagliptīns. Viena apvalkotā tablete (tablete) satur sitagliptīna fosfāta monohidrātu, kas atbilst 25 mg sitagliptīna.
- Citas sastāvdaļas ir: Tabletes kodols: mikrokristāliskā celuloze (E460), kalcija hidrogēnfosfāts, bezūdens (E341), kroskarmelozes nātrija sāls (E468), magnija stearāts (E470b) un nātrija stearilfumarāts. Tabletes apvalks satur poli(vinilspirtu), makrogolu 3350, talku (E553b), titāna dioksīdu (E171), sarkano dzelzs oksīdu (E172) un dzelteno dzelzs oksīdu (E172).

Ristaben ārējais izskats un iepakojums

Apaļa, rozā apvalkota tablete ar “221” vienā pusē.

Necaurspīdīgi blisteri (PVH/PE/PVDH un alumīnijs). Iepakojumi pa 14, 28, 30, 56, 84, 90 vai 98 apvalkotām tabletēm un 50 x 1 apvalkotās tabletes blisterī ar atsevišķām devām kontūrligzdās.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Shotton Lane, Cramlington
Northumberland NE23 3JU
Lielbritānija

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

BIOTON S.A.
Macierzysz, ul. Poznańska 12
05-850 Ożarów Mazowiecki
Polija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

Belgique/België/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32 (0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

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

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél: +32 (0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Danmark

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

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: + 30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Faes Farma, S.A.
Tel: +34 900 460 153
aweber@faes.es

France

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

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 66 11 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Malta

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

Nederland

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

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

BIOTON S.A.
Tel. +48 22 721 40 00
bioinfo@bioton.pl

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +4021 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: + 386 1 5204 201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364224
msd_lv@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta: {MM/GGGG}.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Ristaben 50 mg apvalkotās tabletes sitagliptin

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Ristaben un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Ristaben lietošanas
3. Kā lietot Ristaben
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Ristaben
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Ristaben un kādam nolūkam to lieto

Ristaben satur aktīvo vielu sitagliptīnu, kas ir zāļu grupas, ko sauc par DPP-4 inhibitoriem (dipeptidilpeptidāzes-4 inhibitoriem), līdzeklis, kas pazemina cukura līmeni asinīs pieaugušajiem pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu.

Šīs zāles palīdz paaugstināt pēc ēdienreizes izdalītā insulīna līmeni un samazināt organismā saražotā cukura daudzumu.

Ārsts Jums ir izrakstījis šīs zāles, lai palīdzētu pazemināt cukura līmeni asinīs, kas ir pārāk augsts, jo Jūs slimojat ar 2. tipa cukura diabētu. Šīs zāles var lietot vienas pašas vai kombinācijā ar dažām citām zālēm (insulīnu, metformīnu, sulfonilurīnvielas atvasinājumiem vai glitazoniem), kas pazemina cukura līmeni asinīs un ko Jūs jau iespējams lietojat diabēta ārstēšanai vienlaikus ar uzturu un fizisko vingrinājumu plānu.

Kas ir 2. tipa cukura diabēts?

2. tipa cukura diabēts ir stāvoklis, kad Jūsu organisms neražo pietiekami daudz insulīna, un insulīns, ko Jūsu organisms ražo, nedarbojas tik labi, kā tam vajadzētu. Jūsu organisms arī var saražot pārāk daudz cukura. Ja tā notiek, asinīs uzkrājas cukurs (glikoze). Tas var izraisīt nopietnas medicīniskas problēmas, piemēram, sirds slimību, nieru slimību, aklumu un amputāciju.

2. Kas Jums jāzina pirms Ristaben lietošanas

Nelietojiet Ristaben šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret sitagliptīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ziņots par aizkuņģa dziedzera iekaisuma (pankreatīta) gadījumiem pacientiem, kuri lieto Ristaben (skatīt 4. punktu).

Ja Jums uz ādas veidojas pūšļi, tā var būt slimības, ko sauc par bullozo pemfigoīdu, pazīme. Jūsu ārsts var Jums lūgt pārtraukt lietot Ristaben.

Pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir vai agrāk ir bijusi:

- aizkuņģa dziedzera slimība (piemēram, pankreatīts);
- žultsakmeņi, alkohola atkarība vai ļoti augsts triglicerīdu (tauku veids) līmenis Jūsu asinīs. Šie faktori var Jums palielināt pankreatīta iespējamību (skatīt 4. punktu);
- 1. tipa cukura diabēts;
- diabētiska ketoacidoze (diabēta komplikācija ar augstu cukura līmeni asinīs, strauju ķermeņa masas zudumu, sliktu dūšu vai vemšanu);
- kādas nieru problēmas agrāk vai pašlaik;
- alerģiska reakcija pēc Ristaben lietošanas (skatīt 4. punktu).

Šīs zāles nerada zemu cukura līmeni asinīs, jo nedarbojas, ja cukura līmenis asinīs ir zems. Tomēr, lietojot Ristaben kombinācijā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumiem vai ar insulīnu, var samazināties cukura līmenis asinīs (hipoglikēmija). Jūsu ārstam vajadzētu samazināt sulfonilurīnvielas atvasinājuma vai insulīna devu.

Bērni un pusaudži

Bērni un pusaudži vecumā līdz 18 gadiem nedrīkst lietot šīs zāles. Bērniem un pusaudžiem vecumā no 10 līdz 17 gadiem tās nav efektīvas. Nav zināms, vai šīs zāles ir drošas un efektīvas, lietojot bērniem līdz 10 gadu vecumam.

Citas zāles un Ristaben

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Īpaši svarīgi ir pastāstīt savam ārstam, ka lietojat digoksīnu (zāles, kas tiek lietotas neregulāras sirdsdarbības un citu sirdsdarbības traucējumu ārstēšanai). Ja digoksīns tiek lietots vienlaikus ar Ristaben, var būt jākontrolē digoksīna līmenis asinīs.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Jūs nedrīkstat lietot šīs zāles grūtniecības laikā.

Nav zināms, vai šīs zāles izdalās mātes pienā. Ja Jūs barojat bērnu ar krūti vai plānojat to darīt, Jūs nedrīkstat lietot šīs zāles.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Šīs zāles neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus. Tomēr ziņots par reiboni un miegainību, kas var ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Šo zāļu lietošana kombinācijā ar zālēm, ko sauc par sulfonilurīnvielas atvasinājumiem, vai ar insulīnu, var izraisīt hipoglikēmiju, kas var ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli un apkalpot mehānismus, vai veikt darbu bez droša atbalsta.

Ristaben satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Ristaben

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Parastā ieteicamā deva ir:

- viena 100 mg apvalkotā tablete,
- reizi dienā,
- iekšķīgi.

Ja Jums ir nieru darbības traucējumi, ārsts var izrakstīt mazāku devu (piemēram, 25 mg vai 50 mg).

Jūs varat lietot šīs zāles kopā ar uzturu un dzērienu vai bez tā.

Ārsts Jums var parakstīt šīs zāles vienas pašas vai kopā ar dažām citām zālēm, kas pazemina cukura līmeni asinīs.

Diēta un fiziskie vingrinājumi var palīdzēt Jūsu organismam labāk izlietot asins cukuru. Svarīgi ievērot diētu un fiziskās aktivitātes, ko Jums Ristaben lietošanas laikā ieteicis ārsts.

Ja esat lietojis Ristaben vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis šīs zāles vairāk nekā norādīts, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu.

Ja esat aizmirsis lietot Ristaben

Ja esat izlaidis devu, lietojiet to, tiklīdz atceraties. Ja neatceraties par to līdz nākamās devas lietošanas laikam, izlaidiet aizmirsto devu pavisam un atgriezieties pie parastās lietošanas shēmas. Nelietojiet dubultu šo zāļu devu.

Ja pārtraucat lietot Ristaben

Turpiniet lietot šīs zāles tik ilgi, cik ārsts norādījis, jo tā Jūs varat palīdzēt arī turpmāk kontrolēt cukura līmeni asinīs. Jūs nedrīkstat pārtraukt šo zāļu lietošanu, iepriekš nekonsultējoties ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nekavējoties PĀRTRAUCIET Ristaben lietošanu un sazinieties ar ārstu, ja Jums rodas kāda no šīm nopietnajām blakusparādībām:

- stipras un nepārejošas sāpes vēderā (kuņģa apvidū), kas var izstarot uz muguru, kopā ar vemšanu vai bez tās, jo tās var būt aizkuņģa dziedzera iekaisuma (pankreatīta) pazīmes.

Ja Jums ir smagas alerģiskas reakcijas (biežums - nav zināmi), tajā skaitā izsitumi, nātrene, ādas izsitumi ar pūslīšu veidošanos/ādas lobīšanās un sejas, lūpu, mēles un rīkles tūska, kas var apgrūtināt elpošanu vai rīšanu, pārtrauciet šo zāļu lietošanu un nekavējoties sazinieties ar ārstu. Ārsts varētu Jums nozīmēt zāles alerģijas ārstēšanai un citas zāles cukura diabēta ārstēšanai.

Dažiem pacientiem pēc sitagliptīna pievienošanas metformīnam radās šādas blakusparādības: bieži (var skart mazāk nekā 1 no 10 cilvēkiem): zems cukura līmenis asinīs, slikta dūša, vēdera uzpūšanās, vemšana.

Retāk (var skart mazāk nekā 1 no 100 cilvēkiem): sāpes vēderā, caureja, aizcietējums, miegainība.

Dažiem pacientiem, uzsākot kombinēto terapiju ar sitagliptīnu un metformīnu, radās dažāda veida diskomforta sajūta vēderā (bieži sastopama blakusparādība).

Dažiem pacientiem, kombinējot sitagliptīnu ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu un metformīnu, radās šādas blakusparādības:

ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem): zems cukura līmenis asinīs, bieži: aizcietējums.

Dažiem pacientiem sitagliptīna un pioglitazona lietošanas laikā radās šādas blakusparādības:
bieži: vēdera uzpūšanās, roku un kāju tūska.

Dažiem pacientiem, kombinējot sitagliptīnu ar pioglitazonu un metformīnu, radās šādas blakusparādības:
bieži: roku un kāju tūska.

Dažiem pacientiem sitagliptīna un insulīna kombinētās lietošanas laikā (ar metformīnu vai bez tā) radās šādas blakusparādības:
bieži: gripa,
retāk: sausa mute.

Dažiem pacientiem, lietojot tikai sitagliptīnu klīniskajos pētījumos, vai pēcreģistrācijas periodā lietojot to vienu pašu un/vai kopā ar citām zālēm cukura diabēta ārstēšanai, radās šādas blakusparādības:
bieži: zems cukura līmenis asinīs, galvassāpes, augšējo elpceļu infekcija, aizlikts vai pilošs deguns un iekaisis kakls, osteoartrīts, sāpes rokās vai kājās,
retāk: reibonis, aizcietējums, nieze.
reti: samazināts trombocītu skaits.

Biežums - nav zināmi: nieru problēmas (dažreiz nepieciešama dialīze), vemšana, sāpes locītavās, muskuļu sāpes, muguras sāpes, intersticiāla plaušu slimība, bullozais pemfigoīds (ādas pūšļu veids).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Ristaben

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietojiet šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz blistera un kastītes pēc „EXP””. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Ristaben satur

- Aktīvā viela ir sitagliptīns. Viena apvalkotā tablete (tablete) satur sitagliptīna fosfāta monohidrātu, kas atbilst 50 mg sitagliptīna.
- Citas sastāvdaļas ir: Tabletes kodols: mikrokristāliskā celuloze (E460), kalcija hidrogēfosfāts, bezūdens (E341), kroskarmelozes nātrija sāls (E468), magnija stearāts (E470b) un nātrija stearilfumarāts. Tabletes apvalks satur poli(vinilspirtu), makrogolu 3350, talku (E553b), titāna dioksīdu (E171), sarkano dzelzs oksīdu (E172) un dzeltenu dzelzs oksīdu (E172).

Ristaben ārējais izskats un iepakojums

Apļa, gaiši bēša apvalkota tablete ar "112" vienā pusē.

Necaurspīdīgi blisteri (PVH/PE/PVDH un alumīnijs). Iepakojumi pa 14, 28, 30, 56, 84, 90 vai 98 apvalkotām tabletēm un 50 x 1 apvalkotās tabletes blisterī ar atsevišķām devām kontūrligzdās.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Shotton Lane, Cramlington
Northumberland NE23 3JU
Lielbritānija

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

BIOTON S.A.
Macierzysz, ul. Poznańska 12
05-850 Ożarów Mazowiecki
Polija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

Belgique/België/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32 (0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

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

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél: +32 (0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: + 30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Faes Farma, S.A.
Tel: +34 900 460 153
aweber@faes.es

France

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

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 66 11 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364224
msd_lv@merck.com

Nederland

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

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

BIOTON S.A.
Tel. +48 22 721 40 00
bioinfo@bioton.pl

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +4021 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: + 386 1 5204 201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta: {MM/GGGG}.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Ristaben 100 mg apvalkotās tabletes sitagliptin

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Ristaben un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Ristaben lietošanas
3. Kā lietot Ristaben
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Ristaben
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Ristaben un kādam nolūkam to lieto

Ristaben satur aktīvo vielu sitagliptīnu, kas ir zāļu grupas, ko sauc par DPP-4 inhibitoriem (dipeptidilpeptidāzes-4 inhibitoriem), līdzeklis, kas pazemina cukura līmeni asinīs pieaugušajiem pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu.

Šīs zāles palīdz paaugstināt pēc ēdienreizes izdalītā insulīna līmeni un samazināt organismā saražotā cukura daudzumu.

Ārsts Jums ir izrakstījis šīs zāles, lai palīdzētu pazemināt cukura līmeni asinīs, kas ir pārāk augsts, jo Jūs slimojat ar 2. tipa cukura diabētu. Šīs zāles var lietot vienas pašas vai kombinācijā ar dažām citām zālēm (insulīnu, metformīnu, sulfonilurīnvielas atvasinājumiem vai glitazoniem), kas pazemina cukura līmeni asinīs un ko Jūs jau iespējams lietojat diabēta ārstēšanai vienlaikus ar uztura un fizisko vingrinājumu plānu.

Kas ir 2. tipa cukura diabēts?

2. tipa cukura diabēts ir stāvoklis, kad Jūsu organisms neražo pietiekami daudz insulīna, un insulīns, ko Jūsu organisms ražo, nedarbojas tik labi, kā tam vajadzētu. Jūsu organisms arī var saražot pārāk daudz cukura. Ja tā notiek, asinīs uzkrājas cukurs (glikoze). Tas var izraisīt nopietnas medicīniskas problēmas, piemēram, sirds slimību, nieru slimību, aklumu un amputāciju.

2. Kas Jums jāzina pirms Ristaben lietošanas

Nelietojiet Ristaben šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret sitagliptīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ziņots par aizkuņģa dziedzera iekaisuma (pankreatīta) gadījumiem pacientiem, kuri lieto Ristaben (skatīt 4. punktu).

Ja Jums uz ādas veidojas pūšļi, tā var būt slimības, ko sauc par bullozo pemfigoīdu, pazīme. Jūsu ārsts var Jums lūgt pārtraukt lietot Ristaben.

Pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir vai agrāk ir bijusi:

- aizkuņģa dziedzera slimība (piemēram, pankreatīts);
- žultsakmeņi, alkohola atkarība vai ļoti augsts triglicerīdu (tauku veids) līmenis Jūsu asinīs. Šie faktori var Jums palielināt pankreatīta iespējamību (skatīt 4. punktu);
- 1. tipa cukura diabēts;
- diabētiska ketoacidoze (diabēta komplikācija ar augstu cukura līmeni asinīs, strauju ķermeņa masas zudumu, sliktu dūšu vai vemšanu);
- kādas nieru problēmas agrāk vai pašlaik;
- alerģiska reakcija pēc Ristaben lietošanas (skatīt 4. punktu).

Šīs zāles nerada zemu cukura līmeni asinīs, jo nedarbojas, ja cukura līmenis asinīs ir zems. Tomēr, lietojot Ristaben kombinācijā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumiem vai ar insulīnu, var samazināties cukura līmenis asinīs (hipoglikēmija). Jūsu ārstam vajadzētu samazināt sulfonilurīnvielas atvasinājuma vai insulīna devu.

Bērni un pusaudži

Bērni un pusaudži vecumā līdz 18 gadiem nedrīkst lietot šīs zāles. Bērniem un pusaudžiem vecumā no 10 līdz 17 gadiem tās nav efektīvas. Nav zināms, vai šīs zāles ir drošas un efektīvas, lietojot bērniem līdz 10 gadu vecumam.

Citas zāles un Ristaben

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Īpaši svarīgi ir pastāstīt savam ārstam, ka lietojat digoksīnu (zāles, kas tiek lietotas neregulāras sirdsdarbības un citu sirdsdarbības traucējumu ārstēšanai). Ja digoksīns tiek lietots vienlaikus ar Ristaben, var būt jākontrolē digoksīna līmenis asinīs.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Jūs nedrīkstat lietot šīs zāles grūtniecības laikā.

Nav zināms, vai šīs zāles izdalās mātes pienā. Ja Jūs barojat bērnu ar krūti vai plānojat to darīt, Jūs nedrīkstat lietot šīs zāles.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Šīs zāles neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus. Tomēr ziņots par reiboni un miegainību, kas var ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Šo zāļu lietošana kombinācijā ar zālēm, ko sauc par sulfonilurīnvielas atvasinājumiem, vai ar insulīnu, var izraisīt hipoglikēmiju, kas var ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli un apkalpot mehānismus, vai veikt darbu bez droša atbalsta.

Ristaben satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Ristaben

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Parastā ieteicamā deva ir:

- viena 100 mg apvalkotā tablete,
- reizi dienā,
- iekšķīgi.

Ja Jums ir nieru darbības traucējumi, ārsts var izrakstīt mazāku devu (piemēram, 25 mg vai 50 mg).

Jūs varat lietot šīs zāles kopā ar uzturu un dzērienu vai bez tā.

Ārsts Jums var parakstīt šīs zāles vienas pašas vai kopā ar dažām citām zālēm, kas pazemina cukura līmeni asinīs.

Diēta un fiziskie vingrinājumi var palīdzēt Jūsu organismam labāk izlietot asins cukuru. Svarīgi ievērot diētu un fiziskās aktivitātes, ko Jums Ristaben lietošanas laikā ieteicis ārsts.

Ja esat lietojis Ristaben vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis šīs zāles vairāk nekā norādīts, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu.

Ja esat aizmirsis lietot Ristaben

Ja esat izlaidis devu, lietojiet to, tiklīdz atceraties. Ja neatceraties par to līdz nākamās devas lietošanas laikam, izlaidiet aizmirsto devu pavisam un atgriezieties pie parastās lietošanas shēmas. Nelietojiet dubultu šo zāļu devu.

Ja pārtraucat lietot Ristaben

Turpiniet lietot šīs zāles tik ilgi, cik ārsts norādījis, jo tā Jūs varat palīdzēt arī turpmāk kontrolēt cukura līmeni asinīs. Jūs nedrīkstat pārtraukt šo zāļu lietošanu, iepriekš nekonsultējoties ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nekavējoties PĀRTRAUCIET Ristaben lietošanu un sazinieties ar ārstu, ja Jums rodas kāda no šīm nopietnajām blakusparādībām:

- stīpras un nepārejošas sāpes vēderā (kuņģa apvidū), kas var izstarot uz muguru, kopā ar vemšanu vai bez tās, jo tās var būt aizkuņģa dziedzera iekaisuma (pankreatīta) pazīmes.

Ja Jums ir smagas alerģiskas reakcijas (biežums - nav zināmi), tajā skaitā izsitumi, nātrene, ādas izsitumi ar pūslīšu veidošanos/ādas lobīšanās un sejas, lūpu, mēles un rīkles tūska, kas var apgrūtināt elpošanu vai rīšanu, pārtrauciet šo zāļu lietošanu un nekavējoties sazinieties ar ārstu. Ārsts varētu Jums nozīmēt zāles alerģijas ārstēšanai un citas zāles cukura diabēta ārstēšanai.

Dažiem pacientiem pēc sitagliptīna pievienošanas metformīnam radās šādas blakusparādības: bieži (var skart mazāk nekā 1 no 10 cilvēkiem): zems cukura līmenis asinīs, slikta dūša, vēdera uzpūšanās, vemšana.

Retāk (var skart mazāk nekā 1 no 100 cilvēkiem): sāpes vēderā, caureja, aizcietējums, miegainība.

Dažiem pacientiem, uzsākot kombinētu terapiju ar sitagliptīnu un metformīnu, radās dažāda veida diskomforta sajūta vēderā (bieži sastopama blakusparādība).

Dažiem pacientiem kombinējot sitagliptīnu ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu un metformīnu, radās šādas blakusparādības:

ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem): zems cukura līmenis asinīs,

bieži: aizcietējums.

Dažiem pacientiem sitagliptīna un pioglitazona lietošanas laikā radās šādas blakusparādības:
bieži: vēdera uzpūšanās, roku un kāju tūska.

Dažiem pacientiem, kombinējot sitagliptīnu ar pioglitazonu un metformīnu, radās šādas blakusparādības:
bieži: roku un kāju tūska.

Dažiem pacientiem sitagliptīna un insulīna kombinētās lietošanas laikā (ar metformīnu vai bez tā) radās šādas blakusparādības:
bieži: gripa,
retāk: sausa mute.

Dažiem pacientiem, lietojot tikai sitagliptīnu klīniskajos pētījumos, vai pēcreģistrācijas periodā lietojot to vienu pašu un/vai kopā ar citām zālēm cukura diabēta ārstēšanai, radās šādas blakusparādības:

bieži: zems cukura līmenis asinīs, galvassāpes, augšējo elpceļu infekcija, aizlikts vai pilošs deguns un iekaisis kakls, osteoartrīts, sāpes rokās vai kājās,
retāk: reibonis, aizcietējums, nieze.

reti: samazināts trombocītu skaits.

Biežums - nav zināmi: nieru problēmas (dažreiz nepieciešama dialīze), vemšana, sāpes locītavās, muskuļu sāpes, muguras sāpes, intersticiāla plaušu slimība, bullozais pemfigoīds (ādas pūšļu veids).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktainformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Ristaben

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietojiet šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz blistera un kastītes pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Ristaben satur

- Aktīvā viela ir sitagliptīns. Viena apvalkotā tablete (tablete) satur sitagliptīna fosfāta monohidrātu, kas atbilst 100 mg sitagliptīna.
- Citas sastāvdaļas ir: Tabletes kodols: mikrokristāliskā celuloze (E460), kalcija hidrogēnfosfāts, bezūdens (E341), kroskarmelozes nātrija sāls (E468), magnija stearāts (E470b) un nātrija stearilfumarāts. Tabletes apvalks satur poli(vinilspirtu), makrogolu 3350, talku (E553b), titāna dioksīdu (E171), sarkano dzelzs oksīdu (E172) un dzeltenu dzelzs oksīdu (E172).

Ristaben ārējais izskats un iepakojums

Apaļa, bēša apvalkota tablete ar “277” vienā pusē.

Necaurspīdīgi blisteri (PVH/PE/PVDH un alumīnijs). Iepakojumi pa 14, 28, 30, 56, 84, 90 vai 98 apvalkotām tabletēm un 50 x 1 apvalkotās tabletes blisterī ar atsevišķām devām kontūrligzdās.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Shotton Lane, Cramlington
Northumberland NE23 3JU
Lielbritānija

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

BIOTON S.A.
Macierzysz, ul. Poznańska 12
05-850 Ożarów Mazowiecki
Polija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

Belgique/België/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32 (0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

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

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél: +32 (0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: + 30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Faes Farma, S.A.
Tel: +34 900 460 153
aweber@faes.es

France

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

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 66 11 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364224
msd_lv@merck.com

Nederland

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

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

BIOTON S.A.
Tel. +48 22 721 40 00
bioinfo@bioton.pl

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +4021 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: + 386 1 5204 201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta: {MM/GGGG}.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.