

**ILISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ristfor 50 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab sitagliptiinifosfaatmonohüdraati koguses, mis vastab 50 mg sitagliptiinile ja 850 mg metformiinvesinikkloriidi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Kapslikujuline, roosa õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrükk „515”.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

II tüüpi diabeediga täiskasvanud patsientidele:

Ristfor on näidustatud lisaks dieedile ja füüsilisele koormusele parema glükeemilise kontrolli saavutamiseks patsientidel, kellel ei ole metformiini monoteraapia maksimaalse talutava annusega saavutatud veresuhkrusisalduse piisavat vähenemist või kes saavad juba ravi sitagliptiini ja metformiini kombinatsiooniga.

Ristfor on näidustatud kombinatsioonis sulfonüüluureaga (st kombineeritud kolmikravi) lisaks dieedile ja füüsilisele koormusele, kui maksimaalses talutavas annuses metformiini ja sulfonüüluureaga ei ole saavutatud veresuhkrusisalduse piisavat vähenemist.

Ristfor on näidustatud kolmikravina kombinatsioonis peroksisomaalse proliferaator-aktiveeritud retseptor gamma (PPAR $\gamma$ ) agonistiga (st tiasolidiindiooniga) lisaks dieedile ja füüsilisele koormusele, kui maksimaalses talutavas annuses metformiini ja PPAR $\gamma$  agonistiga ei ole saavutatud veresuhkrusisalduse piisavat vähenemist.

Ristfor on näidustatud ka täiendava ravimina lisaks insuliinile (st kombineeritud kolmikravi) koos dieedi ja füüsilise koormusega parema glükeemilise kontrolli saavutamiseks patsientidel, kellel ainult stabiilses annuses insuliini ja metformiiniga ei ole saavutatud veresuhkrusisalduse piisavat vähenemist.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Annustamine

Ristfori annus tuleb määrata individuaalselt vastavalt kasutatavale raviskeemile, efektiivsusele ja talutavusele, mitte ületades sitagliptiini maksimaalset soovitatavat ööpäevast annust 100 mg.

***Normaalse neerufunktsiooniga täiskasvanud patsiendid (GFR  $\geq$  90 ml/min)***

Patsiendid, kellel ei ole metformiini monoterapia maksimaalse talutava annusega saavutatud veresuhkrusisalduse piisavat vähenemist

Patsientidel, kellel ei ole metformiini monoterapiaga saavutatud veresuhkrusisalduse piisavat vähenemist, peab tavaline algannus sisaldama 50 mg sitagliptiini kaks korda päevas (ööpäevane koguanus 100 mg) pluss juba kasutatavat metformiini annust.

Patsiendid, kes viiakse Ristforile üle sitagliptiini ja metformiini koosmanustamiselt eraldi preparaatidena

Patsientidel, kes viiakse Ristforile üle sitagliptiini ja metformiini koosmanustamiselt eraldi preparaatidena, peab Ristfor-ravi alustama juba kasutatava sitagliptiini ja metformiini annusega.

Patsiendid, kellel ei ole kombineeritud kaksikraviga, mis sisaldab maksimaalses talutavas annuses metformiini ja sulfonüüluureat, saavutatud veresuhkrusisalduse piisavat vähenemist

Annus peab sisaldama sitagliptiini annuses 50 mg kaks korda päevas (ööpäevane koguanus 100 mg) ja metformiini annuses, mis on sarnane juba kasutatava annusega. Kui Ristfori kasutatakse kombinatsioonis sulfonüüluureaga, võib vajalik olla sulfonüüluurea väiksema annuse kasutamine, vähendamaks hüoglükeemia riski (vt lõik 4.4).

Patsiendid, kellel ei ole kombineeritud kaksikraviga, mis sisaldab maksimaalses talutavas annuses metformiini ja PPAR $\gamma$  agonisti, saavutatud veresuhkrusisalduse piisavat vähenemist

Annus peab sisaldama sitagliptiini annuses 50 mg kaks korda päevas (ööpäevane koguanus 100 mg) ja metformiini annuses, mis on sarnane juba kasutatava annusega.

Patsiendid, kellel ei ole kombineeritud kaksikraviga, mis sisaldab insuliini ja maksimaalses talutavas annuses metformiini, saavutatud veresuhkrusisalduse piisavat vähenemist

Annus peab sisaldama sitagliptiini annuses 50 mg kaks korda päevas (ööpäevane koguanus 100 mg) ja metformiini annuses, mis on sarnane juba kasutatava annusega. Kui Ristfori kasutatakse kombinatsioonis insuliiniga, võib vajalik olla insuliini väiksema annuse kasutamine, vähendamaks hüoglükeemia riski (vt lõik 4.4).

Metformiini erinevate annuste kasutamiseks on Ristfor saadaval tugevustena, mis sisaldavad 50 mg sitagliptiini ja 850 mg või 1000 mg metformiinvesinikkloriidi.

Kõik patsiendid peavad jätkama soovitatud dieeti, kus süsivesikute tarbimine on ühtlaselt päeva peale jaotatud.

#### Patsientide erirühmad

##### *Neerukahjustus*

Mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse korrigeerimine vajalik (glomerulaarfiltratsiooni kiirus [GFR]  $\geq$  60 ml/min).

Enne ravi alustamist metformiini sisaldavate ravimitega tuleb määrata glomerulaarfiltratsiooni kiirus (GFR) ja edaspidi vähemalt üks kord aastas. Patsientidel, kellel esineb suurenenud risk neerukahjustuse progresseerumiseks, samuti eakatel, tuleb neerufunktsiooni hinnata sagedamini, nt iga 3...6 kuu järel.

Metformiini maksimaalne ööpäevane annus tuleb eelistatult jagada 2...3 annuseks. Patsientidel, kelle GFR on alla 60 ml/min, tuleb enne ravi alustamist metformiiniga üle vaadata riskitegurid, mis võivad suurendada laktatsidoosi riski (vt lõik 4.4).

Kui puudub Ristfori sobiv tugevus, tuleb fikseeritud annuse kombinatsioonravimi asemel kasutada eraldi toimeaineid.

<u>GFR ml/ml</u>	<u>Metformiin</u>	<u>Sitagliptiin</u>
60...89	Maksimaalne ööpäevane annus on 3000 mg. Halveneva neerufunktsiooni korral võib kaaluda annuse vähendamist.	Maksimaalne ööpäevane annus on 100 mg.
45...59	Maksimaalne ööpäevane annus on 2000 mg. Algannus on kõige rohkem pool maksimaalsest annusest.	Maksimaalne ööpäevane annus on 100 mg.
30...44	Maksimaalne ööpäevane annus on 1000 mg. Algannus on kõige rohkem pool maksimaalsest annusest.	Maksimaalne ööpäevane annus on 50 mg.
< 30	Metformiin on vastunäidustatud.	Maksimaalne ööpäevane annus on 25 mg.

#### *Maksakahjustus*

Ristfori ei tohi kasutada maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 5.2).

#### *Eakad patsiendid*

Kuna metformiin ja sitagliptiin erituvad neerude kaudu, peab vanematel patsientidel Ristfori kasutama ettevaatusega. Vajalik on neerufunktsiooni jälgimine, mis aitab ennetada metformiiniga seotud laktatsidoosi teket, eriti eakatel (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

#### *Lapsed*

Ristfori ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel sünnist kuni 18. eluaastani ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

#### Manustamisviis

Ristfori manustatakse kaks korda päevas koos toiduga, et vähendada metformiiniga seotud seedetrakti kõrvaltoimete esinemist.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ristfor on vastunäidustatud järgmiste seisundite korral:

- ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes (vt lõigud 4.4 ja 4.8);
- igat tüüpi äge metaboolne atsidoos (nt laktatsidoos, diabeetiline ketoatsidoos);
- diabeetiline prekooma;
- raske neerupuudulikkus (GFR < 30 ml/min) (vt lõik 4.4);
- ägedad haigusseisundid, mis võivad mõjutada neerufunktsiooni, näiteks:
  - dehüdratsioon,
  - raske infektsioon,
  - šokk,
  - joodi sisaldavate kontrastainete intravaskulaarne manustamine (vt lõik 4.4);
- äge või krooniline haigus, mis võib põhjustada kudede hüpoksiat, näiteks:
  - südame- või hingamispuudulikkus,
  - hiljuti põetud müokardiinfarkt,
  - šokk;
- maksakahjustus;
- äge alkoholimürgistus, alkoholism;
- imetamine.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### Üldine

Ristfori ei tohi kasutada I tüüpi diabeediga patsientidel ja ei tohi kasutada diabeetilise ketoatsidoosi raviks.

### Äge pankreatiit

DPP-4 inhibiitorite kasutamist on seostatud ägeda pankreatiidi tekkeriskiga. Patsiente tuleb teavitada ägedale pankreatiidile iseloomulikust sümptomist, milleks on püsiv tugev kõhuvalu. Pankreatiidi taandumist on täheldatud pärast sitagliptiini ärajätmist (toetava ravi toimel või ilma), kuid väga harvadel juhtudel on kirjeldatud nekrotiseeriva või hemorraagilise pankreatiidi ja/või surma teket. Pankreatiidi kahtluse korral tuleb lõpetada Ristfori ja teiste seda potentsiaalselt põhjustada võivate ravimpreparaatide kasutamine; ägeda pankreatiidi kinnitatud diagnoosi korral ei tohi Ristfori kasutamist jätkata. Pankreatiiti põdenud patsientide korral tuleb olla ettevaatlik.

### Laktatsidoos

Laktatsidoos on väga harv, kuid tõsine ainevahetuslik tüsistus, mis võib kõige sagedamini ilmneda neerufunktsiooni ägeda halvenemise, kardiorespiratoorse haiguse või sepsise korral. Neerufunktsiooni ägedal halvenemisel metformiini kuhjub ja suureneb laktatsidoosi tekkerisk.

Dehüdratsiooni korral (raske kõhulahtisus või oksendamine, palavik või vähenenud vedeliku tarbimine) tuleb metformiini kasutamine ajutiselt katkestada ja soovitatav on pidada nõu arstiga.

Metformiini ravi saavatel patsientidel tuleb ravi neerufunktsiooni tugevalt mõjutavate ravimitega (nt antihüpertensiivsed ravimid, diureetikumid ja MSPVA-d) alustada ettevaatusega. Teisteks riskiteguriteks, mis võivad põhjustada laktatsidoosi teket, on liigne alkoholi tarbimine, maksapuudulikkus, ebapiisavalt kontrollitud diabeet, ketoos, pikaajaline paastumine ja mis tahes hüpotensiaga seotud haigusseisundid, samuti teiste laktatsidoosi tekitada võivate ravimite samaaegne kasutamine (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Patsiente/hooldajaid tuleb teavitada laktatsidoosi tekkeriskist. Laktatsidoosi iseloomustab atsidootiline düspnoe, kõhuvalu, lihaskrambid, asteenia ja hüpotermia, millele järgneb kooma. Nende sümptomite tekkekahtluse korral peab patsient ravi katkestama ja pöörduma viivitamatult arsti poole. Diagnostilise tähendusega laboratoorseteks tulemusteks on vere pH vähenemine (< 7,35), plasma laktaadisalduse suurenemine (> 5 mmol/l), suurenenud anioonivaegus ja laktaadi/püruvaadi suhe.

### Neerufunktsioon

Enne ravi alustamist ja regulaarselt ravi ajal tuleb määrata glomerulaarfiltratsiooni kiirus (GFR), vt lõik 4.2. Ristfor on vastunäidustatud patsientidele, kelle GFR on alla 30 ml/min ning ravi tuleb ajutiselt katkestada neerufunktsiooni mõjutavate seisundite tekkimisel, vt lõik 4.3.

### Hüpotglükeemia

Patsientidel, kes saavad Ristfori kombinatsioonis sulfonüüluurea või insuliiniga, võib olla oht hüpotglükeemia tekkeks. Seetõttu võib vajalikuks osutuda sulfonüüluurea või insuliini annuse vähendamine.

### Ülitundlikkusreaktsioonid

Sitagliptiiniga ravitud patsientidel on ravimi turuletulekujärgselt kirjeldatud tõsiseid ülitundlikkusreaktsioone. Nendeks on anafülaksia, angioödem ja eksfoliativsed nahakahjustused, sh Stevensi-Johnsoni sündroom. Need reaktsioonid ilmnesid esimese kolme kuu jooksul pärast sitagliptiini ravi alustamist, mõningatel juhtudel esimese annuse manustamise järgselt. Kui kahtlustatakse ülitundlikkusreaktsiooni, tuleb ravi Ristforiga lõpetada, hinnata muid võimalikke ülitundlikkusreaktsiooni põhjuseid ja alustada muud sobivat diabeediravi (vt lõik 4.8).

### Bulloosne pemfigoid

Turuletulekujärgselt on teatatud bulloosest pemfigoidist patsientidel, kes võtsid DPP-4 inhibiitoreid, sh sitagliptiini. Kui kahtlustatakse bullooset pemfigoidi, tuleb ravi Ristforiga lõpetada.

### Kirurgia

Ravi Ristforiga peab katkestama, kui operatsiooniks kasutatakse üld-, spinaal- või epiduraalanesteesiat. Ravi võib uuesti alustada mitte varem kui 48 tundi pärast operatsiooni või toidu

suukaudse manustamisega taasalustamist ning eeldusel, et neerufunktsiooni on uuesti hinnatud ja see on stabiilne.

#### Jodeeritud kontrastaine manustamine

Jodeeritud kontrastaine intravaskulaarne manustamine võib viia kontrastaine poolt indutseeritud nefropaatia tekkeni, mille tulemusel metformiini kuhjub ja seega suureneb laktatsidoosi risk. Selliste uuringute puhul tuleb metformiini kasutamine ajutiselt katkestada protseduuri ajaks või enne seda ja mitte uuesti alustada enne, kui uuringust on möödunud vähemalt 48 tundi ning neerufunktsiooni on uuesti hinnatud ja see on stabiilne, vt lõigud 4.3 ja 4.5.

#### Eelnevalt ravile allunud II tüüpi diabeediga patsientide kliinilise seisundi muutus

Eelnevalt hästi Ristfor-ravile allunud II tüüpi diabeediga patsienti, kellel tekivad laboratoorsed kõrvalekalded või kliiniliselt väljendunud haigus (eriti ebamäärane ja halvasti piiritletud haigus), tuleb kohe uurida ketoatsidoosi või laktatsidoosi tunnuste suhtes. See peab hõlmama seerumi elektrolüütide ja ketokehade, vere glükoosisisalduse ning vajadusel vere pH, laktaadi-, püruvaadi- ja metformiinisalduse määramist. Kui tekib atsidoosi ükskõik kumb vorm, tuleb ravi otsekohe lõpetada ning alustada muud sobivat ravi.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Sitagliptiini (50 mg kaks korda päevas) ja metformiini (1000 mg kaks korda päevas) korduvate annuste koosmanustamisel ei muutunud oluliselt sitagliptiini ega metformiini farmakokineetika II tüüpi diabeediga patsientidel.

Ristforiga ei ole farmakokineetilisi ravimite koostoimeuuringuid läbi viidud; samas on sellised uuringud läbi viidud toimeainetega sitagliptiin ja metformiin.

#### Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav

##### Alkohol

Alkoholimürgistus on seotud laktatsidoosi suurenenud riskiga, eriti paastumise, alatoitumise või maksakahjustuse korral.

##### Jodeeritud kontrastained

Röntgenuuringute puhul tuleb Ristfori kasutamine ajutiselt katkestada protseduuri ajaks või enne seda ja mitte uuesti alustada enne, kui uuringust on möödunud vähemalt 48 tundi ning neerufunktsiooni on uuesti hinnatud ja see on stabiilne, vt lõigud 4.3 ja 4.4.

#### Kombinatsioonid, mis nõuavad ettevaatust

Mõned ravimid võivad avaldada neerufunktsioonile mittesoovivat toimet ning seega suurendada laktatsidoosi riski, nt MSPVA-d, sh selektiivsed tsüklooksügenaas (COX) II inhibiitorid, AKE inhibiitorid, angiotensiin II retseptori antagonistid ja diureetikumid, eriti lingudiureetikumid. Kasutades neid ravimeid kombinatsioonis metformiiniga, on vajalik hoolikas neerufunktsiooni jälgimine.

Samaaegne kasutamine ravimitega, mis häirivad metformiini renaalses eritumises osalevaid ühiseid tubulaartransportsüsteeme (nt orgaanilise katioontransporter 2 [OCT2] / hulgiravimi- ja toksiinide väljavoolu [*multidrug and toxin extrusion*, MATE] inhibiitorid, nagu ranolasiin, vandetaniib, dolutegraviir ja tsimetidiin), võib suurendada süsteemset ekspositsiooni metformiinile ja võib suurendada laktatsidoosi riski. Samaaegsel kasutamisel tuleb arvesse võtta kasu ja riske. Selliste ravimpreparaatide koosmanustamisel tuleb kaaluda glükeemilise kontrolli hoolikat jälgimist, annuste kohandamist soovitatavates piirides ning diabeediravi muutmist.

Glükokortikosteroidid (nii süsteemsed kui lokaalsed), beeta-2-adrenomimeetikumid ja diureetikumid omavad nn sisemist hüperglükeemilist aktiivsust. Patsienti tuleb sellest teavitada, samuti tuleb sagedamini kontrollida veresuhkru taset, eriti nende preparaatidega ravi alustades. Vajadusel tuleb ravi ajal teise ravimpreparaadiga ja pärast selle ärajätmist korrigeerida diabeediravimi annust.

AKE inhibiitorite toimed võivad langeda veresuhkru tase. Vajadusel tuleb ravi ajal teise ravimpreparaadiga ja pärast selle ärajätmist korrigeerida diabeediravimi annust.

#### Teiste ravimite toime sitagliptiinile

Allpool kirjeldatud *in vitro* ja kliinilised andmed lubavad arvata, et teiste ravimite samaaegsel manustamisel on risk kliiniliselt oluliste koostoimete tekkeks väike.

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

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

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

#### Sitagliptiini toime teistele ravimitele

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

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

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Rasedus

Sitagliptiini kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele sitagliptiini suurte annuste kasutamisel (vt lõik 5.3).

Piiratud koguses andmed näitavad, et metformiini kasutamine rasedatel ei ole seotud kaasasündinud väärarengute suurenenud riskiga. Loomkatsed metformiiniga ei näita kahjulikku toimet rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele või postnataalsele arengule (vt ka lõik 5.3).

Ristfori ei tohi raseduse ajal kasutada. Kui patsient soovib rasestuda või rasestub, tuleb ravi lõpetada ning patsient üle viia insuliinravile niipea kui võimalik.

### Imetamine

Selle ravimi koostisse kuuluvate kombineeritud toimeainetega ei ole lakteerivatel loomadel uuringuid teostatud. Toimeainetega eraldi läbiviidud uuringutes eritusid nii sitagliptiin kui metformiin lakteerivate rottide piima. Metformiin eritub väikestes kogustes inimese rinnapiima. Ei ole teada, kas sitagliptiin eritub inimese rinnapiima. Seetõttu ei tohi Ristfori imetamise ajal kasutada (vt lõik 4.3).

### Fertiilsus

Loomkatsete andmed ei viita, et ravi sitagliptiiniga avaldab toimet meeste ja naiste fertiilsusele. Andmed inimestel puuduvad.

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

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

Lisaks tuleb patsiente hoiatada hüpoglükeemia tekkeriski eest, kui Ristfori kasutatakse kombinatsioonis sulfonüüluurea või insuliiniga.

## **4.8 Kõrvaltoimed**

### Ohutusandmete kokkuvõte

Ristfori tablettidega ei ole kliinilisi raviuuringuid läbi viidud, kuid samas on demonstreeritud Ristfori bioekvivalentsust samaaegselt manustatud sitagliptiini ja metformiiniga (vt lõik 5.2). Teatatud on tõsistest kõrvaltoimetest, sh kõhunäärmepõletikust ja ülitundlikkusreaktsioonidest. Hüpoglükeemiast on teatatud kombinatsioonis sulfonüüluureaga (13,8%) ja insuliiniga (10,9%).

### Sitagliptiin ja metformiin

#### *Kõrvaltoimete loetelu tabelina*

Kõrvaltoimed on toodud allpool MedDRA eelistatud termineid kasutades organsüsteemi klassi ja absoluutse esinemissageduse järgi (tabel 1). Esinemissagedused on defineeritud järgmiselt: väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ); väga harv ( $< 1/10\ 000$ ) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

**Tabel 1: Ainult sitagliptiini ja metformiini kombinatsiooniga platseebokontrollitud kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt täheldatud kõrvaltoimete esinemissagedus**

<b>Kõrvaltoime</b>	<b>Kõrvaltoime esinemissagedus</b>
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>	
trombotsütopeenia	Harv
<b>Immuunsüsteemi häired</b>	
ülitundlikkusreaktsioonid, sh anafülaktilised reaktsioonid <sup>*,†</sup>	Esinemissagedus teadmata
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>	
hüpoglükeemia <sup>†</sup>	Sage
<b>Närvisüsteemi häired</b>	
somnolentsus	Aeg-ajalt
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>	
interstitsiaalne kopsuhaigus <sup>*</sup>	Esinemissagedus teadmata



<b>Kõrvaltoime</b>	<b>Kõrvaltoime esinemissagedus</b>
<b>Seedetrakti häired</b>	
kõhulahtisus	Aeg-ajalt
iiveldus	Sage
kõhupuhitus	Sage
kõhukinnisus	Aeg-ajalt
ülakõhuvalu	Aeg-ajalt
oksendamine	Sage
äge pankreatiit <sup>*,†,‡</sup>	Esinemissagedus teadmata
surmaga lõppev ja mitte surmaga lõppev hemorraagiline ja nekrootiline pankreatiit <sup>*,†</sup>	Esinemissagedus teadmata
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	
kihelus <sup>*</sup>	Aeg-ajalt
angiödeem <sup>*,†</sup>	Esinemissagedus teadmata
lööve <sup>*,†</sup>	Esinemissagedus teadmata
urtikaaria <sup>*,†</sup>	Esinemissagedus teadmata
kutaanne vaskuliit <sup>*,†</sup>	Esinemissagedus teadmata
eksfoliatiivsed nahareaktsioonid, sh Stevensi-Johnsoni sündroom <sup>*,†</sup>	Esinemissagedus teadmata
põieendpempfigoid <sup>*</sup>	Esinemissagedus teadmata
<b>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</b>	
artralgia <sup>*</sup>	Esinemissagedus teadmata
müalgia <sup>*</sup>	Esinemissagedus teadmata
valu jäsemes <sup>*</sup>	Esinemissagedus teadmata
seljavalu <sup>*</sup>	Esinemissagedus teadmata
artropaatia <sup>*</sup>	Esinemissagedus teadmata
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>	
neerufunktsiooni häire <sup>*</sup>	Esinemissagedus teadmata
äge neerupuudulikkus <sup>*</sup>	Esinemissagedus teadmata

\* Kõrvaltoimeid täheldati turuletulekujärgse jälgimise käigus.

† Vt lõik 4.4.

‡ Vt allpool Kardiovaskulaarse ohutuse uuringu TECOS.

#### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Mõningaid kõrvaltoimeid täheldati sagedamini uuringutes, kus sitagliptiini ja metformiini kasutati kombinatsioonis teiste diabeediravimitega kui uuringutes, kus kasutati ainult sitagliptiini ja metformiini kombinatsiooni. Nendeks kõrvaltoimeteks olid hüpoglükeemia (esinemissagedus väga sage koos sulfonüüluurea või insuliiniga), kõhukinnisus (sage koos sulfonüüluureaga), perifeerne ödeem (sage koos pioglitazoniga) ning peavalu ja suukuivus (aeg-ajalt koos insuliiniga).

#### *Sitagliptiin*

Monoterapia uuringutes, kus 100 mg sitagliptiini üks kord päevas võrreldi platseeboga, on kõrvaltoimetenähtused kirjeldatud peavalu, hüpoglükeemiat, kõhukinnisust ja pearinglust.

Nende patsientide seas (vähemalt 5%) olid kõrvaltoimeteks ülemiste hingamisteede infektsioon ja nasofarüngiit, kirjeldatud sõltumata põhjuslikust seosest ravimiga. Täiendavad kõrvaltoimed, mida kirjeldati aeg-ajalt, (esinemissagedus oli > 0,5% suurem sitagliptiini kasutajate seas kui kontrollgrupis), olid osteoartriit ja valu jäsemetes.

#### *Metformiin*

Metformiini kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgse kasutamise käigus teatati väga sageli seedetrakti sümptomitest. Seedetrakti sümptomid, nagu iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu ja isutus, tekivad kõige sagedamini ravi alguses ning taanduvad enamikul juhtudel spontaanselt. Lisaks

on metformiiniga seotud kõrvaltoimed metallimaitse suus (sage), laktatsidoos, maksafunktsiooni häired, hepatiit, urtikaaria, erüteem ja sügelus (väga harv). Pikaajalist metformiinravi on seostatud B<sub>12</sub>-vitamiini vähenenud imendumisega, mis võib väga harva põhjustada kliiniliselt olulist B<sub>12</sub>-vitamiini vaegust (näiteks megaloblastiline aneemia). Esinemissageduse kategooriad põhinevad metformiini Euroopa Liidus kehtival ravimi omaduste kokkuvõttel.

#### *Kardiovaskulaarse ohutuse uuring TECOS*

Sitagliptiini kardiovaskulaarse ohutuse hindamise uuring (TECOS, *Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin*) hõlmas 7332 patsienti, kes said raviks sitagliptiini 100 mg ööpäevas (või 50 mg ööpäevas, kui ravieelne eGFR oli  $\geq 30$  ja  $< 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ja 7339 platseeboravi patsienti ravikavatsuslikust populatsioonist. Mõlemal juhul lisati see ravi HbA<sub>1c</sub> ja KV riskitegurite regionaalsetele standarditele suunatud tavaravile. Tõsiste kõrvaltoimete üldine esinemus oli sitagliptiiniga ravitud patsientidel sarnane platseebot saanutega.

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

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Tervete isikutega läbiviidud kontrollitud kliinilistes uuringutes manustati kuni 800 mg sitagliptiini üksikannuseid. Ühes uuringus täheldati sitagliptiini 800 mg annuse kasutamisel QTc minimaalset pikendamist, mida ei loeta kliiniliselt oluliseks. Üle 800 mg annuste manustamise kogemus kliinilistes uuringutes puudub. Korduvate annuste manustamise I faasi uuringutes ei täheldatud annusega seotud kliinilisi kõrvaltoimeid sitagliptiini manustamisel annuses kuni 600 mg päevas kuni 10 päeva jooksul ja annuses 400 mg päevas kuni 28 päeva jooksul.

Metformiini suur üleannustamine (või kui esineb kaasuv laktatsidoosi risk) võib viia laktatsidoosi tekkeni, mis on erakorraline seisund ja vajab haiglaravi. Kõige efektiivsem meetod laktaadi ja metformiini eemaldamiseks on hemodialüüs.

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

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

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: diabeedi raviks kasutatavad ained, suukaudsete vere glükoosisisaldust vähendavate ainete kombinatsioonid, ATC-kood: A10BD07

Ristfor ühendab endas kaks diabeedivastast ravimit, millel on teineteist täiendavad toimemehhanismid, et parandada glükeemilist kontrolli II tüüpi diabeediga patsientidel. Nendeks on

dipeptidülpeptidaas-4 (DPP-4) inhibiitor sitagliptiinfosfaat ja biguaanide rühma kuuluv metformiinvesinikkloriid.

### Sitagliptiin

#### *Toimemehhanism*

Sitagliptiinfosfaat on suukaudselt aktiivne, tugevatoimeline ja väga selektiivne dipeptidülpeptidaas-4 (DPP-4) inhibiitor II tüüpi diabeedi raviks. DPP-4 inhibiitorid on ravimite rühm, mis suurendavad inkretiinhormoonide sisaldust. Inhibeerides ensüümi DPP-4, suureneb sitagliptiini toimele kahe teadaoleva aktiivse inkretiinhormooni, glükagoonitaolise peptiid-1 (GLP-1) ja glükoos-sõltuva insulino troopse polüpeptiidi (GIP) sisaldus. Inkretiinid on osa endogeensest süsteemist, mis osaleb glükoosi homöostaasi füsioloogilises regulatsioonis. Kui vere glükoosisisaldus on normaalne või kõrgenenud, suurendavad GLP-1 ja GIP insuliini sünteesi ja vabanemist pankrease beetarakkudest. Lisaks vähendab GLP-1 glükagooni sekretsiooni pankrease alfarakkudest, mis viib glükoosi vähenenud tootmiseni maksas. Kui vere glükoosisisaldus on madal, ei toimu insuliini vabanemise stimulatsiooni ja glükagooni sekretsiooni pärssimist. Sitagliptiin on tugev ja väga selektiivne ensüümi DPP-4 inhibiitor ning ei inhibeeri terapeutilistes kontsentratsioonides väga sarnaseid ensüüme DPP-8 ja DPP-9. Sitagliptiinil on erinev keemiline struktuur ja farmakoloogiline toime kui GLP-1 analoogidel, insuliinil, sulfonüüluurea derivaatidel või meglitiniididel, biguaanidel, peroksisomaalse proliferatsioon-aktiveeritud retseptor gamma (PPAR $\gamma$ ) agonistidel, alfa-glükosidaasi inhibiitoritel ja amüliini analoogidel.

Kahepäevases uuringus tervete isikutega suurenes ainult sitagliptiini toimele aktiivse GLP-1 kontsentratsioon, samal ajal kui ainult metformiini toimele suurenes sarnasel määral nii aktiivse kui ka kogu GLP-1 kontsentratsioon. Sitagliptiini ja metformiini koosmanustamisel oli aditiivne toime aktiivse GLP-1 kontsentratsioonile. Aktiivse GIP kontsentratsioon suurenes sitagliptiini, kuid mitte metformiini toimele.

#### *Kliiniline efektiivsus ja ohutus*

Üldiselt viis sitagliptiin parema glükeemilise kontrolli saavutamiseni, kui seda kasutati monoterapiana või kombinatsioonravis.

Kliinilistes uuringutes viis sitagliptiini monoterapiat parema glükeemilise kontrolli saavutamiseni koos hemoglobiini A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) ning tühja kõhuga ja einejärgse glükoosisisalduse olulise vähenemisega. Tühja kõhuga plasma glükoosisisalduse (FPG) vähenemist täheldati 3 nädala möödudes, mis oli esimene FPG mõõtmise ajamoment. Sitagliptiinravi saanud patsientidel oli hüpoglükeemia esinemissagedus sarnane platseeboga. Sitagliptiinravi puhul ei suurenenud kehakaal algväärtusest. Täheldati beetarakkude funktsiooni surrogaatmarkerite (sh HOMA- $\beta$ , *Homeostasis Model Assessment- $\beta$* ), proinsuliini ja insuliini suhte ning beetarakkude standardeine tolerantsustestile reageerimise näitajate paranemist.

#### Sitagliptiini ja metformiini kombinatsiooni uuringud

24-nädalases platseebokontrollitud kliinilises uuringus, kus hinnati käimasolevale metformiinravile sitagliptiini (100 mg üks kord päevas) lisamise efektiivsust ja ohutust, viis sitagliptiin veresuhkru näitajate olulise paranemiseni võrreldes platseeboga. Kehakaalu muutus algväärtusest oli sarnane sitagliptiini ja platseeboga ravitud patsientidel. Selles uuringus oli hüpoglükeemia esinemissagedus sarnane sitagliptiini või platseeboga ravitud patsientidel.

24-nädalases platseebokontrollitud faktoriaalses esialgse ravi uuringus viis sitagliptiin 50 mg kaks korda päevas kombinatsioonis metformiiniga (500 mg või 1000 mg kaks korda päevas) veresuhkru näitajate olulise paranemiseni võrreldes kummagi monoterapiaga. Kehakaalu vähenemine sitagliptiini ja metformiini kombinatsiooni puhul oli sarnane ainult metformiini või platseebokasutamisel täheldatuga; ainult sitagliptiini saanud patsientidel ei esinenud muutust algväärtusest. Hüpoglükeemia esinemissagedus oli sarnane kõikides ravirühmades.

#### Sitagliptiini uuring kombinatsioonis metformiini ja sulfonüüluureaga

Viidi läbi 24-nädalane platseebokontrollitud uuring, et hinnata sitagliptiini (100 mg üks kord päevas) efektiivsust ja ohutust, kui see lisati glimepiriidile (ainult glimepiriidile või glimepiriidi ja metformiini

kombinatsioonile). Sitagliptiini lisamine glimepiriidile ja metformiinile viis veresuhkru näitajate olulise paranemiseni. Sitagliptiiniga ravitud patsientidel tekkis kehakaalu mõõdukas suurenemine (+1,1 kg) võrreldes platseebot saanud patsientidega.

#### Sitagliptiini uuring kombinatsioonis metformiini ja PPAR $\gamma$ agonistiga

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

#### Sitagliptiini uuring kombinatsioonis metformiini ja insuliiniga

24-nädalases platseebokontrollitud uuringus hinnati insuliinile (stabiilses annuses vähemalt 10 nädalaks) lisatud sitagliptiini (100 mg üks kord päevas), koos metformiiniga või ilma (vähemalt 1500 mg), efektiivsust ja ohutust. Patsientidel, kes võtsid eelsegatud insuliini, oli keskmine päevane annus 70,9 ühikut päevas. Patsientidel, kes võtsid eelsegamata (keskmise toimeajaga või pikatoimelist) insuliini, oli keskmine päevane annus 44,3 ühikut päevas. Tabelis 2 on toodud andmed 73% patsientidelt, kes võtsid ka metformiini. Sitagliptiini lisamisel insuliinile saavutati veresuhkru näitajate oluline paranemine. Mõlemas grupis puudus kehakaalu märkimisväärne muutus algväärtusest.

**Tabel 2: HbA<sub>1c</sub> tulemused platseebokontrollitud sitagliptiini ja metformiini kombinatsioonravi uuringutes\***

Uuring	HbA <sub>1c</sub> keskmine algväärtus (%)	HbA <sub>1c</sub> keskmine muutus algväärtusest (%)	HbA <sub>1c</sub> platseebokorrigeeritud keskmine muutus (%) (95% CI)
Sitagliptiin 100 mg üks kord päevas, lisatuna käimasolevale metformiinravile <sup>  </sup> (N=453)	8,0	-0,7 <sup>†</sup>	-0,7 <sup>†,‡</sup> (-0,8, -0,5)
Sitagliptiin 100 mg üks kord päevas, lisatuna käimasolevale ravile glimepiriidi + metformiiniga <sup>  </sup> (N=115)	8,3	-0,6 <sup>†</sup>	-0,9 <sup>†,‡</sup> (-1,1, -0,7)
Sitagliptiin 100 mg üks kord päevas, lisatuna käimasolevale ravile pioglitasoni + metformiiniga <sup>  </sup> (N=152)	8,8	-1,2 <sup>†</sup>	-0,7 <sup>†,‡</sup> (-1,0, -0,5)
Sitagliptiin 100 mg üks kord päevas, lisatuna käimasolevale ravile insuliini + metformiiniga <sup>  </sup> (N=223)	8,7	-0,7 <sup>§</sup>	-0,5 <sup>§,‡</sup> (-0,7, -0,4)
Esmane ravi (kaks korda päevas) <sup>  </sup> : sitagliptiin 50 mg + metformiin 500 mg (N=183)	8,8	-1,4 <sup>†</sup>	-1,6 <sup>†,‡</sup> (-1,8, -1,3)

Uuring	HbA <sub>1c</sub> keskmine algväärtus (%)	HbA <sub>1c</sub> keskmine muutus algväärtusest (%)	HbA <sub>1c</sub> platseebokorrigeeritud keskmine muutus (%) (95% CI)
Esmane ravi (kaks korda päevas) <sup>  </sup> : sitagliptiin 50 mg + metformiin 1000 mg (N=178)	8,8	-1,9 <sup>†</sup>	-2,1 <sup>†,‡</sup> (-2,3, -1,8)

\* Kõik ravitud patsiendid (ravikavatsuse alusel [intention-to-treat] analüüs).

<sup>†</sup> Vähimruutude keskmised, kohandatuna varasema antihüperglükeemilise ravi ja algväärtuse järgi.

<sup>‡</sup> p<0,001 võrreldes platseebo või platseebo + kombinatsioonraviga.

<sup>||</sup> HbA<sub>1c</sub> (%) 24. nädalal.

<sup>†</sup> HbA<sub>1c</sub> (%) 26. nädalal.

<sup>§</sup> Vähimruutude keskmine, kohandatuna insuliini kasutamise järgi 1. visiidil (eelsegatud vs. eelsegamata [keskmise toimeajaga või pikatoimeline] insuliin) ja algväärtuse järgi.

52-nädalases uuringus, mis võrdles 100 mg sitagliptiini üks kord päevas või glipisiidi (sulfonüüluurea) efektiivsust ja ohutust, kui see lisati patsientide raviskeemi, kes ei olnud saavutanud piisavat glükeemilist kontrolli metformiini monoterapiaga, oli sitagliptiin sarnane glipisiidiga HbA<sub>1c</sub> taseme langetamisel (-0,7% keskmine muutus algväärtusest 52. nädalal, HbA<sub>1c</sub> algväärtus ligikaudu 7,5% mõlemas grupis). Keskmine glipisiidi annus, mida võrdlusgrupis kasutati, oli 10 mg päevas, ligikaudu 40% patsientidest vajasisid kogu uuringu jooksul glipisiidi annuses ≤ 5 mg päevas. Kuid sitagliptiini grupis ei jätkanud raviga vähese efektiivsuse tõttu rohkem patsiente kui glipisiidi grupis. Sitagliptiinravi saanud patsientidel täheldati kehakaalu märkimisväärtset keskmist langust algväärtusest (-1,5 kg), samal ajal kui glipisiidi saanud patsientidel täheldati märkimisväärtset kehakaalu suurenemist (+1,1 kg). Selles uuringus paranes proinsuliini ja insuliini suhe (insuliini sünteesi ja vabanemise tõhususe näitaja) sitagliptiini toimele ja halvenes glipisiidravi puhul. Hüperglükeemia esinemissagedus oli sitagliptiini grupis (4,9%) oluliselt madalam kui glipisiidi grupis (32,0%).

24-nädalase 660 patsiendi osalusega platseebokontrollitud uuringu eesmärk oli hinnata insuliinlarginiile lisatud sitagliptiini (100 mg üks kord ööpäevas), mida kasutati koos metformiiniga (vähemalt 1500 mg) või ilma, insuliini säästvat toimet ja ohutust insuliinravi intensiivistamise ajal. Metformiini saanud patsientidel oli HbA<sub>1c</sub> algväärtus 8,70% ja insuliini algannus 37 RÜ/ööpäevas. Patsiente juhendati tiitrima insuliinlarginiini annust sõrmeotsa verest mõõdetud tühja kõhu glükoosiväärtuste põhjal. Metformiini saanud patsientide seas oli 24. nädalal ööpäevase insuliiniannuse tõus 19 RÜ/ööpäevas sitagliptiinirühmas ja 24 RÜ/ööpäevas platseeborühmas. HbA<sub>1c</sub> vähenemine oli sitagliptiini, metformiini ja insuliini saanud patsientidel -1,35% võrreldes -0,90%-ga platseebot, metformiini ja insuliini saanud patsientidel; erinevus -0,45% (95% CI: -0,62; -0,29). Hüperglükeemia esinemissagedus oli 24,9% sitagliptiini, metformiini ja insuliini saanud patsientidel ning 37,8% platseebot, metformiini ja insuliini saanud patsientidel. Erinevus oli tingitud peamiselt suuremast patsientide protsendist platseeborühmas, kellel esines kolm või enam hüperglükeemia episoodi (9,1 vs. 19,8%). Raske hüperglükeemia esinemissageduse osas erinevust ei olnud.

## Metformiin

### *Toimemehhanism*

Metformiin on antihüperglükeemilise toimega biguaanid, mis langetab nii basaalsel kui einejärgset vere glükoosisisaldust. Metformiin ei stimuleeri insuliini sekretsiooni ning seetõttu ei põhjusta ka hüperglükeemiat.

Metformiinil on kolm toimemehhanismi:

- vähendab glükoosi produktsiooni maksas glükoneogeneesi ja glükogenolüüsi pärssimise teel;
- suurendades mõõdukalt lihaskoe insuliinitundlikkust, parandab glükoosi perifeerset omastamist ja utiliseerimist;
- aeglustab glükoosi imendumist seedetraktist.

Metformiin stimuleerib intratsellulaarsed glükogeeni sünteesi, avaldades toimet glükogeensüntaasile. Metformiin suurendab spetsiifiliste membraani glükoositransporterite (GLUT-1 ja GLUT-4) transpordivõimet.

#### *Kliiniline efektiivsus ja ohutus*

Sõltumatult veresuhkru sisaldust langetavast toimest on metformiinil soodne toime lipiidide ainevahetusele. Seda on demonstreeritud raviannuste kasutamisel keskmise kestusega või pikaajalistes kontrollitud kliinilistes uuringutes: metformiin alandab üldkolesterooli, LDL-kolesterooli ja triglütseriidide taset.

Prospektiivses randomiseeritud (UKPDS) uuringus leidis kinnitust efektiivse veresuhkru kontrolli pikaajaline kasu II tüüpi diabeedi korral. Metformiiniga ravitud ülekaaluliste patsientide (kui ainult dieet ei osutunud piisavaks) ravitulemuste analüüs näitas järgmist:

- diabeedi tüsistuste absoluutne risk vähenes oluliselt metformiini rühmas (29,8 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta) võrreldes ainult dieedi (43,3 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta) ( $p=0,0023$ ) ning sulfonüüluureaga kombineeritud ravi ja insuliini monoterapia rühmadega (40,1 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta) ( $p=0,0034$ )
- diabeediga seotud suremuse absoluutne risk vähenes oluliselt: metformiini kasutamisel 7,5 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta, ainult dieedi puhul 12,7 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta ( $p=0,017$ )
- üldise suremuse absoluutne risk vähenes oluliselt: metformiini kasutamisel 13,5 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta võrreldes ainult dieedi (20,6 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta) ( $p=0,011$ ) ning sulfonüüluureaga kombineeritud ravi ja insuliini monoterapia rühmadega (18,9 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta) ( $p=0,021$ )
- müokardiinfarkti absoluutne risk vähenes oluliselt: metformiini kasutamisel 11 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta, ainult dieedi puhul 18 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta ( $p=0,01$ ).

TECOS oli randomiseeritud uuring ravikavatsusliku populatsiooni 14 671 patsiendil, kellel oli diagnoositud KV haigus ja  $HbA_{1c}$  väärtus  $\geq 6,5$  kuni  $8,0\%$ . Patsiendid said sitagliptiini (7332) 100 mg ööpäevas (või 50 mg ööpäevas, kui ravieelne eGFR oli  $\geq 30$  ja  $< 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) või platseebo (7339), mis lisati  $HbA_{1c}$  ja KV riskitegurite regionaalsetele standarditele suunatud tavaravile. Sellesse uuringusse ei kaasatud patsiente, kelle eGFR oli  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Uuringupopulatsiooni kuulus 2004 patsienti vanuses  $\geq 75$  aastat ja 3324 neerukahjustusega patsienti (eGFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Kogu uuringu kestel oli keskmine  $HbA_{1c}$  väärtuste üldine hinnanguline erinevus (SD) sitagliptiini ja platseebo rühmade vahel 0,29% (0,01), 95% CI (-0,32; -0,27);  $p < 0,001$ .

Esmane kardiovaskulaarne tulemusnäitaja koondas kardiovaskulaarse surma, mittefataalse müokardiinfarkti, mittefataalse insuldi ja ebastabiilse stenokardia tõttu hospitaliseerimise esmajuhud. Teiseste kardiovaskulaarsete tulemusnäitajate hulka kuulusid kardiovaskulaarse surma, mittefataalse müokardiinfarkti või mittefataalse insuldi esmajuhud; esmase koondnäitaja üksikkomponentide esmajuhud; suremuse kõik põhjused; südame paispuudulikkuse tõttu haiglaravile sattumise juhud.

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

**Tabel 3: Kardiovaskulaarse koondtulemusnäitaja ja põhiliste sekundaarsete tulemusnäitajate määrad**

	Sitagliptiin 100 mg		Platseebo		Riskimäär (95% CI)	p-väärtus <sup>†</sup>
	N (%)	Esinemis-sagedus 100 patsiendiaasta kohta*	N (%)	Esinemis-sagedus 100 patsiendiaasta kohta*		
<b>Ravikavatsusliku populatsiooni analüüs</b>						
<b>Patsientide arv</b>	7332		7339		0,98 (0,89...1,08)	<0,001
<b>Esmane</b>	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2		

<b>koondtulemusnäitaja</b> (Kardiovaskulaarne surm, mittefataalne müokardiinfarkt, mittefataalne insult või hospitaliseerimine ebastabiilse stenokardia tõttu)						
<b>Teisene koondtulemusnäitaja</b> (Kardiovaskulaarne surm, mittefataalne müokardiinfarkt või mittefataalne insult)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89...1,10)	<0,001
<b>Sekundaarne tulemusnäitaja</b>						
Kardiovaskulaarne surm	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89...1,19)	0,711
Kõik müokardiinfarktid (fataalsed ja mittefataalsed)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81...1,11)	0,487
Kõik insuldid (fataalsed ja mittefataalsed)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79...1,19)	0,760
Hospitaliseerimine ebastabiilse stenokardia tõttu	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70...1,16)	0,419
Surm mistahes põhjusel	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90...1,14)	0,875
Hospitaliseerimine südamepuudulikkuse tõttu <sup>‡</sup>	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83...1,20)	0,983

\* Esinemissagedus 100 patsient-aasta kohta arvestati järgnevalt:  $100 \times$  (patsientide koguarv, kellel esines sobival ekspositsiooniperioodil  $\geq 1$  kõrvaltoime juhtum, jälgimisperioodi patsient-aastate koguarvu kohta).

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

‡ Südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimiste analüüs kohandati vastavalt ravieelsele südamepuudulikkuse anamneesile.

## Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Ristforiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta II tüüpi diabeedi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Ristfor

Tervete isikutega läbiviidud bioekvivalentsuse uuring näitas, et Ristfor (sitagliptiin/metformiinvesinikkloriid) kombineeritud tabletid on bioekvivalentsed samaaegselt manustatud sitagliptiininfosfaadi ja metformiinvesinikkloriidi eraldi tablettidega.

Järgnevalt on toodud Ristforis sisalduvate üksikute toimeainete farmakokineetilised omadused.

### Sitagliptiin

#### *Imendumine*

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

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

### *Jaotumine*

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

### *Biotransformatsioon*

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

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

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

### *Eritumine*

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

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

### *Patsientide erirühmad*

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

### *Neerukahjustus*

Viidi läbi ühekordse annusega avatud uuring, et hinnata sitagliptiini vähendatud annuse (50 mg) farmakokineetikat erineva raskusega kroonilise neerukahjustuse korral võrreldes tervete kontrollisikutega. Uuringus osalesid kerge, mõõduka ja raske neerukahjustusega patsiendid ning hemodialüüsi saavad lõppstaadiumis neeruhaigusega patsiendid. Lisaks hinnati populatsiooni farmakokineetika analüüsi abil neerukahjustuse mõju sitagliptiini farmakokineetikale 2. tüüpi diabeediga ning kerge, mõõduka või raske neerukahjustusega (sh lõppstaadiumis neeruhaigus) patsientidel.

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

Mõõduka neerukahjustusega (GFR ≥ 30 kuni < 45 ml/min) patsientidel suurenes sitagliptiini plasma AUC ligikaudu 2 korda ja raske neerukahjustusega (GFR < 30 ml/min), sh hemodialüüsi vajava lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel ligikaudu 4 korda. Sitagliptiin oli mõõdukalt eemaldatav



hemodialüüsi teel (13,5% 3...4-tunnise hemodialüüsi käigus, mida alustati 4 tundi pärast ravimi manustamist).

#### *Maksakahjustus*

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

#### *Eakad*

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

#### *Lapsed*

Lastel ei ole sitagliptiini kasutamist uuritud.

#### *Muud patsientide erirühmad*

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

#### Metformiin

##### *Imendumine*

Metformiini suukaudse annuse manustamise järgselt saabub  $T_{max}$  2,5 t jooksul. Tervetel isikutel on metformiini 500 mg tableti absoluutne biosaadavus ligikaudu 50...60%. Pärast suukaudse annuse manustamist oli imendumata ravimi osakaal roojas 20...30%.

Suukaudsel manustamisel on metformiini imendumine küllastuv ja mittetäielik. Arvatakse, et metformiini imendumise farmakokineetika on mittelineaarne. Metformiini tavaliste annuste ja manustamisskeemide kasutamisel saabub püsikontsentratsioon plasmas 24...48 tunni jooksul ning jääb üldjuhul alla 1  $\mu\text{g/ml}$ . Kontrollitud kliinilistes uuringutes ei ületanud metformiini maksimaalne kontsentratsioon plasmas ( $C_{max}$ ) 5  $\mu\text{g/ml}$ , isegi maksimaalsete annuste puhul.

Toit vähendab ja vähesel määral ka aeglustab metformiini imendumist. Pärast 850 mg annuse manustamist täheldati maksimaalse plasmakontsentratsiooni 40% langust, AUC 25% vähenemist ja maksimaalse plasmakontsentratsiooni saabumise aja pikenedamist 35 min võrra. Muutuste kliiniline tähtsus on teadmata.

##### *Jaotumine*

Metformiin seondub plasmavalkudega ebaolulisel määral. Ravim tungib erütrotsüütidesse. Maksimaalne kontsentratsioon veres on madalam kui plasmas ning saabub ligikaudu ühel ja samal ajal. Erütrotsüüdid on suure tõenäosusega sekundaarne jaotusruum. Keskmine jaotusruumala on 63...276 l.

##### *Biotransformatsioon*

Metformiin eritub muutumatul kujul uriiniga. Inimestel ei ole metaboliite leitud.

##### *Eritumine*

Metformiini renaalne kliirens on  $> 400 \text{ ml/min}$ , mis näitab, et metformiin eritub glomerulaarfiltratsiooni ja tubulaarsekretsiooni teel. Suukaudse annuse manustamisel on terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg ligikaudu 6,5 t. Neerufunktsiooni häire korral väheneb renaalne kliirens võrdeliselt kreatiniini kliirensiga ning pikeneb eliminatsiooni poolväärtusaeg, põhjustades metformiinisalduse suurenemist plasmas.

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Ristforiga ei ole loomkatseid teostatud.

16-nädalastes uuringutes, kus koeri raviti ainult metformiini või metformiini ja sitagliptiini kombinatsiooniga, ei täheldatud ravimite kombinatsiooniga seotud täiendavat toksilisust. Nendes uuringutes oli ebasoodsa toimet annus selline, mille puhul saavutatud sitagliptiini ekspositsioon oli ligikaudu 6 korda suurem ning metformiini ekspositsioon ligikaudu 2,5 korda suurem inimesel saavutatavast ekspositsioonist.

Järgnevad andmed on saadud sitagliptiini või metformiiniga eraldi läbiviidud uuringutest.

#### Sitagliptiin

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

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

Raviga seotud toimet viljakusele ei täheldatud isastel ja emastel rottidel, kes said sitagliptiini enne paaritumist ja paaritumise ajal.

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

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

#### Metformiin

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja reproduktsioonitoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti sisu

mikrokristalne tselluloos (E460)  
povidoon K29/32 (E1201)  
naatriumlaaurüülsulfaat  
naatriumstearüülfumaraat

#### Tableti kate

polüvinüülalkohol  
makrogool 3350  
talk (E553b)  
titaandioksiid (E171)  
punane raudoksiid (E172)  
must raudoksiid (E172)

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

2 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Läbipaistmatud blisterpakendid (PVC/PE/PVDC ja alumiinium).  
Pakendis on 14, 28, 56, 60, 112, 168, 180, 196 õhukese polümeerikattega tabletti, multipakend sisaldab 196 õhukese polümeerikattega tabletti (kaks 98-tabletist pakki) ja 168 õhukese polümeerikattega tabletti (kaks 84-tabletist pakki). 50 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti üheannuselistes perforatsiooniga blisterpakendites.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/10/620/001  
EU/1/10/620/002

EU/1/10/620/003  
EU/1/10/620/004  
EU/1/10/620/005  
EU/1/10/620/006  
EU/1/10/620/007  
EU/1/10/620/008  
EU/1/10/620/017  
EU/1/10/620/019  
EU/1/10/620/020

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15/03/2010  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 16/12/2014

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ristfor 50 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab sitagliptiinifosfaatmonohüdraati koguses, mis vastab 50 mg sitagliptiinile ja 1000 mg metformiinvesinikkloriidi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Kapslikujuline, punane õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrukk „577”.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

II tüüpi diabeediga täiskasvanud patsientidele:

Ristfor on näidustatud lisaks dieedile ja füüsilisele koormusele parema glükeemilise kontrolli saavutamiseks patsientidel, kellel ei ole metformiini monoteraapia maksimaalse talutava annusega saavutatud veresuhkrusisalduse piisavat vähenemist või kes saavad juba ravi sitagliptiini ja metformiini kombinatsiooniga.

Ristfor on näidustatud kombinatsioonis sulfonüüluureaga (st kombineeritud kolmikravi) lisaks dieedile ja füüsilisele koormusele, kui maksimaalses talutavas annuses metformiini ja sulfonüüluureaga ei ole saavutatud veresuhkrusisalduse piisavat vähenemist.

Ristfor on näidustatud kolmikravina kombinatsioonis peroksisomaalse proliferator-aktiveeritud retseptor gamma (PPAR $\gamma$ ) agonistiga (st tiasolidiindiooniga) lisaks dieedile ja füüsilisele koormusele, kui maksimaalses talutavas annuses metformiini ja PPAR $\gamma$  agonistiga ei ole saavutatud veresuhkrusisalduse piisavat vähenemist.

Ristfor on näidustatud ka täiendava ravimina lisaks insuliinile (st kombineeritud kolmikravi) koos dieedi ja füüsilise koormusega parema glükeemilise kontrolli saavutamiseks patsientidel, kellel ainult stabiilses annuses insuliini ja metformiiniga ei ole saavutatud veresuhkrusisalduse piisavat vähenemist.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Annustamine

Ristfori annus tuleb määrata individuaalselt vastavalt kasutatavale raviskeemile, efektiivsusele ja talutavusele, mitte ületades sitagliptiini maksimaalset soovitatavat ööpäevast annust 100 mg.

***Normaalse neerufunktsiooniga täiskasvanud patsiendid (GFR  $\geq$  90 ml/min)***

Patsiendid, kellel ei ole metformiini monoterapia maksimaalse talutava annusega saavutatud veresuhkrusisalduse piisavat vähenemist

Patsientidel, kellel ei ole metformiini monoterapiaga saavutatud veresuhkrusisalduse piisavat vähenemist, peab tavaline algannus sisaldama 50 mg sitagliptiini kaks korda päevas (ööpäevane koguannus 100 mg) pluss juba kasutatavat metformiini annust.

Patsiendid, kes viiakse Ristforile üle sitagliptiini ja metformiini koosmanustamiselt eraldi preparaatidena

Patsientidel, kes viiakse Ristforile üle sitagliptiini ja metformiini koosmanustamiselt eraldi preparaatidena, peab Ristfor-ravi alustama juba kasutatava sitagliptiini ja metformiini annusega.

Patsiendid, kellel ei ole kombineeritud kaksikraviga, mis sisaldab maksimaalses talutavas annuses metformiini ja sulfonüüluureat, saavutatud veresuhkrusisalduse piisavat vähenemist

Annus peab sisaldama sitagliptiini annuses 50 mg kaks korda päevas (ööpäevane koguannus 100 mg) ja metformiini annuses, mis on sarnane juba kasutatava annusega. Kui Ristfori kasutatakse kombinatsioonis sulfonüüluureaga, võib vajalik olla sulfonüüluurea väiksema annuse kasutamine, vähendamaks hüoglükeemia riski (vt lõik 4.4).

Patsiendid, kellel ei ole kombineeritud kaksikraviga, mis sisaldab maksimaalses talutavas annuses metformiini ja PPAR $\gamma$  agonisti, saavutatud veresuhkrusisalduse piisavat vähenemist

Annus peab sisaldama sitagliptiini annuses 50 mg kaks korda päevas (ööpäevane koguannus 100 mg) ja metformiini annuses, mis on sarnane juba kasutatava annusega.

Patsiendid, kellel ei ole kombineeritud kaksikraviga, mis sisaldab insuliini ja maksimaalses talutavas annuses metformiini, saavutatud veresuhkrusisalduse piisavat vähenemist

Annus peab sisaldama sitagliptiini annuses 50 mg kaks korda päevas (ööpäevane koguannus 100 mg) ja metformiini annuses, mis on sarnane juba kasutatava annusega. Kui Ristfori kasutatakse kombinatsioonis insuliiniga, võib vajalik olla insuliini väiksema annuse kasutamine, vähendamaks hüoglükeemia riski (vt lõik 4.4).

Metformiini erinevate annuste kasutamiseks on Ristfor saadaval tugevustena, mis sisaldavad 50 mg sitagliptiini ja 850 mg või 1000 mg metformiinvesinikkloriidi.

Kõik patsiendid peavad jätkama soovitatud dieeti, kus süsivesikute tarbimine on ühtlaselt päeva peale jaotatud.

#### Patsientide erirühmad

##### *Neerukahjustus*

Mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse korrigeerimine vajalik (glomerulaarfiltratsiooni kiirus [GFR]  $\geq$  60 ml/min).

Enne ravi alustamist metformiini sisaldavate ravimitega tuleb määrata glomerulaarfiltratsiooni kiirus (GFR) ja edaspidi vähemalt üks kord aastas. Patsientidel, kellel esineb suurenenud risk neerukahjustuse progresseerumiseks, samuti eakatel, tuleb neerufunktsiooni hinnata sagedamini, nt iga 3...6 kuu järel.

Metformiini maksimaalne ööpäevane annus tuleb eelistatult jagada 2...3 annuseks. Patsientidel, kelle GFR on alla 60 ml/min, tuleb enne ravi alustamist metformiiniga üle vaadata riskitegurid, mis võivad suurendada laktatsidoosi riski (vt lõik 4.4).

Kui puudub Ristfori sobiv tugevus, tuleb fikseeritud annuse kombinatsioonravimi asemel kasutada eraldi toimeaineid.

<u>GFR ml/ml</u>	<u>Metformiin</u>	<u>Sitagliptiin</u>
60...89	Maksimaalne ööpäevane annus on 3000 mg. Halveneva neerufunktsiooni korral võib kaaluda annuse vähendamist.	Maksimaalne ööpäevane annus on 100 mg.
45...59	Maksimaalne ööpäevane annus on 2000 mg. Algannus on kõige rohkem pool maksimaalsest annusest.	Maksimaalne ööpäevane annus on 100 mg.
30...44	Maksimaalne ööpäevane annus on 1000 mg. Algannus on kõige rohkem pool maksimaalsest annusest.	Maksimaalne ööpäevane annus on 50 mg.
< 30	Metformiin on vastunäidustatud.	Maksimaalne ööpäevane annus on 25 mg.

#### *Maksakahjustus*

Ristfori ei tohi kasutada maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 5.2).

#### *Eakad patsiendid*

Kuna metformiin ja sitagliptiin erituvad neerude kaudu, peab vanematel patsientidel Ristfori kasutama ettevaatusega. Vajalik on neerufunktsiooni jälgimine, mis aitab ennetada metformiiniga seotud laktatsidoosi teket, eriti eakatel (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

#### *Lapsed*

Ristfori ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel sünnist kuni 18. eluaastani ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

#### Manustamisviis

Ristfori manustatakse kaks korda päevas koos toiduga, et vähendada metformiiniga seotud seedetrakti kõrvaltoimete esinemist.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ristfor on vastunäidustatud järgmiste seisundite korral:

- ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes (vt lõigud 4.4 ja 4.8);
- igat tüüpi äge metaboolne atsidoos (nt laktatsidoos, diabeetiline ketoatsidoos);
- diabeetiline prekooma;
- raske neerupuudulikkus (GFR < 30 ml/min) (vt lõik 4.4);
- ägedad haigusseisundid, mis võivad mõjutada neerufunktsiooni, näiteks:
  - dehüdratsioon,
  - raske infektsioon,
  - šokk,
  - joodi sisaldavate kontrastainete intravaskulaarne manustamine (vt lõik 4.4);
- äge või krooniline haigus, mis võib põhjustada kudede hüpoksiat, näiteks:
  - südame- või hingamispuudulikkus,
  - hiljuti põetud müokardiinfarkt,
  - šokk;
- maksakahjustus;
- äge alkoholimürgistus, alkoholism;
- imetamine.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### Üldine

Ristfori ei tohi kasutada I tüüpi diabeediga patsientidel ja ei tohi kasutada diabeetilise ketoatsidoosi raviks.

### Äge pankreatiit

DPP-4 inhibiitorite kasutamist on seostatud ägeda pankreatiidi tekkeriskiga. Patsiente tuleb teavitada ägedale pankreatiidile iseloomulikust sümptomist, milleks on püsiv tugev kõhuvalu. Pankreatiidi taandumist on täheldatud pärast sitagliptiini ärajätmist (toetava ravi toimel või ilma), kuid väga harvadel juhtudel on kirjeldatud nekrotiseeriva või hemorraagilise pankreatiidi ja/või surma teket. Pankreatiidi kahtluse korral tuleb lõpetada Ristfori ja teiste seda potentsiaalselt põhjustada võivate ravimpreparaatide kasutamine; ägeda pankreatiidi kinnitatud diagnoosi korral ei tohi Ristfori kasutamist jätkata. Pankreatiiti põdenud patsientide korral tuleb olla ettevaatlik.

### Laktatsidoos

Laktatsidoos on väga harv, kuid tõsine ainevahetuslik tüsistus, mis võib kõige sagedamini ilmneda neerufunktsiooni ägeda halvenemise, kardiorespiratoorse haiguse või sepsise korral. Neerufunktsiooni ägedal halvenemisel metformiini kuhjub ja suureneb laktatsidoosi tekkerisk.

Dehüdratsiooni korral (raske kõhulahtisus või oksendamine, palavik või vähenenud vedeliku tarbimine) tuleb metformiini kasutamine ajutiselt katkestada ja soovitatav on pidada nõu arstiga.

Metformiini ravi saavatel patsientidel tuleb ravi neerufunktsiooni tugevalt mõjutavate ravimitega (nt antihüpertensiivsed ravimid, diureetikumid ja MSPVA-d) alustada ettevaatusega. Teisteks riskiteguriteks, mis võivad põhjustada laktatsidoosi teket, on liigne alkoholi tarbimine, maksapuudulikkus, ebapiisavalt kontrollitud diabeet, ketoos, pikaajaline paastumine ja mis tahes hüpooksiaga seotud haigusseisundid, samuti teiste laktatsidoosi tekitada võivate ravimite samaaegne kasutamine (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Patsiente/hooldajaid tuleb teavitada laktatsidoosi tekkeriskist. Laktatsidoosi iseloomustab atsidootiline düspnoe, kõhuvalu, lihaskrambid, asteenia ja hüpotermia, millele järgneb kooma. Nende sümptomite tekkekahtluse korral peab patsient ravi katkestama ja pöörduma viivitamatult arsti poole. Diagnostilise tähendusega laboratoorseteks tulemusteks on vere pH vähenemine (< 7,35), plasma laktaadisalduse suurenemine (> 5 mmol/l), suurenenud anioonivaegus ja laktaadi/püruvaadi suhe.

### Neerufunktsioon

Enne ravi alustamist ja regulaarselt ravi ajal tuleb määrata glomerulaarfiltratsiooni kiirus (GFR), vt lõik 4.2. Ristfor on vastunäidustatud patsientidele, kelle GFR on alla 30 ml/min ning ravi tuleb ajutiselt katkestada neerufunktsiooni mõjutavate seisundite tekkimisel, vt lõik 4.3.

### Hüpo-glükeemia

Patsientidel, kes saavad Ristfori kombinatsioonis sulfonüüluurea või insuliiniga, võib olla oht hüpo-glükeemia tekkeks. Seetõttu võib vajalikuks osutuda sulfonüüluurea või insuliini annuse vähendamine.

### Ülitundlikkusreaktsioonid

Sitagliptiiniga ravitud patsientidel on ravimi turuletulekujärgselt kirjeldatud tõsiseid ülitundlikkusreaktsioone. Nendeks on anafülaksia, angioödem ja eksfoliatiivsed nahakahjustused, sh Stevensi-Johnsoni sündroom. Need reaktsioonid ilmnesid esimese kolme kuu jooksul pärast sitagliptiinravi alustamist, mõningatel juhtudel esimese annuse manustamise järgselt. Kui kahtlustatakse ülitundlikkusreaktsiooni, tuleb ravi Ristforiga lõpetada, hinnata muid võimalikke ülitundlikkusreaktsiooni põhjuseid ja alustada muud sobivat diabeediravi (vt lõik 4.8).

### Bulloosne pemfigoid

Turuletulekujärgselt on teatatud bulloosest pemfigoidist patsientidel, kes võtsid DPP-4 inhibiitoreid, sh sitagliptiini. Kui kahtlustatakse bullooset pemfigoidi, tuleb ravi Ristforiga lõpetada.

### Kirurgia

Ravi Ristforiga peab katkestama, kui operatsiooniks kasutatakse üld-, spinaal- või epiduraalanesteesiat. Ravi võib uuesti alustada mitte varem kui 48 tundi pärast operatsiooni või toidu



suukaudse manustamisega taasalustamist ning eeldusel, et neerufunktsiooni on uuesti hinnatud ja see on stabiilne.

#### Jodeeritud kontrastaine manustamine

Jodeeritud kontrastaine intravaskulaarne manustamine võib viia kontrastaine poolt indutseeritud nefropaatia tekkeni, mille tulemusel metformiini kuhjub ja seega suureneb laktatsidoosi risk. Selliste uuringute puhul tuleb metformiini kasutamine ajutiselt katkestada protseduuri ajaks või enne seda ja mitte uuesti alustada enne, kui uuringust on möödunud vähemalt 48 tundi ning neerufunktsiooni on uuesti hinnatud ja see on stabiilne, vt lõigud 4.3 ja 4.5.

#### Eelnevalt ravile allunud II tüüpi diabeediga patsientide kliinilise seisundi muutus

Eelnevalt hästi Ristfor-ravile allunud II tüüpi diabeediga patsienti, kellel tekivad laboratoorsed kõrvalekalded või kliiniliselt väljendunud haigus (eriti ebamäärane ja halvasti piiritletud haigus), tuleb kohe uurida ketoatsidoosi või laktatsidoosi tunnuste suhtes. See peab hõlmama seerumi elektrolüütide ja ketokehade, vere glükoosisisalduse ning vajadusel vere pH, laktaadi-, püruvaadi- ja metformiinisalduse määramist. Kui tekib atsidoosi ükskõik kumb vorm, tuleb ravi otsekohe lõpetada ning alustada muud sobivat ravi.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Sitagliptiini (50 mg kaks korda päevas) ja metformiini (1000 mg kaks korda päevas) korduvate annuste koosmanustamisel ei muutunud oluliselt sitagliptiini ega metformiini farmakokineetika II tüüpi diabeediga patsientidel.

Ristforiga ei ole farmakokineetilisi ravimite koostoimeuuringuid läbi viidud; samas on sellised uuringud läbi viidud toimeainetega sitagliptiin ja metformiin.

#### Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav

##### Alkohol

Alkoholimürgistus on seotud laktatsidoosi suurenenud riskiga, eriti paastumise, alatoitumise või maksakahjustuse korral.

##### Jodeeritud kontrastained

Röntgenuuringute puhul tuleb Ristfori kasutamine ajutiselt katkestada protseduuri ajaks või enne seda ja mitte uuesti alustada enne, kui uuringust on möödunud vähemalt 48 tundi ning neerufunktsiooni on uuesti hinnatud ja see on stabiilne, vt lõigud 4.3 ja 4.4.

#### Kombinatsioonid, mis nõuavad ettevaatust

Mõned ravimid võivad avaldada neerufunktsioonile mittesoovitavat toimet ning seega suurendada laktatsidoosi riski, nt MSPVA-d, sh selektiivsed tsüklooksügenaas (COX) II inhibiitorid, AKE inhibiitorid, angiotensiin II retseptori antagonistid ja diureetikumid, eriti lingudiureetikumid. Kasutades neid ravimeid kombinatsioonis metformiiniga, on vajalik hoolikas neerufunktsiooni jälgimine.

Samaaegne kasutamine ravimitega, mis häirivad metformiini renaalses eritumises osalevaid ühiseid tubulaartransportsüsteeme (nt orgaanilise katioontransporter 2 [OCT2] / hulgiravimi- ja toksiinide väljavoolu [*multidrug and toxin extrusion*, MATE] inhibiitorid, nagu ranolasiin, vandetaniib, dolutegraviir ja tsimetidiin), võib suurendada süsteemset ekspositsiooni metformiinile ja võib suurendada laktatsidoosi riski. Samaaegsel kasutamisel tuleb arvesse võtta kasu ja riske. Selliste ravimpreparaatide koosmanustamisel tuleb kaaluda glükeemilise kontrolli hoolikat jälgimist, annuste kohandamist soovitatavates piirides ning diabeediravi muutmist.

Glükokortikosteroidid (nii süsteemsed kui lokaalsed), beeta-2-adrenomimeetikumid ja diureetikumid omavad nn sisemist hüperglükeemilist aktiivsust. Patsienti tuleb sellest teavitada, samuti tuleb sagedamini kontrollida veresuhkru taset, eriti nende preparaatidega ravi alustades. Vajadusel tuleb ravi ajal teise ravimpreparaadiga ja pärast selle äräjätmist korrigeerida diabeediravimi annust.

AKE inhibiitorite toimed võivad langeda veresuhkru tase. Vajadusel tuleb ravi ajal teise ravimpreparaadiga ja pärast selle ärajätmist korrigeerida diabeediravimi annust.

#### Teiste ravimite toime sitagliptiinile

Allpool kirjeldatud *in vitro* ja kliinilised andmed lubavad arvata, et teiste ravimite samaaegsel manustamisel on risk kliiniliselt oluliste koostoimete tekkeks väike.

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

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

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

#### Sitagliptiini toime teistele ravimitele

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

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

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Rasedus

Sitagliptiini kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele sitagliptiini suurte annuste kasutamisel (vt lõik 5.3).

Piiratud koguses andmed näitavad, et metformiini kasutamine rasedatel ei ole seotud kaasasündinud väärarengute suurenenud riskiga. Loomkatsed metformiiniga ei näita kahjulikku toimet rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele või postnataalsele arengule (vt ka lõik 5.3).

Ristfori ei tohi raseduse ajal kasutada. Kui patsient soovib rasestuda või rasestub, tuleb ravi lõpetada ning patsient üle viia insuliinravile niipea kui võimalik.

### Imetamine

Selle ravimi koostisse kuuluvate kombineeritud toimeainetega ei ole lakteerivatel loomadel uuringuid teostatud. Toimeainetega eraldi läbiviidud uuringutes eritusid nii sitagliptiin kui metformiin lakteerivate rottide piima. Metformiin eritub väikestes kogustes inimese rinnapiima. Ei ole teada, kas sitagliptiin eritub inimese rinnapiima. Seetõttu ei tohi Ristfori imetamise ajal kasutada (vt lõik 4.3).

### Fertiilsus

Loomkatsete andmed ei viita, et ravi sitagliptiiniga avaldab toimet meeste ja naiste fertiilsusele. Andmed inimestel puuduvad.

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

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

Lisaks tuleb patsiente hoiatada hüpoglükeemia tekkeriski eest, kui Ristfori kasutatakse kombinatsioonis sulfonüüluurea või insuliiniga.

## **4.8 Kõrvaltoimed**

### Ohutusandmete kokkuvõte

Ristfori tablettidega ei ole kliinilisi raviuuringuid läbi viidud, kuid samas on demonstreeritud Ristfori bioekvivalentsust samaaegselt manustatud sitagliptiini ja metformiiniga (vt lõik 5.2). Teatatud on tõsistest kõrvaltoimetest, sh kõhunäärmepõletikust ja ülitundlikkusreaktsioonidest. Hüpoglükeemiast on teatatud kombinatsioonis sulfonüüluureaga (13,8%) ja insuliiniga (10,9%).

### Sitagliptiin ja metformiin

#### *Kõrvaltoimete loetelu tabelina*

Kõrvaltoimed on toodud allpool MedDRA eelistatud termineid kasutades organsüsteemi klassi ja absoluutse esinemissageduse järgi (tabel 1). Esinemissagedused on defineeritud järgmiselt: väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ); väga harv ( $< 1/10\ 000$ ) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

**Tabel 1: Ainult sitagliptiini ja metformiini kombinatsiooniga platseebokontrollitud kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt täheldatud kõrvaltoimete esinemissagedus**

<b>Kõrvaltoime</b>	<b>Kõrvaltoime esinemissagedus</b>
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>	
trombotsütopeenia	Harv
<b>Immuunsüsteemi häired</b>	
ülitundlikkusreaktsioonid, sh anafülaktilised reaktsioonid <sup>*,†</sup>	Esinemissagedus teadmata
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>	
hüpoglükeemia <sup>†</sup>	Sage
<b>Närvisüsteemi häired</b>	
somnolentsus	Aeg-ajalt
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>	
interstitsiaalne kopsuhaigus <sup>*</sup>	Esinemissagedus teadmata

<b>Kõrvaltoime</b>	<b>Kõrvaltoime esinemissagedus</b>
<b>Seedetrakti häired</b>	
kõhulahtisus	Aeg-ajalt
iiveldus	Sage
kõhupuhitus	Sage
kõhukinnisus	Aeg-ajalt
ülakõhuvalu	Aeg-ajalt
oksendamine	Sage
äge pankreatiit <sup>*,†,‡</sup>	Esinemissagedus teadmata
surmaga lõppev ja mitte surmaga lõppev hemorraagiline ja nekrootiline pankreatiit <sup>*,†</sup>	Esinemissagedus teadmata
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	
kihelus <sup>*</sup>	Aeg-ajalt
angiödeem <sup>*,†</sup>	Esinemissagedus teadmata
lööve <sup>*,†</sup>	Esinemissagedus teadmata
urtikaaria <sup>*,†</sup>	Esinemissagedus teadmata
kutaanne vaskuliit <sup>*,†</sup>	Esinemissagedus teadmata
eksfoliatiivsed nahareaktsioonid, sh Stevensi-Johnsoni sündroom <sup>*,†</sup>	Esinemissagedus teadmata
põieendpempfigoid <sup>*</sup>	Esinemissagedus teadmata
<b>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</b>	
artralgia <sup>*</sup>	Esinemissagedus teadmata
müalgia <sup>*</sup>	Esinemissagedus teadmata
valu jäsemes <sup>*</sup>	Esinemissagedus teadmata
seljavalu <sup>*</sup>	Esinemissagedus teadmata
artropaatia <sup>*</sup>	Esinemissagedus teadmata
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>	
neerufunktsiooni häire <sup>*</sup>	Esinemissagedus teadmata
äge neerupuudulikkus <sup>*</sup>	Esinemissagedus teadmata

\* Kõrvaltoimeid täheldati turuletulekujärgse jälgimise käigus.

† Vt lõik 4.4.

‡ Vt allpool Kardiovaskulaarse ohutuse uuring TECOS.

#### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Mõningaid kõrvaltoimeid täheldati sagedamini uuringutes, kus sitagliptiini ja metformiini kasutati kombinatsioonis teiste diabeediravimitega kui uuringutes, kus kasutati ainult sitagliptiini ja metformiini kombinatsiooni. Nendeks kõrvaltoimeteks olid hüpoglükeemia (esinemissagedus väga sage koos sulfonüüluurea või insuliiniga), kõhukinnisus (sage koos sulfonüüluureaga), perifeerne ödeem (sage koos pioglitazoniga) ning peavalu ja suukuivus (aeg-ajalt koos insuliiniga).

#### *Sitagliptiin*

Monoterapia uuringutes, kus 100 mg sitagliptiini üks kord päevas võrreldi platseeboga, on kõrvaltoimetenähtused kirjeldatud peavalu, hüpoglükeemiat, kõhukinnisust ja pearinglust.

Nende patsientide seas (vähemalt 5%) olid kõrvaltoimeteks ülemiste hingamisteede infektsioon ja nasofarüngiit, kirjeldatud sõltumata põhjuslikust seosest ravimiga. Täiendavad kõrvaltoimed, mida kirjeldati aeg-ajalt, (esinemissagedus oli > 0,5% suurem sitagliptiini kasutajate seas kui kontrollgrupis), olid osteoartriit ja valu jäsemetes.

#### *Metformiin*

Metformiini kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgse kasutamise käigus teatati väga sageli seedetrakti sümptomitest. Seedetrakti sümptomid, nagu iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu ja isutus, tekivad kõige sagedamini ravi alguses ning taanduvad enamikul juhtudel spontaanselt. Lisaks

on metformiiniga seotud kõrvaltoimed metallimaitse suus (sage), laktatsidoos, maksafunktsiooni häired, hepatiit, urtikaaria, erüteem ja sügelus (väga harv). Pikaajalist metformiinravi on seostatud B<sub>12</sub>-vitamiini vähenenud imendumisega, mis võib väga harva põhjustada kliiniliselt olulist B<sub>12</sub>-vitamiini vaegust (näiteks megaloblastiline aneemia). Esinemissageduse kategooriad põhinevad metformiini Euroopa Liidus kehtival ravimi omaduste kokkuvõttel.

#### *Kardiovaskulaarse ohutuse uuring TECOS*

Sitagliptiini kardiovaskulaarse ohutuse hindamise uuring (TECOS, *Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin*) hõlmas 7332 patsienti, kes said raviks sitagliptiini 100 mg ööpäevas (või 50 mg ööpäevas, kui ravieelne eGFR oli  $\geq 30$  ja  $< 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ja 7339 platseeboravi patsienti ravikavatsuslikust populatsioonist. Mõlemal juhul lisati see ravi HbA<sub>1c</sub> ja KV riskitegurite regionaalsetele standarditele suunatud tavaravile. Tõsiste kõrvaltoimete üldine esinemus oli sitagliptiiniga ravitud patsientidel sarnane platseebot saanutega.

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

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Tervete isikutega läbiviidud kontrollitud kliinilistes uuringutes manustati kuni 800 mg sitagliptiini üksikannuseid. Ühes uuringus täheldati sitagliptiini 800 mg annuse kasutamisel QTc minimaalset pikendamist, mida ei loeta kliiniliselt oluliseks. Üle 800 mg annuste manustamise kogemus kliinilistes uuringutes puudub. Korduvate annuste manustamise I faasi uuringutes ei täheldatud annusega seotud kliinilisi kõrvaltoimeid sitagliptiini manustamisel annuses kuni 600 mg päevas kuni 10 päeva jooksul ja annuses 400 mg päevas kuni 28 päeva jooksul.

Metformiini suur üleannustamine (või kui esineb kaasuv laktatsidoosi risk) võib viia laktatsidoosi tekkeni, mis on erakorraline seisund ja vajab haiglaravi. Kõige efektiivsem meetod laktaadi ja metformiini eemaldamiseks on hemodialüüs.

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

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

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: diabeedi raviks kasutatavad ained, suukaudsete vere glükoosisisaldust vähendavate ainete kombinatsioonid, ATC-kood: A10BD07

Ristfor ühendab endas kaks diabeedivastast ravimit, millel on teineteist täiendavad toimemehhanismid, et parandada glükeemilist kontrolli II tüüpi diabeediga patsientidel. Nendeks on

dipeptidülpeptidaas-4 (DPP-4) inhibiitor sitagliptiinfosfaat ja biguaanide rühma kuuluv metformiinvesinikkloriid.

### Sitagliptiin

#### *Toimemehhanism*

Sitagliptiinfosfaat on suukaudselt aktiivne, tugevatoimeline ja väga selektiivne dipeptidülpeptidaas-4 (DPP-4) inhibiitor II tüüpi diabeedi raviks. DPP-4 inhibiitorid on ravimite rühm, mis suurendavad inkretiinhormoonide sisaldust. Inhibeerides ensüümi DPP-4, suureneb sitagliptiini toimele kahe teadaoleva aktiivse inkretiinhormooni, glükagoonitaolise peptiid-1 (GLP-1) ja glükoos-sõltuva insulino troopse polüpeptiidi (GIP) sisaldus. Inkretiinid on osa endogeensest süsteemist, mis osaleb glükoosi homöostaasi füsioloogilises regulatsioonis. Kui vere glükoosisisaldus on normaalne või kõrgenenud, suurendavad GLP-1 ja GIP insuliini sünteesi ja vabanemist pankrease beetarakkudest. Lisaks vähendab GLP-1 glükagooni sekretsiooni pankrease alfarakkudest, mis viib glükoosi vähenenud tootmiseni maksas. Kui vere glükoosisisaldus on madal, ei toimu insuliini vabanemise stimulatsiooni ja glükagooni sekretsiooni pärssimist. Sitagliptiin on tugev ja väga selektiivne ensüümi DPP-4 inhibiitor ning ei inhibeeri terapeutilistes kontsentratsioonides väga sarnaseid ensüüme DPP-8 ja DPP-9. Sitagliptiinil on erinev keemiline struktuur ja farmakoloogiline toime kui GLP-1 analoogidel, insuliinil, sulfonüüluurea derivaatidel või meglitiniididel, biguaanidel, peroksisomaalse proliferatsioon-aktiveeritud retseptor gamma (PPAR $\gamma$ ) agonistidel, alfa-glükosidaasi inhibiitoritel ja amüliini analoogidel.

Kahepäevases uuringus tervete isikutega suurenes ainult sitagliptiini toimele aktiivse GLP-1 kontsentratsioon, samal ajal kui ainult metformiini toimele suurenes sarnasel määral nii aktiivse kui ka kogu GLP-1 kontsentratsioon. Sitagliptiini ja metformiini koosmanustamisel oli aditiivne toime aktiivse GLP-1 kontsentratsioonile. Aktiivse GIP kontsentratsioon suurenes sitagliptiini, kuid mitte metformiini toimele.

#### *Kliiniline efektiivsus ja ohutus*

Üldiselt viis sitagliptiin parema glükeemilise kontrolli saavutamiseni, kui seda kasutati monoterapiiana või kombinatsioonravis.

Kliinilistes uuringutes viis sitagliptiini monoterapiia parema glükeemilise kontrolli saavutamiseni koos hemoglobiini A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) ning tühja kõhuga ja einejärgse glükoosisisalduse olulise vähenemisega. Tühja kõhuga plasma glükoosisisalduse (FPG) vähenemist täheldati 3 nädala möödudes, mis oli esimene FPG mõõtmise ajamoment. Sitagliptiinravi saanud patsientidel oli hüpoglükeemia esinemissagedus sarnane platseeboga. Sitagliptiinravi puhul ei suurenenud kehakaal algväärtusest. Täheldati beetarakkude funktsiooni surrogaatmarkerite (sh HOMA- $\beta$ , *Homeostasis Model Assessment- $\beta$* ), proinsuliini ja insuliini suhte ning beetarakkude standardeine tolerantsustestile reageerimise näitajate paranemist.

#### Sitagliptiini ja metformiini kombinatsiooni uuringud

24-nädalases platseebokontrollitud kliinilises uuringus, kus hinnati käimasolevale metformiinravile sitagliptiini (100 mg üks kord päevas) lisamise efektiivsust ja ohutust, viis sitagliptiin veresuhkru näitajate olulise paranemiseni võrreldes platseeboga. Kehakaalu muutus algväärtusest oli sarnane sitagliptiini ja platseeboga ravitud patsientidel. Selles uuringus oli hüpoglükeemia esinemissagedus sarnane sitagliptiini või platseeboga ravitud patsientidel.

24-nädalases platseebokontrollitud faktoriaalses esialgse ravi uuringus viis sitagliptiin 50 mg kaks korda päevas kombinatsioonis metformiiniga (500 mg või 1000 mg kaks korda päevas) veresuhkru näitajate olulise paranemiseni võrreldes kummagi monoterapiiaga. Kehakaalu vähenemine sitagliptiini ja metformiini kombinatsiooni puhul oli sarnane ainult metformiini või platseeboga kasutamisel täheldatuga; ainult sitagliptiini saanud patsientidel ei esinenud muutust algväärtusest. Hüpoglükeemia esinemissagedus oli sarnane kõikides ravirühmades.

#### Sitagliptiini uuring kombinatsioonis metformiini ja sulfonüüluureaga

Viidi läbi 24-nädalane platseebokontrollitud uuring, et hinnata sitagliptiini (100 mg üks kord päevas) efektiivsust ja ohutust, kui see lisati glimepiriidile (ainult glimepiriidile või glimepiriidi ja metformiini

kombinatsioonile). Sitagliptiini lisamine glimepiriidile ja metformiinile viis veresuhkru näitajate olulise paranemiseni. Sitagliptiiniga ravitud patsientidel tekkis kehakaalu mõõdukas suurenemine (+1,1 kg) võrreldes platseebot saanud patsientidega.

#### Sitagliptiini uuring kombinatsioonis metformiini ja PPAR $\gamma$ agonistiga

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

#### Sitagliptiini uuring kombinatsioonis metformiini ja insuliiniga

24-nädalases platseebokontrollitud uuringus hinnati insuliinile (stabiilses annuses vähemalt 10 nädalaks) lisatud sitagliptiini (100 mg üks kord päevas), koos metformiiniga või ilma (vähemalt 1500 mg), efektiivsust ja ohutust. Patsientidel, kes võtsid eelsegatud insuliini, oli keskmine päevane annus 70,9 ühikut päevas. Patsientidel, kes võtsid eelsegamata (keskmise toimeajaga või pikatoimelist) insuliini, oli keskmine päevane annus 44,3 ühikut päevas. Tabelis 2 on toodud andmed 73% patsientidelt, kes võtsid ka metformiini. Sitagliptiini lisamisel insuliinile saavutati veresuhkru näitajate oluline paranemine. Mõlemas grupis puudus kehakaalu märkimisväärne muutus algväärtusest.

**Tabel 2: HbA<sub>1c</sub> tulemused platseebokontrollitud sitagliptiini ja metformiini kombinatsioonravi uuringutes\***

Uuring	HbA <sub>1c</sub> keskmine algväärtus (%)	HbA <sub>1c</sub> keskmine muutus algväärtusest (%)	HbA <sub>1c</sub> platseebokorrigeeritud keskmine muutus (%) (95% CI)
Sitagliptiin 100 mg üks kord päevas, lisatuna käimasolevale metformiinravile <sup>  </sup> (N=453)	8,0	-0,7 <sup>†</sup>	-0,7 <sup>†,‡</sup> (-0,8, -0,5)
Sitagliptiin 100 mg üks kord päevas, lisatuna käimasolevale ravile glimepiriidi + metformiiniga <sup>  </sup> (N=115)	8,3	-0,6 <sup>†</sup>	-0,9 <sup>†,‡</sup> (-1,1, -0,7)
Sitagliptiin 100 mg üks kord päevas, lisatuna käimasolevale ravile pioglitasoni + metformiiniga <sup>  </sup> (N=152)	8,8	-1,2 <sup>†</sup>	-0,7 <sup>†,‡</sup> (-1,0, -0,5)
Sitagliptiin 100 mg üks kord päevas, lisatuna käimasolevale ravile insuliini + metformiiniga <sup>  </sup> (N=223)	8,7	-0,7 <sup>§</sup>	-0,5 <sup>§,‡</sup> (-0,7, -0,4)
Esmane ravi (kaks korda päevas) <sup>  </sup> : sitagliptiin 50 mg + metformiin 500 mg (N=183)	8,8	-1,4 <sup>†</sup>	-1,6 <sup>†,‡</sup> (-1,8, -1,3)

Uuring	HbA <sub>1c</sub> keskmine algväärtus (%)	HbA <sub>1c</sub> keskmine muutus algväärtusest (%)	HbA <sub>1c</sub> platseebokorrigeeritud keskmine muutus (%) (95% CI)
Esmane ravi (kaks korda päevas) <sup>  </sup> : sitagliptiin 50 mg + metformiin 1000 mg (N=178)	8,8	-1,9 <sup>†</sup>	-2,1 <sup>†,‡</sup> (-2,3, -1,8)

\* Kõik ravitud patsiendid (ravikavatsuse alusel [intention-to-treat] analüüs).

<sup>†</sup> Vähimruutude keskmised, kohandatuna varasema antihüperglükeemilise ravi ja algväärtuse järgi.

<sup>‡</sup> p<0,001 võrreldes platseebo või platseebo + kombinatsioonraviga.

<sup>||</sup> HbA<sub>1c</sub> (%) 24. nädalal.

<sup>†</sup> HbA<sub>1c</sub> (%) 26. nädalal.

<sup>§</sup> Vähimruutude keskmine, kohandatuna insuliini kasutamise järgi 1. visiidil (eelsegatud vs. eelsegamata [keskmise toimeajaga või pikatoimeline] insuliin) ja algväärtuse järgi.

52-nädalases uuringus, mis võrdles 100 mg sitagliptiini üks kord päevas või glipisiidi (sulfonüüluurea) efektiivsust ja ohutust, kui see lisati patsientide raviskeemi, kes ei olnud saavutanud piisavat glükeemilist kontrolli metformiini monoterapiaga, oli sitagliptiin sarnane glipisiidiga HbA<sub>1c</sub> taseme langetamisel (-0,7% keskmine muutus algväärtusest 52. nädalal, HbA<sub>1c</sub> algväärtus ligikaudu 7,5% mõlemas grupis). Keskmine glipisiidi annus, mida võrdlusgrupis kasutati, oli 10 mg päevas, ligikaudu 40% patsientidest vajasis kogu uuringu jooksul glipisiidi annuses ≤ 5 mg päevas. Kuid sitagliptiini grupis ei jätkanud raviga vähese efektiivsuse tõttu rohkem patsiente kui glipisiidi grupis. Sitagliptiinravi saanud patsientidel täheldati kehakaalu märkimisväärtset keskmist langust algväärtusest (-1,5 kg), samal ajal kui glipisiidi saanud patsientidel täheldati märkimisväärtset kehakaalu suurenemist (+1,1 kg). Selles uuringus paranes proinsuliini ja insuliini suhe (insuliini sünteesi ja vabanemise tõhususe näitaja) sitagliptiini toimele ja halvenes glipisiidravi puhul. Hüperglükeemia esinemissagedus oli sitagliptiini grupis (4,9%) oluliselt madalam kui glipisiidi grupis (32,0%).

24-nädalase 660 patsiendi osalusega platseebokontrollitud uuringu eesmärk oli hinnata insuliinlarginiile lisatud sitagliptiini (100 mg üks kord ööpäevas), mida kasutati koos metformiiniga (vähemalt 1500 mg) või ilma, insuliini säästvat toimet ja ohutust insuliinravi intensiivistamise ajal. Metformiini saanud patsientidel oli HbA<sub>1c</sub> algväärtus 8,70% ja insuliini algannus 37 RÜ/ööpäevas. Patsiente juhendati tiitrima insuliinlarginiini annust sõrmeotsa verest mõõdetud tühja kõhu glükoosiväärtuste põhjal. Metformiini saanud patsientide seas oli 24. nädalal ööpäevase insuliiniannuse tõus 19 RÜ/ööpäevas sitagliptiini rühmas ja 24 RÜ/ööpäevas platseeborühmas. HbA<sub>1c</sub> vähenemine oli sitagliptiini, metformiini ja insuliini saanud patsientidel -1,35% võrreldes -0,90%-ga platseebot, metformiini ja insuliini saanud patsientidel; erinevus -0,45% (95% CI: -0,62; -0,29). Hüperglükeemia esinemissagedus oli 24,9% sitagliptiini, metformiini ja insuliini saanud patsientidel ning 37,8% platseebot, metformiini ja insuliini saanud patsientidel. Erinevus oli tingitud peamiselt suuremast patsientide protsendist platseeborühmas, kellel esines kolm või enam hüperglükeemia episoodi (9,1 vs. 19,8%). Raske hüperglükeemia esinemissageduse osas erinevust ei olnud.

## Metformiin

### *Toimemehhanism*

Metformiin on antihüperglükeemilise toimega biguaanid, mis langetab nii basaalselt kui einejärgset vere glükoosisisaldust. Metformiin ei stimuleeri insuliini sekretsiooni ning seetõttu ei põhjusta ka hüperglükeemiat.

Metformiinil on kolm toimemehhanismi:

- vähendab glükoosi produktsiooni maksas glükoneogeneesi ja glükogenolüüsi pärssimise teel;
- suurendades mõõdukalt lihaskoe insuliinitundlikkust, parandab glükoosi perifeerset omastamist ja utiliseerimist;
- aeglustab glükoosi imendumist seedetraktist.



Metformiin stimuleerib intratsellulaarsed glükogeeni sünteesi, avaldades toimet glükogeensüntaasile. Metformiin suurendab spetsiifiliste membraani glükoositransporterite (GLUT-1 ja GLUT-4) transpordivõimet.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Sõltumatult veresuhkru sisaldust langetavast toimest on metformiinil soodne toime lipiidide ainevahetusele. Seda on demonstreeritud raviannuste kasutamisel keskmise kestusega või pikaajalistes kontrollitud kliinilistes uuringutes: metformiin alandab üldkolesterooli, LDL-kolesterooli ja triglütseriidide taset.

Prospektiivses randomiseeritud (UKPDS) uuringus leidis kinnitust efektiivse veresuhkru kontrolli pikaajaline kasu II tüüpi diabeedi korral. Metformiiniga ravitud ülekaaluliste patsientide (kui ainult dieet ei osutunud piisavaks) ravitulemuste analüüs näitas järgmist:

- diabeedi tüsistuste absoluutne risk vähenes oluliselt metformiini rühmas (29,8 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta) võrreldes ainult dieedi (43,3 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta) ( $p=0,0023$ ) ning sulfonüüluureaga kombineeritud ravi ja insuliini monoterapia rühmadega (40,1 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta) ( $p=0,0034$ )
- diabeediga seotud suremuse absoluutne risk vähenes oluliselt: metformiini kasutamisel 7,5 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta, ainult dieedi puhul 12,7 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta ( $p=0,017$ )
- üldise suremuse absoluutne risk vähenes oluliselt: metformiini kasutamisel 13,5 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta võrreldes ainult dieedi (20,6 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta) ( $p=0,011$ ) ning sulfonüüluureaga kombineeritud ravi ja insuliini monoterapia rühmadega (18,9 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta) ( $p=0,021$ )
- müokardiinfarkti absoluutne risk vähenes oluliselt: metformiini kasutamisel 11 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta, ainult dieedi puhul 18 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta ( $p=0,01$ ).

TECOS oli randomiseeritud uuring ravikavatsusliku populatsiooni 14 671 patsiendil, kellel oli diagnoositud KV haigus ja  $HbA_{1c}$  väärtus  $\geq 6,5$  kuni  $8,0\%$ . Patsiendid said sitagliptiini (7332) 100 mg ööpäevas (või 50 mg ööpäevas, kui ravieelne eGFR oli  $\geq 30$  ja  $< 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) või platseebo (7339), mis lisati  $HbA_{1c}$  ja KV riskitegurite regionaalsetele standarditele suunatud tavaravile. Sellesse uuringusse ei kaasatud patsiente, kelle eGFR oli  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Uuringupopulatsiooni kuulus 2004 patsienti vanuses  $\geq 75$  aastat ja 3324 neerukahjustusega patsienti (eGFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Kogu uuringu kestel oli keskmine  $HbA_{1c}$  väärtuste üldine hinnanguline erinevus (SD) sitagliptiini ja platseebo rühmade vahel 0,29% (0,01), 95% CI (-0,32; -0,27);  $p < 0,001$ .

Esmane kardiovaskulaarne tulemusnäitaja koondas kardiovaskulaarse surma, mittefataalse müokardiinfarkti, mittefataalse insuldi ja ebastabiilse stenokardia tõttu hospitaliseerimise esmajuhud. Teiseste kardiovaskulaarsete tulemusnäitajate hulka kuulusid kardiovaskulaarse surma, mittefataalse müokardiinfarkti või mittefataalse insuldi esmajuhud; esmase koondnäitaja üksikkomponentide esmajuhud; suremuse kõik põhjused; südame paispuudulikkuse tõttu haiglaravile sattumise juhud.

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

**Tabel 3: Kardiovaskulaarse koondtulemusnäitaja ja põhiliste sekundaarsete tulemusnäitajate määrad**

	Sitagliptiin 100 mg		Platseebo		Riskimäär (95% CI)	p-väärtus <sup>†</sup>
	N (%)	Esinemis-sagedus 100 patsiendiaasta kohta*	N (%)	Esinemis-sagedus 100 patsiendiaasta kohta*		
<b>Ravikavatsusliku populatsiooni analüüs</b>						
<b>Patsientide arv</b>	7332		7339		0,98 (0,89...1,08)	<0,001
<b>Esmane</b>	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2		

<b>koondtulemusnäitaja</b> (Kardiovaskulaarne surm, mittefataalne müokardiinfarkt, mittefataalne insult või hospitaliseerimine ebastabiilse stenokardia tõttu)						
<b>Teisene koondtulemusnäitaja</b> (Kardiovaskulaarne surm, mittefataalne müokardiinfarkt või mittefataalne insult)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89...1,10)	<0,001
<b>Sekundaarne tulemusnäitaja</b>						
Kardiovaskulaarne surm	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89...1,19)	0,711
Kõik müokardiinfarktid (fataalsed ja mittefataalsed)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81...1,11)	0,487
Kõik insuldid (fataalsed ja mittefataalsed)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79...1,19)	0,760
Hospitaliseerimine ebastabiilse stenokardia tõttu	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70...1,16)	0,419
Surm mistahes põhjusel	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90...1,14)	0,875
Hospitaliseerimine südamepuudulikkuse tõttu <sup>‡</sup>	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83...1,20)	0,983

\* Esinemissagedus 100 patsient-aasta kohta arvestati järgnevalt:  $100 \times$  (patsientide koguarv, kellel esines sobival ekspositsiooniperioodil  $\geq 1$  kõrvaltoime juhtum, jälgimisperioodi patsient-aastate koguarvu kohta).

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

‡ Südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimiste analüüs kohandati vastavalt ravieelsele südamepuudulikkuse anamneesile.

## Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Ristforiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta II tüüpi diabeedi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Ristfor

Tervete isikutega läbiviidud bioekvivalentsuse uuring näitas, et Ristfor (sitagliptiin/metformiinvesinikkloriid) kombineeritud tabletid on bioekvivalentsed samaaegselt manustatud sitagliptiininfosfaadi ja metformiinvesinikkloriidi eraldi tablettidega.

Järgnevalt on toodud Ristforis sisalduvate üksikute toimeainete farmakokineetilised omadused.

### Sitagliptiin

#### *Imendumine*

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

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

### *Jaotumine*

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

### *Biotransformatsioon*

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

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

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

### *Eritumine*

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

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

### *Patsientide erirühmad*

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

### *Neerukahjustus*

Viidi läbi ühekordse annusega avatud uuring, et hinnata sitagliptiini vähendatud annuse (50 mg) farmakokineetikat erineva raskusega kroonilise neerukahjustuse korral võrreldes tervete kontrollisikutega. Uuringus osalesid kerge, mõõduka ja raske neerukahjustusega patsiendid ning hemodialüüsi saavad lõppstaadiumis neeruhaigusega patsiendid. Lisaks hinnati populatsiooni farmakokineetika analüüsi abil neerukahjustuse mõju sitagliptiini farmakokineetikale 2. tüüpi diabeediga ning kerge, mõõduka või raske neerukahjustusega (sh lõppstaadiumis neeruhaigus) patsientidel.

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

Mõõduka neerukahjustusega (GFR ≥ 30 kuni < 45 ml/min) patsientidel suurenes sitagliptiini plasma AUC ligikaudu 2 korda ja raske neerukahjustusega (GFR < 30 ml/min), sh hemodialüüsi vajava lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel ligikaudu 4 korda. Sitagliptiin oli mõõdukalt eemaldatav

hemodialüüsi teel (13,5% 3...4-tunnise hemodialüüsi käigus, mida alustati 4 tundi pärast ravimi manustamist).

#### *Maksakahjustus*

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

#### *Eakad*

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

#### *Lapsed*

Lastel ei ole sitagliptiini kasutamist uuritud.

#### *Muud patsientide erirühmad*

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

#### Metformiin

##### *Imendumine*

Metformiini suukaudse annuse manustamise järgselt saabub  $T_{max}$  2,5 t jooksul. Tervetel isikutel on metformiini 500 mg tableti absoluutne biosaadavus ligikaudu 50...60%. Pärast suukaudse annuse manustamist oli imendumata ravimi osakaal roojas 20...30%.

Suukaudsel manustamisel on metformiini imendumine küllastuv ja mittetäielik. Arvatakse, et metformiini imendumise farmakokineetika on mittelineaarne. Metformiini tavaliste annuste ja manustamisskeemide kasutamisel saabub püsikontsentratsioon plasmas 24...48 tunni jooksul ning jääb üldjuhul alla 1  $\mu\text{g/ml}$ . Kontrollitud kliinilistes uuringutes ei ületanud metformiini maksimaalne kontsentratsioon plasmas ( $C_{max}$ ) 5  $\mu\text{g/ml}$ , isegi maksimaalsete annuste puhul.

Toit vähendab ja vähesel määral ka aeglustab metformiini imendumist. Pärast 850 mg annuse manustamist täheldati maksimaalse plasmakontsentratsiooni 40% langust, AUC 25% vähenemist ja maksimaalse plasmakontsentratsiooni saabumise aja pikenedust 35 min võrra. Muutuste kliiniline tähtsus on teadmata.

##### *Jaotumine*

Metformiin seondub plasmavalkudega ebaolulisel määral. Ravim tungib erütrotsüütidesse. Maksimaalne kontsentratsioon veres on madalam kui plasmas ning saabub ligikaudu ühel ja samal ajal. Erütrotsüüdid on suure tõenäosusega sekundaarne jaotusruum. Keskmine jaotusruumala on 63...276 l.

##### *Biotransformatsioon*

Metformiin eritub muutumatul kujul uriiniga. Inimestel ei ole metaboliite leitud.

##### *Eritumine*

Metformiini renaalne kliirens on  $> 400 \text{ ml/min}$ , mis näitab, et metformiin eritub glomerulaarfiltratsiooni ja tubulaarsekretsiooni teel. Suukaudse annuse manustamisel on terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg ligikaudu 6,5 t. Neerufunktsiooni häire korral väheneb renaalne kliirens võrdeliselt kreatiini kliirensiga ning pikeneb eliminatsiooni poolväärtusaeg, põhjustades metformiinisalduse suurenemist plasmas.

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Ristforiga ei ole loomkatseid teostatud.

16-nädalastes uuringutes, kus koeri raviti ainult metformiini või metformiini ja sitagliptiini kombinatsiooniga, ei täheldatud ravimite kombinatsiooniga seotud täiendavat toksilisust. Nendes uuringutes oli ebasoodsa toimet annus selline, mille puhul saavutatud sitagliptiini ekspositsioon oli ligikaudu 6 korda suurem ning metformiini ekspositsioon ligikaudu 2,5 korda suurem inimesel saavutatavast ekspositsioonist.

Järgnevad andmed on saadud sitagliptiini või metformiiniga eraldi läbiviidud uuringutest.

#### Sitagliptiin

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

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

Raviga seotud toimet viljakusele ei täheldatud isastel ja emastel rottidel, kes said sitagliptiini enne paaritumist ja paaritumise ajal.

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

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

#### Metformiin

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja reproduktsioonitoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti sisu

mikrokristalne tselluloos (E460)  
povidoon K29/32 (E1201)  
naatriumlaaurüülsulfaat  
naatriumstearüülfumaraat

#### Tableti kate

polüvinüülalkohol  
makrogool 3350  
talk (E553b)  
titaandioksiid (E171)  
punane raudoksiid (E172)  
must raudoksiid (E172)

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

2 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Läbipaistmatud blisterpakendid (PVC/PE/PVDC ja alumiinium).  
Pakendis on 14, 28, 56, 60, 112, 168, 180, 196 õhukese polümeerikattega tabletti, multipakend sisaldab 196 õhukese polümeerikattega tabletti (kaks 98-tabletist pakki) ja 168 õhukese polümeerikattega tabletti (kaks 84-tabletist pakki). 50 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti üheannuselistes perforatsioonitud blisterpakendites.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/10/620/009  
EU/1/10/620/010

EU/1/10/620/011  
EU/1/10/620/012  
EU/1/10/620/013  
EU/1/10/620/014  
EU/1/10/620/015  
EU/1/10/620/016  
EU/1/10/620/018  
EU/1/10/620/021  
EU/1/10/620/022

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15/03/2010  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 16/12/2014

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II LISA**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**



## **A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

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

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Retseptiravim.

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

### **- Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

### **- Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### VÄLISKARP

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ristfor 50 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Sitagliptiin/metformiinvesinikkloriid

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab sitagliptiininfosfaatmonohüdraati koguses, mis vastab 50 mg sitagliptiinile ja 850 mg metformiinvesinikkloriidi.

#### 3. ABIAINED

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 õhukese polümeerikattega tabletti  
28 õhukese polümeerikattega tabletti  
56 õhukese polümeerikattega tabletti  
60 õhukese polümeerikattega tabletti  
112 õhukese polümeerikattega tabletti  
168 õhukese polümeerikattega tabletti  
180 õhukese polümeerikattega tabletti  
196 õhukese polümeerikattega tabletti  
50 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti  
Multipakend sisaldab 196 õhukese polümeerikattega tabletti (kaks 98- tabletist pakki)  
Multipakend sisaldab 168 õhukese polümeerikattega tabletti (kaks 84- tabletist pakki)

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/10/620/001 14 õhukese polümeerikattega tabletti  
EU/1/10/620/002 28 õhukese polümeerikattega tabletti  
EU/1/10/620/003 56 õhukese polümeerikattega tabletti  
EU/1/10/620/019 60 õhukese polümeerikattega tabletti  
EU/1/10/620/004 112 õhukese polümeerikattega tabletti  
EU/1/10/620/005 168 õhukese polümeerikattega tabletti  
EU/1/10/620/020 180 õhukese polümeerikattega tabletti  
EU/1/10/620/006 196 õhukese polümeerikattega tabletti  
EU/1/10/620/007 50 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti  
EU/1/10/620/008 196 õhukese polümeerikattega tabletti (2 x 98)  
EU/1/10/620/017 168 õhukese polümeerikattega tabletti (2 x 84)

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Ristfor  
50 mg  
850 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**VAHEKARP 2-pakendilisele multipakendile - ilma blue boxita**  
**50 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid**

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ristfor 50 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Sitagliptiin/metformiinvesinikkloriid

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab sitagliptiinfosfaatmonohüdraati koguses, mis vastab 50 mg sitagliptiinile ja 850 mg metformiinvesinikkloriidi.

### 3. ABIAINED

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

98 õhukese polümeerikattega tabletti. Osa multipakendist, mida ei või müüa eraldi.  
84 õhukese polümeerikattega tabletti. Osa multipakendist, mida ei või müüa eraldi.

### 5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/10/620/008  
EU/1/10/620/017

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD**

Ei kohaldata.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

Ei kohaldata.



**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTERPAKENDIL**

**BLISTER**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Ristfor 50 mg/850 mg tabletid  
Sitagliptiin/metformiin HCl

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

MSD

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### VÄLISKARP

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ristfor 50 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Sitagliptiin/metformiinvesinikkloriid

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab sitagliptiininfosfaatmonohüdraati koguses, mis vastab 50 mg sitagliptiinile ja 1000 mg metformiinvesinikkloriidi.

#### 3. ABIAINED

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 õhukese polümeerikattega tabletti  
28 õhukese polümeerikattega tabletti  
56 õhukese polümeerikattega tabletti  
60 õhukese polümeerikattega tabletti  
112 õhukese polümeerikattega tabletti  
168 õhukese polümeerikattega tabletti  
180 õhukese polümeerikattega tabletti  
196 õhukese polümeerikattega tabletti  
50 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti  
Multipakend sisaldab 196 õhukese polümeerikattega tabletti (kaks 98-tabletist pakki)  
Multipakend sisaldab 168 õhukese polümeerikattega tabletti (kaks 84-tabletist pakki)

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/10/620/009 14 õhukese polümeerikattega tabletti  
EU/1/10/620/010 28 õhukese polümeerikattega tabletti  
EU/1/10/620/011 56 õhukese polümeerikattega tabletti  
EU/1/10/620/021 60 õhukese polümeerikattega tabletti  
EU/1/10/620/012 112 õhukese polümeerikattega tabletti  
EU/1/10/620/013 168 õhukese polümeerikattega tabletti  
EU/1/10/620/022 180 õhukese polümeerikattega tabletti  
EU/1/10/620/014 196 õhukese polümeerikattega tabletti  
EU/1/10/620/015 50 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti  
EU/1/10/620/016 196 õhukese polümeerikattega tabletti (2 x 98)  
EU/1/10/620/018 168 õhukese polümeerikattega tabletti (2 x 84)

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Ristfor  
50 mg  
1000 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**VAHEKARP 2-pakendilisele multipakendile - ilma blue boxita**  
**50 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid**

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ristfor 50 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Sitagliptiin/metformiinvesinikkloriid

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab sitagliptiininfosfaatmonohüdraati koguses, mis vastab 50 mg sitagliptiinile ja 1000 mg metformiinvesinikkloriidi.

### 3. ABIAINED

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

98 õhukese polümeerikattega tabletti. Osa multipakendist, mida ei või müüa eraldi.  
84 õhukese polümeerikattega tabletti. Osa multipakendist, mida ei või müüa eraldi.

### 5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/10/620/016  
EU/1/10/620/018

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD**

Ei kohaldata.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

Ei kohaldata.

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTERPAKENDIL**

**BLISTER**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Ristfor 50 mg/1000 mg tabletid  
Sitagliptiin/metformiin HCl

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

MSD

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

## **B. PAKENDI INFOLEHT**



## Pakendi infoleht: teave patsiendile

### Ristfor 50 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid sitagliptiin/metformiinvesinikkloriid

#### Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Ristfor ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Ristfori võtmist
3. Kuidas Ristfori võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Ristfori säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on Ristfor ja milleks seda kasutatakse

Ristfor sisaldab kahte erinevat ravimit: sitagliptiini ja metformiini.

- sitagliptiin kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse DPP-4 (dipeptidülpeptidaas-4) inhibiitoriteks
- metformiin kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse biguaanideks

Koos toimides langetavad need veresuhkru taset II tüüpi suhkurtõvega täiskasvanud patsientidel. See ravim aitab tõsta pärast sööki toodetava insuliini taset ja vähendab organismis toodetava suhkru kogust.

Koos dieedi ja kehalise aktiivsusega aitab see ravim langetada veresuhkru taset. Seda ravimit võib kasutada üksinda või koos teatud teiste diabeediravimitega (insuliin, sulfonüüluurea derivaadid või glitasoonid).

Mis on II tüüpi suhkurtõbi?

II tüüpi suhkurtõbi on haigus, mille puhul organism ei tooda piisavalt insuliini ning organismis toodetav insuliin ei toimi nii hästi kui vaja. Teie organism võib toota ka liiga palju suhkrut. Sellisel juhul kuhjub suhkur (glükoos) veres. See võib viia tõsiste terviseprobleemide tekkeni, nagu südamehaigus, neeruhaigus, pimedaksjäämine ja amputatsioon.

#### 2. Mida on vaja teada enne Ristfori võtmist

##### Ärge võtke Ristfori:

- kui olete sitagliptiini või metformiini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teie neerufunktsioon on oluliselt langenud;
- kui teil on kontrollimata diabeet, millega kaasneb nt raske hüperglükeemia (kõrge veresuhkru sisaldus veres), iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kiire kehakaalu langus, laktatsidoos (vt lõik allpool „Laktatsidoosi risk“) või ketoatsidoos. Ketoatsidoos on seisund, kui „ketokehad“ veres kuhjuvad; see võib viia diabeetilise prekooma tekkeni. Sümptomiteks on kõhuvalu, kiire ja sügav hingamine, unisus või ebatavaline puuviljalõhnaline hingeõhk.
- kui teil on raske infektsioon või te olete veetustunud;

- kui teile plaanitakse teha röntgenuuring, millega kaasneb kontrastaine süstimine. Ristfori võtmine tuleb katkestada röntgenuuringu ajaks ning kaheks või enamaks päevaks pärast uuringut vastavalt teie arsti juhistele sõltuvalt sellest, kui hästi töötavad teie neerud;
- kui te olete hiljuti põdenud südamelihaseinfarkti või teil esinevad rasked vereringehäired (nt „šokk”) või hingamisraskused;
- kui teil on probleeme maksaga;
- kui te tarvitate liiga palju alkoholi (kas iga päev või ainult aeg-ajalt);
- kui te toidate last rinnaga.

Kui midagi eelnevalt loetletust kehtib teie kohta, siis ärge Ristfori võtke ja pidage nõu oma arstiga diabeedi teiste ravimeetodite osas. Kui te ei ole kindel, pidage enne Ristfori võtmist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

### **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Ristfori saavatel patsientidel on kirjeldatud kõhunäärme põletiku (pankreatiidi) juhtusid (vt lõik 4).

Kui teie nahale ilmuvad villid, siis võib see viidata seisundile nimega villpempfigoid. Võimalik, et arst soovib teil lõpetada Ristfori võtmise.

### **Laktatsidoosi risk**

Ristfor võib põhjustada väga harva esinevat, kuid väga tõsist kõrvaltoimet, mida nimetatakse laktatsidoosiks, eriti juhul, kui teie neerud ei funktsioneerid hästi. Laktatsidoosi tekkeriski suurendab kontrollimata diabeet, rasked infektsioonid, pikaajaline paastumine või alkoholi tarbimine, dehüdratsioon (vt lisateave allpool), maksaprobleemid ja mistahes meditsiinilised seisundid, mille puhul on mõne kehaosa hapnikuga varustatus vähenenud (nt äge raske südamehaigus).

Kui mõni eelpool nimetatust kehtib teie kohta, rääkige oma arstiga lisateabe saamiseks.

**Katkestage Ristfori võtmine lühiajaliselt, kui teil on seisund, mis võib põhjustada dehüdratsiooni** (märkimisväärne kehavedelike kadu) nagu tugev oksendamine, kõhulahtisus, palavik, kuuma käes viibimine või kui te tarbite normaalsest vähem vedelikku. Lisateabe saamiseks rääkige oma arstiga.

**Katkestage Ristfori võtmine ja võtke otsekohe ühendust oma arstiga või lähima haigla erakorralise meditsiini osakonnaga, kui teil tekivad mõned laktatsidoosi sümptomid, kuna see võib viia kooma tekkeni.**

Laktatsidoosi sümptomid on:

- oksendamine
- kõhuvalu
- lihaskrambid
- üldine halb enesetunne koos tugeva väsimusega
- hingamisraskused
- kehatemperatuuri ja südamerütmi langus

Laktatsidoos on meditsiiniliselt raske seisund, mida tuleb ravida haiglas.

Enne Ristfori võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga:

- kui teil on või on olnud kõhunäärmehaigus (nt kõhunäärme põletik)
- kui teil on või on olnud sapikivitõbi, alkoholisõltuvus või väga kõrge triglütseriidide (rasvaliik) tase teie veres. Nende haigusseisundite korral võib suureneda võimalus pankreatiidi tekkeks (vt lõik 4)
- kui teil on I tüüpi suhkurtõbi. Seda nimetatakse mõnikord ka insuliinsõltuvaks suhkurtõveks
- kui teil tekib või on tekkinud allergiline reaktsioon sitagliptiini, metformiini või Ristfori suhtes (vt lõik 4)
- kui te võtate diabeediravimeid sulfonüüluureat või insuliini koos Ristforiga, võib teil tekkida madal veresuhkru tase (hüpoplükeemia). Teie arst võib vähendada sulfonüüluurea või insuliini annust

Kui teil seisab ees suurem operatsioon, peate te lõpetama Ristfori võtmise operatsiooni ajaks ja mõneks ajaks pärast protseduuri. Teie arst otsustab, millal te peate lõpetama ja millal tohite uuesti alustada ravi Ristforiga.

Kui te ei ole kindel, kas midagi eespool loetletust kehtib ka teie kohta, pidage enne Ristfori võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

Ravi ajal Ristforiga kontrollib arst teie neerufunktsiooni vähemalt üks kord aastas või sagedamini, kui te olete eakas ja/või teie neerufunktsioon halveneb.

### **Lapsed ja noorukid**

Lapsed ja alla 18-aastased noorukid ei tohi seda ravimit kasutada. Ei ole teada, kas see ravim on ohutu ja efektiivne kasutamisel lastel ja alla 18-aastastel noorukitel.

### **Muud ravimid ja Ristfor**

Kui teile on vaja süstida kontrastainet, mis sisaldab joodi, nt röntgenuuringu või skaneerimise ajal, peate te lõpetama Ristfori võtmise enne süstimist või selle ajaks. Teie arst otsustab, millal te peate lõpetama ja tohite uuesti alustada ravi Ristforiga.

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Teile võib olla vajalik teostada sagedamini veresuhkru sisalduse ja neerufunktsiooni analüüse või kohandada Ristfori annust. Eriti oluline on rääkida:

- põletikuga kulgevate haiguste (nt astma ja artriidi) korral kasutatavatest (suu kaudu võetavad, sissehingataavad või süstitavad) ravimitest (kortikosteroidid);
- ravimitest, mis suurendavad uriini eritumist (diureetikumid);
- valu ja põletiku ravimitest (MSPVA-d ja COX-2 inhibiitorid nagu ibuprofeen ja tselekoksiib);
- teatud kõrgvererõhutõve ravimitest (AKE inhibiitorid ja angiotensiin II retseptori antagonistid);
- teatud bronhiaalastma ravimitest ( $\beta$ -sümpatomimeetikumid);
- joodi sisaldavatest kontrastainetest või alkoholi sisaldavatest ravimitest;
- teatud ravimitest, mida kasutatakse mao probleemide raviks, nagu tsimetidiin;
- ranolasiinist, ravimist, mida kasutatakse stenokardia raviks;
- dolutegraviirist, ravimist, mida kasutatakse HIV infektsiooni raviks;
- vandetaniibist, ravimist, mida kasutatakse spetsiifilist tüüpi kilpnäärmevähi raviks (medullaarne kilpnäärmevähk);
- digoksiinist (südame rütmihäirete ja teiste südamehaiguste raviks). Vajalik võib olla digoksiini taseme kontrollimine teie veres, kui seda võetakse koos Ristforiga.

### **Ristfor koos alkoholiga**

Vältige liigset alkoholi tarbimist Ristfori võtmise ajal, kuna see võib suurendada laktatsidoosi riski (vt lõik „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

### **Rasedus ja imetamine**

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga. Seda ravimit ei tohi võtta raseduse ega imetamise ajal. Vt lõik 2, **Ärge võtke Ristfori**.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Sellel ravimil ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise või masinate käsitlemise võimele. Siiski on sitagliptiini kasutamisel kirjeldatud peapöörituse ja unisuse esinemist, mis võivad mõjutada teie võimet juhtida autot ja käsitseda masinaid.

Selle ravimi võtmine koos sulfonüüluurea derivaatideks nimetatud ravimite või insuliiniga võib põhjustada hüpotükeemiat, mis võib mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise või ilma kindla toeta töötamise võimet.

### 3. Kuidas Ristfori võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

- Võtke üks tablett:
  - kaks korda päevas suukaudselt
  - koos toiduga, et vähendada maoärrituse tekkevõimalust.
- Arst võib ravimi annust suurendada, et saavutada piisav veresuhkru taseme langus.
- Kui teie neerufunktsioon on halvenenud, võib arst määrata teile väiksema annuse.

Ravi ajal selle ravimiga peate jätkama oma arsti poolt soovitatud dieeti ja jaotama süsivesikute tarbimise ühtlaselt päeva peale.

See ravim üksinda ei põhjusta suure tõenäosusega liiga madalat veresuhkru taset (hüpotglükeemiat). Kui seda ravimit kasutatakse koos sulfonüüluurea või insuliiniga, võib tekkida madal veresuhkru tase ning arst võib sulfonüüluurea või insuliini annust vähendada.

#### **Kui te võtate Ristfori rohkem kui ette nähtud**

Kui te võtate seda ravimit suuremas annuses, kui teile on seda määratud, võtke otsekohe ühendust oma arstiga. Minge haiglasse, kui teil ilmnevad piimhappeatsidoosi sümptomid, nagu külma- või ebamugavustunne, tugev iiveldus või oksendamine, valu maos, ebaselge põhjusega kehakaalu langus, lihaskrambid või hingeldus (vt lõik „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

#### **Kui te unustate Ristfori võtta**

Kui te unustate annuse võtmata, võtke see niipea kui meelde tuleb. Kui see meenub alles siis, kui on käes järgmise annuse võtmise aeg, jätke unustatud annus võtmata ja jätkake tavalise skeemi alusel. Ärge võtke selle ravimi kahekordset annust.

#### **Kui te lõpetate Ristfori võtmise**

Jätkake selle ravimi võtmist senikaua, kui arst seda määrab, et püsiks kontroll veresuhkru väärtuste üle. Te ei tohi selle ravimi võtmist lõpetada, ilma et räägiksite kõigepealt oma arstiga. Kui te lõpetate Ristfori võtmise, võib suhkrusisaldus teie veres jälle tõusta.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

### 4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

**LÕPETAGE** Ristfori võtmine ja võtke otsekohe ühendust arstiga, kui märkate mõnda järgmistest tõsisest kõrvaltoimetest:

- koos iivelduse ja oksendamisega või ilma nendeta tugev ja püsiv kõhuvalu (maopiirkonnas), mis võib kiirguda selga, sest need võivad olla kõhunäärme põletiku (pankreatiidi) nähud

Ristfor võib põhjustada väga harva (võib esineda kuni 1-l inimesel 10 000-st) esinevat, kuid väga tõsist kõrvaltoimet, mida nimetatakse laktatsidoosiks (vt lõik “Hoiatused ja ettevaatusabinõud”). Kui see juhtub, peate te **lõpetama Ristfori võtmise ja võtma otsekohe ühendust arsti või lähima haigla erakorralise meditsiini osakonnaga**, kuna laktatsidoos võib viia kooma tekkeni.

Kui teil tekib tõsine allergiline reaktsioon (esinemissagedus teadmata), sh lööve, nõgeslööve, villid nahal/naha ketendus ning näo-, huulte, keele- ja kõriturse, mis võib põhjustada raskust hingamisel või

neelamisel, lõpetage selle ravimi võtmine ja helistage kohe oma arstile. Teie arst võib teile määrata ravimi allergilise reaktsiooni raviks ja suhkurtõve raviks teise ravimi.

Mõnedel metformiini kasutavatel patsientidel on pärast sitagliptiini lisamist tekkinud järgmised kõrvaltoimed:

Sage (võib tekkida kuni ühel inimesel 10st): madal suhkrusisaldus veres, iiveldus, kõhupuhitus, oksendamine

Aeg-ajalt (võib tekkida kuni ühel inimesel 100st): valu maos, kõhulahtisus, kõhukinnisus, uimasus

Mõnedel patsientidel on sitagliptiini ja metformiini koosmanustamise alguses tekkinud kõhulahtisus, iiveldus, kõhupuhitus, kõhukinnisus, valu maos või oksendamine (esinemissagedus on sage).

Mõnedel patsientidel on selle ravimi ja sulfonüüluurea (nt glimepiriid) kooskasutamisel tekkinud järgmised kõrvaltoimed:

Väga sage (võib tekkida rohkem kui ühel inimesel 10st): madal veresuhkru tase

Sage: kõhukinnisus

Mõnedel patsientidel on selle ravimi võtmisel koos pioglitazoniga tekkinud järgmised kõrvaltoimed:

Sage: käte või jalgade turse

Mõnedel patsientidel on selle ravimi kasutamisel koos insuliiniga tekkinud järgmised kõrvaltoimed:

Väga sage: madal veresuhkru tase

Aeg-ajalt: suukuivus, peavalu

Mõnedel patsientidel on kliinilistes uuringutes ainult sitagliptiini (üks Ristforis sisalduvatest toimeainetest) võtmisel või müügiloo saamise järgselt Ristfori või ainult sitagliptiini manustamisel või manustamisel koos teiste diabeediravimitega tekkinud järgmised kõrvaltoimed:

Sage: madal veresuhkru tase, peavalu, ülemiste hingamisteede infektsioon, ninakinnisus või vesine nohu ja kurguvalu, osteoartriit, käe- või jalavalu

Aeg-ajalt: peeringlus, kõhukinnisus, sügelus

Harv: vereliistakute arvu vähenemine

Esinemissagedus teadmata: neeruprobleemid (mõnedel juhtudel vajalik dialüüs), oksendamine, liigesevalu, lihasvalu, seljavalu, interstitsiaalne kopsuhaigus, villpempfigoid (teatud tüüpi nahavillid)

Ainult metformiini võtmisel on mõnedel patsientidel tekkinud järgmised kõrvaltoimed:

Väga sage: iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, valu maos ja isutus. Need sümptomid võivad ilmned, kui te alustate metformiini võtmist ja tavaliselt need kaovad

Sage: metallimaitse suus

Väga harv: vitamiin B12 sisalduse vähenemine, hepatiit (maksapõletik), nõgeslööve, naha punetus (lööve) või sügelus

### **Kõrvaltoimetest teavitamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas Ristfori säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril ja karbil pärast märget "EXP". Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsi oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida Ristfor sisaldab

- Toimeained on sitagliptiin ja metformiin. Üks õhukese polümeerikattega tablett (tablett) sisaldab sitagliptiinifosfaatmonohüdraati koguses, mis vastab 50 mg sitagliptiinile ja 850 mg metformiinvesinikkloriidi.
- Teised koostisosad tableti sisus on mikrokristalne tselluloos (E460), povidoon K29/32 (E1201), naatriumlaaurüülsulfaat ja naatriumstearüülfumaraat. Lisaks on õhukeses polümeerikattes polüvinüülalkohol, makrogool 3350, talk (E553b), titaandioksiid (E171), punane raudoksiid (E172) ja must raudoksiid (E172).

### Kuidas Ristfor välja näeb ja pakendi sisu

Kapslikujuline, roosa õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on märgistus „515”.

Läbipaistmatud blisterpakendid (PVC/PE/PVDC ja alumiinium). Pakendis on 14, 28, 56, 60, 112, 168, 180, 196 õhukese polümeerikattega tabletti, multipakend sisaldab 196 õhukese polümeerikattega tabletti (kaks 98-tabletist pakki) ja 168 õhukese polümeerikattega tabletti (kaks 84-tabletist pakki). 50 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti üheannuselistes perforeeritud blisterpakendites.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### Müügiloa hoidja

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

### Tootja

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

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

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

**België/Belgique/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

**Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Тел.: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.Β.Ε.Ε  
Тηλ: + 30-210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Тел: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Тел: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Тél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

**Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Тел.: +36 1 888 53 00  
hungary\_msd@merck.com

**Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Тел: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Тел: +351 21 4465700  
inform\_pt@merck.com

**România**

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

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.  
Тел: + 386 1 5204201  
msd\_slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Тел.: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**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 67364 224  
msd\_lv@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 9 804650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 (0)77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**United Kingdom**

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

**Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}.**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.



## Pakendi infoleht: teave patsiendile

### Ristfor 50 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid sitagliptiin/metformiinvesinikkloriid

#### Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Ristfor ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Ristfori võtmist
3. Kuidas Ristfori võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Ristfori säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on Ristfor ja milleks seda kasutatakse

Ristfor sisaldab kahte erinevat ravimit: sitagliptiini ja metformiini.

- sitagliptiin kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse DPP-4 (dipeptidülpeptidaas-4) inhibiitoriteks
- metformiin kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse biguaanideks

Koos toimides langetavad need veresuhkru taset II tüüpi suhkurtõvega täiskasvanud patsientidel. See ravim aitab tõsta pärast sööki toodetava insuliini taset ja vähendab organismis toodetava suhkru kogust.

Koos dieedi ja kehalise aktiivsusega aitab see ravim langetada veresuhkru taset. Seda ravimit võib kasutada üksinda või koos teatud teiste diabeediravimitega (insuliin, sulfonüüluurea derivaadid või glitasoonid).

Mis on II tüüpi suhkurtõbi?

II tüüpi suhkurtõbi on haigus, mille puhul organism ei tooda piisavalt insuliini ning organismis toodetav insuliin ei toimi nii hästi kui vaja. Teie organism võib toota ka liiga palju suhkrut. Sellisel juhul kuhjub suhkur (glükoos) veres. See võib viia tõsiste terviseprobleemide tekkeni, nagu südamehaigus, neeruhaigus, pimedaksjäämine ja amputatsioon.

#### 2. Mida on vaja teada enne Ristfori võtmist

##### Ärge võtke Ristfori:

- kui olete sitagliptiini või metformiini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teie neerufunktsioon on oluliselt langenud;
- kui teil on kontrollimata diabeet, millega kaasneb nt raske hüperglükeemia (kõrge veresuhkru sisaldus veres), iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kiire kehakaalu langus, laktatsidoos (vt lõik allpool „Laktatsidoosi risk“) või ketoatsidoos. Ketoatsidoos on seisund, kui „ketokehad“ veres kuhjuvad; see võib viia diabeetilise prekooma tekkeni. Sümptomiteks on kõhuvalu, kiire ja sügav hingamine, unisus või ebatavaline puuviljalõhnaline hingeõhk.
- kui teil on raske infektsioon või te olete veetustunud;

- kui teile plaanitakse teha röntgenuuring, millega kaasneb kontrastaine süstimine. Ristfori võtmine tuleb katkestada röntgenuuringu ajaks ning kaheks või enamaks päevaks pärast uuringut vastavalt teie arsti juhistele sõltuvalt sellest, kui hästi töötavad teie neerud;
- kui te olete hiljuti põdenud südamelihaseinfarkti või teil esinevad rasked vereringehäired (nt „šokk”) või hingamisraskused;
- kui teil on probleeme maksaga;
- kui te tarvitate liiga palju alkoholi (kas iga päev või ainult aeg-ajalt);
- kui te toidate last rinnaga.

Kui midagi eelnevalt loetletust kehtib teie kohta, siis ärge Ristfori võtke ja pidage nõu oma arstiga diabeedi teiste ravimeetodite osas. Kui te ei ole kindel, pidage enne Ristfori võtmist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

### **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Ristfori saavatel patsientidel on kirjeldatud kõhunäärme põletiku (pankreatiidi) juhtusid (vt lõik 4).

Kui teie nahale ilmuvad villid, siis võib see viidata seisundile nimega villpempfigoid. Võimalik, et arst soovib teil lõpetada Ristfori võtmise.

### **Laktatsidoosi risk**

Ristfor võib põhjustada väga harva esinevat, kuid väga tõsist kõrvaltoimet, mida nimetatakse laktatsidoosiks, eriti juhul, kui teie neerud ei funktsioneerid hästi. Laktatsidoosi tekkeriski suurendab kontrollimata diabeet, rasked infektsioonid, pikaajaline paastumine või alkoholi tarbimine, dehüdratsioon (vt lisateave allpool), maksaprobleemid ja mistahes meditsiinilised seisundid, mille puhul on mõne kehaosa hapnikuga varustatus vähenenud (nt äge raske südamehaigus).

Kui mõni eelpool nimetatust kehtib teie kohta, rääkige oma arstiga lisateabe saamiseks.

**Katkestage Ristfori võtmine lühiajaliselt, kui teil on seisund, mis võib põhjustada dehüdratsiooni** (märkimisväärne kehavedelike kadu) nagu tugev oksendamine, kõhulahtisus, palavik, kuuma käes viibimine või kui te tarbite normaalsest vähem vedelikku. Lisateabe saamiseks rääkige oma arstiga.

**Katkestage Ristfori võtmine ja võtke otsekohe ühendust oma arstiga või lähima haigla erakorralise meditsiini osakonnaga, kui teil tekivad mõned laktatsidoosi sümptomid, kuna see võib viia kooma tekkeni.**

Laktatsidoosi sümptomid on:

- oksendamine
- kõhuvalu
- lihaskrambid
- üldine halb enesetunne koos tugeva väsimusega
- hingamisraskused
- kehatemperatuuri ja südamerütmi langus

Laktatsidoos on meditsiiniliselt raske seisund, mida tuleb ravida haiglas.

Enne Ristfori võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga:

- kui teil on või on olnud kõhunäärmehaigus (nt kõhunäärme põletik)
- kui teil on või on olnud sapikivitõbi, alkoholisõltuvus või väga kõrge triglütseriidide (rasvaliik) tase teie veres. Nende haigusseisundite korral võib suureneda võimalus pankreatiidi tekkeks (vt lõik 4)
- kui teil on I tüüpi suhkurtõbi. Seda nimetatakse mõnikord ka insuliinsõltuvaks suhkurtõveks
- kui teil tekib või on tekkinud allergiline reaktsioon sitagliptiini, metformiini või Ristfori suhtes (vt lõik 4)
- kui te võtate diabeediravimeid sulfonüüluureat või insuliini koos Ristforiga, võib teil tekkida madal veresuhkru tase (hüpoplükeemia). Teie arst võib vähendada sulfonüüluurea või insuliini annust

Kui teil seisab ees suurem operatsioon, peate te lõpetama Ristfori võtmise operatsiooni ajaks ja mõneks ajaks pärast protseduuri. Teie arst otsustab, millal te peate lõpetama ja millal tohite uuesti alustada ravi Ristforiga.

Kui te ei ole kindel, kas midagi eespool loetletust kehtib ka teie kohta, pidage enne Ristfori võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

Ravi ajal Ristforiga kontrollib arst teie neerufunktsiooni vähemalt üks kord aastas või sagedamini, kui te olete eakas ja/või teie neerufunktsioon halveneb.

### **Lapsed ja noorukid**

Lapsed ja alla 18-aastased noorukid ei tohi seda ravimit kasutada. Ei ole teada, kas see ravim on ohutu ja efektiivne kasutamisel lastel ja alla 18-aastastel noorukitel.

### **Muud ravimid ja Ristfor**

Kui teile on vaja süstida kontrastainet, mis sisaldab joodi, nt röntgenuuringu või skaneerimise ajal, peate te lõpetama Ristfori võtmise enne süstimist või selle ajaks. Teie arst otsustab, millal te peate lõpetama ja tohite uuesti alustada ravi Ristforiga.

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Teile võib olla vajalik teostada sagedamini veresuhkru sisalduse ja neerufunktsiooni analüüse või kohandada Ristfori annust. Eriti oluline on rääkida:

- põletikuga kulgevate haiguste (nt astma ja artriidi) korral kasutatavatest (suu kaudu võetavad, sissehingatavad või süstitavad) ravimitest (kortikosteroidid);
- ravimitest, mis suurendavad uriini eritumist (diureetikumid);
- valu ja põletiku ravimitest (MSPVA-d ja COX-2 inhibiitorid nagu ibuprofeen ja tselekoksiib);
- teatud kõrgvererõhutõve ravimitest (AKE inhibiitorid ja angiotensiin II retseptori antagonistid);
- teatud bronhiaalastma ravimitest ( $\beta$ -sümpatomimeetikumid);
- joodi sisaldavatest kontrastainetest või alkoholi sisaldavatest ravimitest;
- teatud ravimitest, mida kasutatakse mao probleemide raviks, nagu tsimetidiin;
- ranolasiinist, ravimist, mida kasutatakse stenokardia raviks;
- dolutegraviirist, ravimist, mida kasutatakse HIV infektsiooni raviks;
- vandetaniibist, ravimist, mida kasutatakse spetsiifilist tüüpi kilpnäärmevähi raviks (medullaarne kilpnäärmevähk);
- digoksiinist (südame rütmihäirete ja teiste südamehaiguste raviks). Vajalik võib olla digoksiini taseme kontrollimine teie veres, kui seda võetakse koos Ristforiga.

### **Ristfor koos alkoholiga**

Vältige liigset alkoholi tarbimist Ristfori võtmise ajal, kuna see võib suurendada laktatsidoosi riski (vt lõik „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

### **Rasedus ja imetamine**

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga. Seda ravimit ei tohi võtta raseduse ega imetamise ajal. Vt lõik 2, **Ärge võtke Ristfori**.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Sellel ravimil ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise või masinate käsitlemise võimele. Siiski on sitagliptiini kasutamisel kirjeldatud peapöörituse ja unisuse esinemist, mis võivad mõjutada teie võimet juhtida autot ja käsitseda masinaid.

Selle ravimi võtmine koos sulfonüüluurea derivaatideks nimetatud ravimite või insuliiniga võib põhjustada hüpotglükeemiat, mis võib mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise või ilma kindla toeta töötamise võimet.

### 3. Kuidas Ristfori võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

- Võtke üks tablett:
  - kaks korda päevas suukaudselt
  - koos toiduga, et vähendada maoärrituse tekkevõimalust.
- Arst võib ravimi annust suurendada, et saavutada piisav veresuhkru taseme langus.
- Kui teie neerufunktsioon on halvenenud, võib arst määrata teile väiksema annuse.

Ravi ajal selle ravimiga peate jätkama oma arsti poolt soovitatud dieeti ja jaotama süsivesikute tarbimise ühtlaselt päeva peale.

See ravim üksinda ei põhjusta suure tõenäosusega liiga madalat veresuhkru taset (hüpoplükeemiat). Kui seda ravimit kasutatakse koos sulfonüüluurea või insuliiniga, võib tekkida madal veresuhkru tase ning arst võib sulfonüüluurea või insuliini annust vähendada.

#### **Kui te võtate Ristfori rohkem kui ette nähtud**

Kui te võtate seda ravimit suuremas annuses, kui teile on seda määratud, võtke otsekohe ühendust oma arstiga. Minge haiglasse, kui teil ilmnevad piimhappeatsidoosi sümptomid, nagu külma- või ebamugavustunne, tugev iiveldus või oksendamine, valu maos, ebaselge põhjusega kehakaalu langus, lihaskrambid või hingeldus (vt lõik „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

#### **Kui te unustate Ristfori võtta**

Kui te unustate annuse võtmata, võtke see niipea kui meelde tuleb. Kui see meenub alles siis, kui on käes järgmise annuse võtmise aeg, jätke unustatud annus võtmata ja jätkake tavalise skeemi alusel. Ärge võtke selle ravimi kahekordset annust.

#### **Kui te lõpetate Ristfori võtmise**

Jätkake selle ravimi võtmist senikaua, kui arst seda määrab, et püsiks kontroll veresuhkru väärtuste üle. Te ei tohi selle ravimi võtmist lõpetada, ilma et räägiksite kõigepealt oma arstiga. Kui te lõpetate Ristfori võtmise, võib suhkrusisaldus teie veres jälle tõusta.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

### 4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

**LÕPETAGE** Ristfori võtmine ja võtke otsekohe ühendust arstiga, kui märkate mõnda järgmistest tõsisest kõrvaltoimetest:

- koos iivelduse ja oksendamisega või ilma nendeta tugev ja püsiv kõhuvalu (maopiirkonnas), mis võib kiirguda selga, sest need võivad olla kõhunäärme põletiku (pankreatiidi) nähud

Ristfor võib põhjustada väga harva (võib esineda kuni 1-l inimesel 10 000-st) esinevat, kuid väga tõsist kõrvaltoimet, mida nimetatakse laktatsidoosiks (vt lõik “Hoiatused ja ettevaatusabinõud”). Kui see juhtub, peate te **lõpetama Ristfori võtmise ja võtma otsekohe ühendust arsti või lähima haigla erakorralise meditsiini osakonnaga**, kuna laktatsidoos võib viia kooma tekkeni.

Kui teil tekib tõsine allergiline reaktsioon (esinemissagedus teadmata), sh lööve, nõgeslööve, villid nahal/naha ketendus ning näo-, huulte, keele- ja kõriturse, mis võib põhjustada raskust hingamisel või

neelamisel, lõpetage selle ravimi võtmine ja helistage kohe oma arstile. Teie arst võib teile määrata ravimi allergilise reaktsiooni raviks ja suhkurtõve raviks teise ravimi.

Mõnedel metformiini kasutavatel patsientidel on pärast sitagliptiini lisamist tekkinud järgmised kõrvaltoimed:

Sage (võib tekkida kuni ühel inimesel 10st): madal suhkrusisaldus veres, iiveldus, kõhupuhitus, oksendamine

Aeg-ajalt (võib tekkida kuni ühel inimesel 100st): valu maos, kõhulahtisus, kõhukinnisus, uimasus

Mõnedel patsientidel on sitagliptiini ja metformiini koosmanustamise alguses tekkinud kõhulahtisus, iiveldus, kõhupuhitus, kõhukinnisus, valu maos või oksendamine (esinemissagedus on sage).

Mõnedel patsientidel on selle ravimi ja sulfonüüluurea (nt glimepiriid) kooskasutamisel tekkinud järgmised kõrvaltoimed:

Väga sage (võib tekkida rohkem kui ühel inimesel 10st): madal veresuhkru tase

Sage: kõhukinnisus

Mõnedel patsientidel on selle ravimi võtmisel koos pioglitazoniga tekkinud järgmised kõrvaltoimed:

Sage: käte või jalgade turse

Mõnedel patsientidel on selle ravimi kasutamisel koos insuliiniga tekkinud järgmised kõrvaltoimed:

Väga sage: madal veresuhkru tase

Aeg-ajalt: suukuivus, peavalu

Mõnedel patsientidel on kliinilistes uuringutes ainult sitagliptiini (üks Ristforis sisalduvatest toimeainetest) võtmisel või müügiloo saamise järgselt Ristfori või ainult sitagliptiini manustamisel või manustamisel koos teiste diabeediravimitega tekkinud järgmised kõrvaltoimed:

Sage: madal veresuhkru tase, peavalu, ülemiste hingamisteede infektsioon, ninakinnisus või vesine nohu ja kurguvalu, osteoartriit, käe- või jalavalu

Aeg-ajalt: peeringlus, kõhukinnisus, sügelus

Harv: vereliistakute arvu vähenemine

Esinemissagedus teadmata: neeruprobleemid (mõnedel juhtudel vajalik dialüüs), oksendamine, liigesevalu, lihasvalu, seljavalu, interstitsiaalne kopsuhaigus, villpempfigoid (teatud tüüpi nahavillid)

Ainult metformiini võtmisel on mõnedel patsientidel tekkinud järgmised kõrvaltoimed:

Väga sage: iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, valu maos ja isutus. Need sümptomid võivad ilmned, kui te alustate metformiini võtmist ja tavaliselt need kaovad

Sage: metallimaitse suus

Väga harv: vitamiin B12 sisalduse vähenemine, hepatiit (maksapõletik), nõgeslööve, naha punetus (lööve) või sügelus

### **Kõrvaltoimetest teavitamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas Ristfori säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril ja karbil pärast märget "EXP". Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsi oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida Ristfor sisaldab

- Toimeained on sitagliptiin ja metformiin. Üks õhukese polümeerikattega tablett (tablett) sisaldab sitagliptiinifosfaatmonohüdraati koguses, mis vastab 50 mg sitagliptiinile ja 1000 mg metformiinvesinikkloriidi.
- Teised koostisosad tableti sisus on mikrokristalne tselluloos (E460), povidoon K29/32 (E1201), naatriumlaaurüülsulfaat ja naatriumstearüülfumaraat. Lisaks on õhukeses polümeerikattes polüvinüülalkohol, makrogool 3350, talk (E553b), titaandioksiid (E171), punane raudoksiid (E172) ja must raudoksiid (E172).

### Kuidas Ristfor välja näeb ja pakendi sisu

Kapslikujuline, punane õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on märgistus „577”.

Läbipaistmatud blisterpakendid (PVC/PE/PVDC ja alumiinium). Pakendis on 14, 28, 56, 60, 112, 168, 180, 196 õhukese polümeerikattega tabletti, multipakend sisaldab 196 õhukese polümeerikattega tabletti (kaks 98-tabletist pakki) ja 168 õhukese polümeerikattega tabletti (kaks 84-tabletist pakki). 50 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti üheannuselistes perforeeritud blisterpakendites.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### Müügiloa hoidja

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

### Tootja

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

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

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

**België/Belgique/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

**Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Тел.: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε  
Тηλ: + 30-210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Тел: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Тел: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Тél: +32 (0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

**Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Тел.: +36 1 888 53 00  
hungary\_msd@merck.com

**Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Тел: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Тел: +351 21 4465700  
inform\_pt@merck.com

**România**

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

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.  
Тел: + 386 1 5204201  
msd\_slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Тел.: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**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 67364 224  
msd\_lv@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 9 804650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 (0)77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**United Kingdom**

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

**Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}.**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.