

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

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Sitagliptin SUN 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Sitagliptin SUN 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Sitagliptin SUN 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

### Sitagliptin SUN 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab sitagliptiinfumaraati koguses, mis vastab 25 mg sitagliptiinile.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 4 mg hüdrogeenitud riitsinusõli.

### Sitagliptin SUN 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab sitagliptiinfumaraati koguses, mis vastab 50 mg sitagliptiinile.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 8 mg hüdrogeenitud riitsinusõli.

### Sitagliptin SUN 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab sitagliptiinfumaraati koguses, mis vastab 100 mg sitagliptiinile.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 16 mg hüdrogeenitud riitsinusõli.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

### Sitagliptin SUN 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Heleroosa värvusega ümmargused õhukese polümeerikattega tabletid, mõõtudega ligikaudu 6 mm x 3 mm, mille ühel küljel on pimestruktuur "F1" ja teine külg on sile.

### Sitagliptin SUN 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Helebeež, ümmargused õhukese polümeerikattega tabletid, mõõtudega ligikaudu 8 mm x 4 mm, mille ühel küljel on pimestruktuur "F2" ja teine külg on sile.

### Sitagliptin SUN 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Beeži värvi ümmargused õhukese polümeerikattega tabletid, mõõtudega ligikaudu 10 mm x 4,5 mm, mille ühel küljel on pimestruktuur "F3" ja teine külg on sile.

## 4. KLIINILISED ANDMED

## 4.1 Näidustused

Sitagliptin SUN on näidustatud parema glükeemilise kontrolli saavutamiseks 2. tüüpi diabeediga täiskasvanutel.

Üksikravina

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

Suukaudse kaksikravina kombinatsioonis

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

Suukaudse kolmikravina kombinatsioonis

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

Sitagliptin SUN on näidustatud ka täiendava ravina lisaks insuliinile (metformiiniga või ilma), kui dieedi ja füüsilise koormuse ning stabiilses annuses insuliiniga ei ole saavutatud piisavat glükeemilist kontrolli.

## 4.2 Annustamine ja manustamisviis

### Annustamine

Annus on 100 mg sitagliptiini üks kord ööpäevas. Kasutamisel kombinatsioonis metformiini ja/või PPAR $\gamma$  agonistiga ei muudeta metformiini ja/ega PPAR $\gamma$  agonisti annust ja sitagliptiini manustatakse samaaegselt.

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

### Vahelejäänud annus

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

### Patsientide erirühmad

#### *Neerukahjustus*

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

Kerge neerukahjustusega patsientidel (glomerulaarfiltratsiooni määr [GFR]  $\geq 60$  kuni  $< 90$  ml/min) ei ole vaja annust muuta.

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

Mõõduka neerukahjustusega patsientidel (GFR  $\geq 30$  kuni  $< 45$  ml/min) on sitagliptiini annus 50 mg üks kord ööpäevas.

Raske neerukahjustusega patsientidel (GFR  $\geq 15$  kuni  $< 30$  ml/min) või lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel (GFR  $< 15$  ml/min), sh need, kes vajavad hemodialüüsi või peritoneaaldialüüsi, on sitagliptiini annus 25 mg üks kord ööpäevas. Ravi võib manustada sõltumata dialüüsi ajastusest.

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

#### *Maksakahjustus*

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

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

#### *Eakad*

Vanuse põhjal ei ole vaja annust muuta.

#### *Lapsed*

Sitagliptiini ei tohi kasutada lastel ja noorukitel vanuses 10 kuni 17 aastat seoses ebapiisava efektiivsusega. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2. Sitagliptiini ei ole uuritud alla 10-aastastel lastel.

#### Manustamisviis

Suukaudne.

Sitagliptin SUN'i võib manustada koos toiduga või ilma.

### **4.3 Vastunäidustused**

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

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

#### Üldine

Sitagliptiini ei tohi kasutada 1. tüüpi diabeediga patsientidel või diabeetilise ketoatsidoosi raviks.

#### Äge pankreatiit

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

ravimpreparaatide kasutamine; ägeda pankreatiidi kinnitatud diagnoosi korral ei tohi sitagliptiini kasutamist uuesti alustada. Pankreatiiti põdenud patsientide korral tuleb olla ettevaatlik.

#### Hüperglükeemia kombinatsioonis teiste hüperglükeemia vastaste ravimitega

Kliinilistes uuringutes, mille käigus sitagliptiini kasutati ainuravimina ja osana kombinatsioonravist ravimitega, mis teadaolevalt ei põhjusta hüperglükeemiat (st metformiin ja/või PPAR $\gamma$  agonist), oli sitagliptiini puhul kirjeldatud hüperglükeemia esinemissagedus sarnane esinemissagedusega platseebot saanud patsientidel. Sitagliptiini kasutamisel koos insuliini või sulfonüüluureaga on täheldatud hüperglükeemia esinemist. Seetõttu võib kaaluda väiksemat sulfonüüluurea või insuliini annust, et vähendada hüperglükeemia riski (vt lõik 4.2).

#### Neerukahjustus

Sitagliptiin eritub neerude kaudu. Et saavutada sitagliptiini puhul sarnaseid plasmakontsentratsioone kui normaalse neerufunktsiooniga patsientidel, soovitatakse patsientidel, kelle GFR < 45 ml/min, sh lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel, kes vajavad hemodialüüsi või peritoneaaldialüüsi, kasutada väiksemaid annuseid (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

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

#### Ülitundlikkusreaktsioonid

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

#### Bulloosne pemfigoid

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

#### Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tableti, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

#### Hüdrogeenitud riitsinusõli

See ravimpreparaat sisaldab hüdrogeenitud riitsinusõli, mis võib põhjustada maoärritust ja kõhulahtisust.

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

#### Teiste ravimite toime sitagliptiinile

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

*In vitro* uuringud on näidanud, et sitagliptiini piiratud metabolismi eest vastutav põhiline ensüüm on CYP3A4, mida toetab CYP2C8. Normaalse neerufunktsiooniga patsientidel on metabolismil (sh CYP3A4 kaudu toimival) vaid vähene roll sitagliptiini kliirensis. Metabolismil võib olla märkimisväärselt suurem roll sitagliptiini eliminatsioonis raske neerukahjustuse või lõppstaadiumis

neeruhaiguse korral. Sellel põhjusel on võimalik, et tugevad CYP3A4 inhibiitorid (nt ketokonasool, itrakonasool, ritonaviir, klaritromütsiin) võivad raske neerukahjustuse või lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel muuta sitagliptiini farmakokineetikat. Tugevatoimeliste CYP3A4 inhibiitorite toimet neerukahjustuse korral ei ole kliinilises uuringus hinnatud.

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

*Metformiin*: Kaks korda ööpäevas 1000 mg metformiini korduv manustamine koos 50 mg sitagliptiiniga ei muutunud oluliselt sitagliptiini farmakokineetikat 2. tüüpi diabeediga patsientidel.

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

#### Sitagliptiini toime teistele ravimitele

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

*In vitro* andmed näitavad, et sitagliptiin ei inhibeerigi 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 katioon-transportüsteemi (*organic cationic transporter*, OCT) substraatidega. Sitagliptiin võib olla *in vivo* p-glükoproteiini nõrk inhibiitor.

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

### Rasedus

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

### Imetamine

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

### Fertiilsus

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

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

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

somnolentsust.

Lisaks peavad patsiendid olema hoiatatud riskist hüpopglükeemia tekkeks, kui sitagliptiini kasutatakse kombinatsioonis sulfonüüluurea või insuliiniga.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

##### Ohutusandmete kokkuvõte

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

##### Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelina

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

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

Kõrvaltoime	Kõrvaltoime esinemissagedus
<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>	
hüpopglükeemia <sup>†</sup>	Sage
<b>Närvisüsteemi häired</b>	
peavalu	Sage
pearinglus	Aeg-ajalt
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>	
interstitsiaalne kopsuhaigus <sup>*</sup>	Esinemissagedus teadmata
<b>Seedetrakti häired</b>	
kõhukinnisus	Aeg-ajalt
oksendamine <sup>*</sup>	Esinemissagedus teadmata
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>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</b>	
artralgia <sup>*</sup>	Esinemissagedus teadmata
müalgia <sup>*</sup>	Esinemissagedus teadmata
seljavalu <sup>*</sup>	Esinemissagedus teadmata

artropaatia*	Esinemissagedus teadmata
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>	
neerufunktsiooni häire*	Esinemissagedus teadmata
äge neerupuudulikkus*	Esinemissagedus teadmata

\* Kõrvaltoimeid täheldati turuletulekujärgse jälgimise käigus.

† Vt lõik 4.4.

‡ Vt allpool “Kardiovaskulaarse ohutuse uuring TECOS”.

### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Lisaks ülal kirjeldatud ravimiga seotud kõrvaltoimetele olid sõltumata põhjuslikust seosest ravimiga teatatud kõrvaltoimeteks, mida esines vähemalt 5% ja sagedamini sitagliptiiniga ravitud patsientidel, ülemiste hingamisteede infektsioon ja nasofarüngiit. Lisaks olid sõltumata põhjuslikust seosest ravimiga teatatud kõrvaltoimeteks, mida esines sagedamini sitagliptiiniga ravitud patsientidel (ei saavutanud 5% taset, kuid esinesid sitagliptiiniga > 0,5% suurema sagedusega kui kontrollgrupis), osteoartriit ja valu jäsemes.

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

### Lapsed

Sitagliptiini kliinilistes uuringutes 2. tüüpi diabeediga lastel vanuses 10 kuni 17 aastat olikõrvaltoimete profiil sarnane täiskasvanutel täheldatuga.

### 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% ja 0,7%. Kinnitatud diagnoosiga pankreatiidijuhtude esinemus oli sitagliptiini ja platseeboravi patsientidel vastavalt 0,3% ja 0,2%.

### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

Tervete isikutega läbi viidud kontrolliga kliinilistes uuringutes manustati kuni 800 mg sitagliptiini üksikannuseid. Ühes uuringus täheldati sitagliptiini 800 mg annuse kasutamisel QTc minimaalset



pikenemist, mida ei loeta kliiniliselt oluliseks. Üle 800 mg annuste manustamise kogemus kliinilistes uuringutes puudub. I faasi korduvate annuste uuringus ei täheldatud annusega seotud kliinilisi kõrvaltoimeid sitagliptiini kasutamisel annustes kuni 600 mg ööpäevas kuni 10 päeva jooksul ja 400 mg ööpäevas kuni 28 päeva vältel.

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

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

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

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

#### Toimemehhanism

Sitagliptiin kuulub suukaudsete antihüperglükeemiliste ravimite rühma, mida nimetatakse dipeptidüülpeptidaas-4 (DPP-4) inhibiitoriteks. Selle ravimi kasutamisel täheldatud veresuhkru sisalduse vähenemist võib vahendada aktiivsete inkretiinhormoonide sisalduse suurenemine. Inkretiinhormoonid, sealhulgas glükagoonitaoline peptiid-1 (GLP-1) ja glükoos-sõltuv insulintroopne polüpeptiid (GIP), vabanevad soolest kogu päeva jooksul ning nende sisaldus suureneb söömise järgselt. Inkretiinid on osa endogeensetest süsteemist, mis osaleb glükoosi homöostaasi füsioloogilises regulatsioonis. Kui vere glükoosisisaldus on normaalne või kõrge, suurendavad GLP-1 ja GIP rakusiseste signaali ülekanderadade (sh tsükilise AMP) kaudu insuliini sünteesi ja vabanemist pankrease beetarakkudest. Ravi GLP-1 või DPP-4 inhibiitoritega 2. tüüpi diabeedi loomkatsetes on näidanud beetarakkude reaktsiooni paranemist glükoosile ning insuliini biosünteesi ja vabanemise stimuleerimist. Suurema insuliinisisalduse korral suureneb glükoosi sidumine kudedes. Lisaks vähendab GLP-1 glükagooni sekretsiooni pankrease alfarakkudest. Glükagooni kontsentratsiooni langus koos kõrgema insuliinisisaldusega viib glükoosi vähenenud tootmiseni maksas, mille tulemusena väheneb vere glükoosisisaldus. GLP-1 ja GIP toimed on glükoos-sõltuvad, nii et kui vere glükoosisisaldus on madal, ei toimu insuliini vabanemise stimulatsiooni ja glükagooni sekretsiooni pärssimist GLP-1 poolt. Nii GLP-1 kui ka GIP puhul suureneb insuliini vabanemise stimuleerimine glükoosi kontsentratsiooni tõusmisel üle normi. Lisaks ei mõjuta GLP-1 normaalset glükagooni vastust hüperglükeemiale. GLP-1 ja GIP aktiivsust limiteerib ensüüm DPP-4, mis hüdrolyüsib inkretiinhormoonid kiiresti inaktiivseteks produktideks. Sitagliptiin takistab inkretiinhormoonide hüdrolyüüsi DPP-4 poolt, suurendades seeläbi GLP-1 ja GIP aktiivsete vormide kontsentratsiooni plasmas. Suurendades aktiivsete inkretiinide sisaldust, suurendab sitagliptiin insuliini vabanemist ja vähendab glükagooni sisaldust glükoosist sõltuvalt. 2. tüüpi diabeedi ja hüperglükeemiaga patsientidel viivad need insuliini- ja glükagoonisisalduse muutused glükeeritud hemoglobiini (HbA<sub>1c</sub>) ning tühja kõhuga ja einejärgse glükoosisisalduse vähenemiseni. Sitagliptiini glükoos-sõltuv mehhanism erineb sulfonüüluureate mehhanismist, mis suurendavad insuliini sekretsiooni isegi siis, kui glükoosi kontsentratsioon on väike, ja võivad põhjustada hüperglükeemiat 2. tüüpi diabeedi põdevatel ja normaalsetel isikutel. Sitagliptiin on tugev ja väga selektiivne ensüümi DPP-4 inhibiitor ja ei inhibeerib terapeutilistes annustes väga sarnaseid ensüüme DPP-8 ja DPP-9.

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

## Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Üldiselt viis sitagliptiin veresuhkru sisalduse vähenemiseni, kui seda kasutati monoterapiiana või kombinatsioonravis 2. tüüpi diabeediga täiskasvanutel (vt tabel 2).

Viidi läbi kaks uuringut sitagliptiini monoterapiia efektiivsuse ja ohutuse hindamiseks. Ravi sitagliptiiniga annuses 100 mg üks kord ööpäevas monoterapiiana viis HbA<sub>1c</sub> tühja kõhuga plasma glükoosisisalduse (FPG) ja 2-tunnise einejärgse glükoosisisalduse (2-tunni PPG) märkimisväärse paranemiseni võrreldes platseeboga kahes 18- ja 24-nädalase kestusega uuringus. Täeldati beetarakkude funktsiooni surrogaatmarkerite (sh HOMA-β, *Homeostasis Model Assessment-β*), proinsuliini ja insuliini suhte ning beetarakkude standardeine tolerantsustestile reageerimise näitajate märkimisväärset paranemist. Sitagliptiiniga ravi saanud patsientidel oli hüpoglükeemia esinemissagedussarnane platseeboga. Sitagliptiini ravi ajal ei suurenenud kehakaal kummaski uuringus, samal ajal kui platseebot saanud patsientidel täheldati vähest kehakaalu langust.

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

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

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

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

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

**Tabel 2. HbA<sub>1c</sub> tulemused platseebokontrollitud monoterapiia ja kombinatsioonravi uuringutes\***

Uuring	HbA <sub>1c</sub> keskmine algväärtus (%)	HbA <sub>1c</sub> keskmine muutusalgväärtusest (%) <sup>†</sup>	HbA <sub>1c</sub> platseebokorrigeeritud keskmine muutus (%) <sup>‡</sup> (95% CI)
<b>Monoteraapia uuringud</b>			
Sitagliptiin 100 mg üks kord ööpäevas <sup>§</sup> (N= 193)	8	-0,5	-0,6 <sup>‡</sup> (-0,8, -0,4)
Sitagliptiin 100 mg üks kord ööpäevas <sup>%</sup> (N= 229)	8	-0,6	-0,8 <sup>‡</sup> (-1, -0,6)
<b>Kombinatsioonravi uuringud</b>			
Sitagliptiin 100 mg üks kord ööpäevas, lisatuna käimasolevale metformiiniga ravile <sup>%</sup> (N=453)	8	-0,7	-0,7 <sup>‡</sup> (-0,8, -0,5)
Sitagliptiin 100 mg üks kord ööpäevas, lisatuna käimasolevale pioglitasoniga ravile <sup>%</sup> (N=163)	8,1	-0,9	-0,7 <sup>‡</sup> (-0,9, -0,5)
Sitagliptiin 100 mg üks kord ööpäevas, lisatuna käimasolevale glimepiriidiga ravile <sup>%</sup> (N=102)	8,4	-0,3	-0,6 <sup>‡</sup> (-0,8, -0,3)
Sitagliptiin 100 mg üks kord ööpäevas, lisatuna käimasolevale ravile glimepiriidi + metformiiniga <sup>%</sup> (N=115)	8,3	-0,6	-0,9 <sup>‡</sup> (-1,1, -0,7)
Sitagliptiin 100 mg üks kord ööpäevas, lisatuna käimasolevale ravile pioglitasoni + metformiiniga <sup>#</sup> (N=152)	8,8	-1,2	-0,7 <sup>‡</sup> (-1, -0,5)
Esmane ravi (kaks korda ööpäevas) <sup>%</sup> : sitagliptiin 50 mg+ metformiin 500 mg (N=183)	8,8	-1,4	-1,6 <sup>‡</sup> (-1,8, -1,3)
Esmane ravi (kaks korda päevas) <sup>%</sup> : sitagliptiin 50 mg+ metformiin 1000 mg (N=178)	8,8	-1,9	-2,1 <sup>‡</sup> (-2,3, -1,8)
Sitagliptiin 100 mg üks kord ööpäevas, lisatuna käimasolevale ravile insuliiniga (+/- metformiin) <sup>%</sup> (N=305)	8,7	-0,6 <sup>¶</sup>	-0,6 <sup>‡,¶</sup> (-0,7, -0,4)

\* Kõik ravitud patsiendid (ravikavatsuse alusel).

<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> (%) 18. nädalal.

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

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

<sup>¶</sup> Vähimruutude keskmine, kohandatuna metformiini kasutamise järgi 1. visiidil (jah/ei), insuliini kasutamise järgi 1. visiidil

(eelsegatud vs. eelsegamata [keskmise toimeajaga või pikatoimeline] insuliin) ja algväärtuse järgi. Kihipõhise ravi (metformiini ja insuliini kasutamine) koostoimed ei olnud olulised ( $p > 0,10$ ).

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

Uuringus, mis võrdles 100 mg sitagliptiini üks kord päevas või glipisiidi (sulfonüüluurea) efektiivsust ja ohutust, kui see lisati patsientide raviskeemi, kes ei olnud saavutanud veresuhkru sisalduse piisavat vähenemist metformiini monoterapiaga, oli sitagliptiin sarnane glipisiidiga  $HbA_{1c}$  taseme langetamisel. Keskmine glipisiidi annus, mida võrdlevas grupis kasutati, oli 10 mg päevas, ligikaudu 40% patsientidest vajasisid kogu uuringu jooksul glipisiidi annuses  $\leq 5$  mg ööpäevas. Sitagliptiini grupis lõpetas vähese efektiivsuse tõttu ravi siiski rohkem patsiente kui glipisiidi grupis. Sitagliptiiniga ravi saanud patsientidel täheldati kehakaalu märkimisväärselt keskmist langust algväärtusest, samal ajal kui glipisiidi saanud patsientidel täheldati märkimisväärselt kehakaalu suurenemist (-1,5 kg vs. +1,1 kg). Selles uuringus paranes proinsuliini ja insuliini suhe (insuliini sünteesi ja vabanemise tõhususe näitaja) sitagliptiini toime ja halvenes glipisiidravi puhul. Hüpoglükeemia esinemissagedus oli sitagliptiini grupis (4,9%) oluliselt madalam kui glipisiidi grupis (32%).

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

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

129 dialüüsi vajava lõppstaadiumis neeruhaigusega patsiendi hulgas viidi läbi uuring, mis võrdles sitagliptiini 25 mg üks kord ööpäevas ja glipisiidi 2,5 kuni 20 mg ööpäevas. 54 nädala pärast oli algse  $HbA_{1c}$  keskmine vähenemine -0,72% sitagliptiini puhul ja -0,87% glipisiidi puhul. Selles uuringus oli sitagliptiini 25 mg üks kord ööpäevas manustatud annuse efektiivsus- ja ohutusprofiil üldiselt sarnane sellele, mida on täheldatud teistes monoterapiia uuringutes normaalse neerufunktsiooniga patsientidel.

Hüpopglükeemia esinemissageduses ei olnud kummaski grupis märkimisväärseid erinevusi (sitagliptiin 6,3%; glipisiid 10,8%).

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

TECOS oli randomiseeritud uuring ravikavatsusliku populatsiooni 14 671 patsiendil, kellel oli diagnoositud KV haigus ja HbA<sub>1c</sub> väärtus  $\geq$  6,5 kuni 8%. 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 platseebot (7339), mis lisati HbA<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> 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 või ebastabiilse stenokardia tõttu hospitaliseerimise esmajuhud. Teiseste kardiovaskulaarsete tulemusnäitajate hulka kuulusid kardiovaskulaarse surma, mittefataalse müokardiinfarkti või mittefataalse insuldi esmajuhud; esmase koondnäitaja üksikkomponentide esmajuhud; suremuse kõik põhjused; südame paispuudulikkuse tõttu haiglaravile sattumise juhud.

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

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

	Sitagliptiin 100 mg		Platseebo		Riskitiheduse suhe (95% CI)	p-väärtus <sup>†</sup>
	N (%)	Esinemis-sagedus 100 patsiendi aasta kohta*	N (%)	Esinemis-sagedus 100 patsiendi aasta kohta*		
<b>Ravikavatsusliku populatsiooni analüüs</b>						
<b>Patsientide arv</b>	7332		7339			
<b>Esmane koondtulemusnäitaja</b> (Kardiovaskulaarne surm, mittefataalne müokardiinfarkt, mittefataalne insult või hospitaliseerimine ebastabiilse stenokardia tõttu)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89...1,08)	<0,001
<b>Teisene koondtulemusnäitaja</b> (Kardiovaskulaarnesurm, mittefataalne müokardiinfarkt või mittefataalne insult)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89...1,1)	<0,001
<b>Sekundaarne tulemusnäitaja</b>						
Kardiovaskulaarne surm	380 (5,2)	1,7	366 (5)	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)	0,76
Hospitaliseerimine ebastabiilse stenokardia tõttu	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,9 (0,7...1,16)	0,419
Surm mistahes põhjusel	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,9...1,14)	0,875
Hospitaliseerimine südamepuudulikkuse tõttu <sup>‡</sup>	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1 (0,83...1,2)	0,983

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

<sup>†</sup> Põhineb piirkondlikult stratifitseeritud Cox mudelil. Koondtulemusnäitajate p-väärtused vastavad mittehalvemuse testile, millega sooviti näidata, et riskitiheduste suhe oli alla 1,3. Kõigi teiste tulemusnäitajate puhul vastavad p-väärtused riskitiheduste suhte erinevuste testile.

<sup>‡</sup> Südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimiste analüüs kohandati vastavalt ravieelsele südamepuudulikkuse anamneesile.

## Lapsed

Viidi läbi 54-nädalane topeltpime uuring, et hinnata üks kord ööpäevas manustatava 100 mg sitagliptiini efektiivsust ja ohutust 2. tüüpi diabeediga lastel (10...17-aastased), kes ei olnud saanud hüperglükeemiavastast ravi vähemalt 12 nädala jooksul (HbA1c 6,5% kuni 10%) või olid saanud stabiilses annuses insuliini vähemalt 12 nädalat (HbA1c 7% kuni 10%). Patsiendid randomiseeriti saama 100 mg sitagliptiini üks kord ööpäevas või platseebot 20 nädala jooksul.

Keskmine ravieelne HbA1c oli 7,5%. Ravi 100 mg sitagliptiiniga ei viinud HbA1c olulise paranemiseni 20. nädalal. HbA1c vähenemine sitagliptiiniga ravitud patsientidel (N=95) oli 0%, võrreldes 0,2%-ga platseeboga ravitud patsientidel (N=95), erinevusega -0,2% (95% CI: -0,7; 0,3). Vt lõik 4.2.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Imendumine

Pärast 100 mg annuse suukaudset manustamist tervetele isikutele imendus sitagliptiin kiiresti, maksimaalne kontsentratsioon plasmas saabus 1...4 tundi (mediaanne  $T_{max}$ ) 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. Kuus metaboliiti leiti jälgedena ja eeldatavasti ei osale sitagliptiini DPP-4 inhibeerivas toimes. *In vitro* uuringud näitasid, et sitagliptiini piiratud metabolism toimib peamiselt CYP3A4 ja vähesel määral CYP2C8 vahendusel.

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

### Eritumine

Pärast [<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-transportüsteemi-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 substraat tsüklosporiin sitagliptiini renaalset kliirensit. Sitagliptiin ei ole OCT2 või OAT1 või PEPT1/2 transportüsteemide 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). Et saavutada sitagliptiini puhul sarnaseid plasmakontsentratsioone kui normaalse neerufunktsiooniga patsientidel, soovitatakse patsientidel, kelle GFR < 45 ml/min, kasutada väiksemaid annuseid (vt lõik 4.2).

### Maksakahjustus

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

### Eakad

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

### Lapsed

Sitagliptiini (ühelikordne annus 50 mg, 100 mg või 200 mg) farmakokineetikat uuriti 2. tüüpi diabeediga lastel (vanuses 10 kuni 17 aastat). Selles populatsioonis oli sitagliptiini annusele kohandatud AUC plasmas ligikaudu 18% võrra väiksem võrreldes 100 mg annusega 2. tüüpi diabeediga täiskasvanud patsientidel. Seda ei peeta kliiniliselt oluliseks erinevuseks võrreldes täiskasvanud patsientidega, põhinedes ühtlasel FK/FD suhtel 50 mg ja 100 mg annuste vahel. Sitagliptiiniga ei ole läbi viidud uuringuid <10-aastastel lastel.

### Teised patsientide erirühmad

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

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Nefro- ja hepatotoksilisust täheldati närilistel süsteemse ekspositsiooni väärtuste puhul, mis olid 58 korda suuremad inimesel saavutatavast ekspositsioonist; vastav toime puudus inimesel saavutatavast ekspositsioonist 19 korda suuremate väärtuste puhul. Lõikehammaste arengu anomaaliaid täheldati rottidel ekspositsiooni väärtuste puhul, mis olid 67 korda suuremad kliinilisest ekspositsioonist; see leid puudus 58 korda suuremate väärtuste puhul rottidel läbi viidud 14-nädalasesuuringus. Nende leidude tähtsus inimestele ei ole teada. Mõõduvaid raviga seotud nähtusid, millest mõned viitavad neurotoksilisusele (nt avatud suuga hingamine, süljevoolus, valge vahutav okse, ataksia, värisemine, vähenenud aktiivsus ja/või kүүrus 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 olid 58 korda suuremad inimesel saavutatavast ekspositsioonist. Kuna hepatotoksilisus ei ole korrelatsioonis maksakasvajate tekkega rottidel, on maksakasvajate suurenemine esinemissagedus rottidel tõenäoliselt sekundaarne kroonilisele maksakahjustusele selle suure annuse kasutamisel. Kuna neoplastilisi muutusi ei tekkinud 19 korda suuremate ekspositsiooniväärtuste puhul, ei loeta neid leide inimesele olulisteks.

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

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

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



## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti sisu

kaltsiumvesinikfosfaat (E341)  
krospovidoon tüüp A (E1202)  
hüdrogeenitud riitsinusõli  
glütserooldibehenaat  
magneesiumstearaat (E470b)

#### Tableti kate

hüpromelloos 2910/5 (E464)  
titaandioksiid (E171)  
makrogool 6000 (E1521)  
talk (E553b)  
punane raudoksiid (E172)  
kollane raudoksiid (E172)

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

2 aastat

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

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

Sitagliptiin SUN õhukese polümeerikattega tabletid on pakendatud PA/Alu/PE+kuivatusaine/HDPE/Alu blistritesse, karpidesse, milles on 28, 56 või 98 õhukese polümeerikattega tabletti.

Sitagliptiin SUN õhukese polümeerikattega tabletid on saadaval ka HDPE-pudelites, milles on 90 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132JH Hoofddorp  
Holland

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

### Sitagliptin SUN 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/21/1598/001  
EU/1/21/1598/002  
EU/1/21/1598/003  
EU/1/21/1598/004

### Sitagliptin SUN 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/21/1598/005  
EU/1/21/1598/006  
EU/1/21/1598/007  
EU/1/21/1598/008

### Sitagliptin SUN 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/21/1598/009  
EU/1/21/1598/010  
EU/1/21/1598/011  
EU/1/21/1598/012

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 09. detsember 2021

## **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 VASTUTAVAD TOOTJAD**
- 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 VASTUTAVAD TOOTJAD**

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132JH Hoofddorp  
Holland

Terapia S.A.  
Str. Fabricii nr. 124  
Cluj-Napoca, 400632  
Rumeenia

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 mistahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutadariski/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

### VÄLISPAKEND

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Sitagliptin SUN 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
sitagliptiin

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab sitagliptiinfumaraati koguses, mis vastab 25 mg sitagliptiinile.

#### 3. ABIAINED

See sisaldab ka hüdrogeenitud riitsinusõli. Lisateabe saamiseks vaadake infolehte.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

õhukese polümeerikattega tablett

Välispakend blisterpakendi jaoks:

28 õhukese polümeerikattega tabletti

56 õhukese polümeerikattega tabletti

98 õhukese polümeerikattega tabletti

Välispakend pudeli jaoks:

90 õhukese polümeerikattega tabletti

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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
Holland

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/21/1598/001	28 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/21/1598/002	56 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/21/1598/003	98 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/21/1598/004	90 õhukese polümeerikattega tabletti

**13. PARTII NUMBER**

Lot

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

sitagliptin sun 25 mg

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

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN



**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
BLISTRID**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Sitagliptin SUN 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
sitagliptiin

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Sun Pharma 

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

## **SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

### **PUDELI SILT**

#### **1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Sitagliptin SUN 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
sitagliptiin

#### **2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab sitagliptiinfumaraati koguses, mis vastab 25 mg sitagliptiinile.

#### **3. ABIAINED**

See sisaldab ka hüdrogeenitud riitsinusõli. Lisateabe saamiseks vaadake infolehte.

#### **4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

õhukese polümeerikattega tablett

90 õhukese polümeerikattega tabletti

#### **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**

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

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Sun Pharma logo

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

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

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### VÄLISPAKEND

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Sitagliptin SUN 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
sitagliptiin

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab sitagliptiinfumaraati koguses, mis vastab 50 mg sitagliptiinile.

#### 3. ABIAINED

See sisaldab ka hüdrogeenitud riitsinusõli. Lisateabe saamiseks vaadake infolehte.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

õhukese polümeerikattega tablett

Välispakend blisterpakendi jaoks:

28 õhukese polümeerikattega tabletti

56 õhukese polümeerikattega tabletti

98 õhukese polümeerikattega tabletti

Välispakend pudeli jaoks:

90 õhukese polümeerikattega tabletti

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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
Holland

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/21/1598/005	28 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/21/1598/006	56 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/21/1598/007	98 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/21/1598/008	90 õhukese polümeerikattega tabletti

**13. PARTII NUMBER**

Lot

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

sitagliptin sun 50 mg

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

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
BLISTRID**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Sitagliptin SUN 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
sitagliptiin

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Sun Pharma 

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

**SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****PUDELI SILT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Sitagliptin SUN 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
sitagliptiin

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab sitagliptiinfumaraati koguses, mis vastab 50 mg sitagliptiinile.

**3. ABIAINED**

See sisaldab ka hüdrogeenitud riitsinusõli. Lisateabe saamiseks vaadake infolehte.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

õhukese polümeerikattega tablett

90 õhukese polümeerikattega tabletti

**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**

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

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Sun Pharma logo

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

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

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**



## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### VÄLISPAKEND

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Sitagliptin SUN 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
sitagliptiin

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab sitagliptiinfumaraati koguses, mis vastab 100 mg sitagliptiinile.

#### 3. ABIAINED

See sisaldab ka hüdrogeenitud riitsinusõli. Lisateabe saamiseks vaadake infolehte.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

õhukese polümeerikattega tablett

Välispakend blisterpakendi jaoks:

28 õhukese polümeerikattega tabletti

56 õhukese polümeerikattega tabletti

98 õhukese polümeerikattega tabletti

Välispakend pudeli jaoks:

90 õhukese polümeerikattega tabletti

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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
Holland

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/21/1598/009	28 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/21/1598/010	56 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/21/1598/011	98 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/21/1598/012	90 õhukese polümeerikattega tabletti

**13. PARTII NUMBER**

Lot

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

sitagliptin sun 100 mg

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

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
BLISTRID**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Sitagliptin SUN 100 mg õhukese polümeerikattega tableted  
sitagliptiin

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Sun Pharma 

**3. KÕLBLIKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

## **SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

### **PUDELI SILT**

#### **1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Sitagliptin SUN 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
sitagliptiin

#### **2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab sitagliptiinfumaraati koguses, mis vastab 100 mg sitagliptiinile.

#### **3. ABIAINED**

See sisaldab ka hüdrogeenitud riitsinusõli. Lisateabe saamiseks vaadake infolehte.

#### **4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

õhukese polümeerikattega tablett

90 õhukese polümeerikattega tabletti

#### **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**

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

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Sun Pharma logo

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

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

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave patsiendile

### Sitagliptin SUN 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid Sitagliptin SUN 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid Sitagliptin SUN 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid sitagliptiin

**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 Sitagliptin SUN ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Sitagliptin SUN'i võtmist
3. Kuidas Sitagliptin SUN'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Sitagliptin SUN'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on Sitagliptin SUN ja milleks seda kasutatakse

Sitagliptin SUN sisaldab toimeainet sitagliptiin, mis kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse DPP-4 (dipeptidüülpeptidaas 4) inhibiitoriteks ja mis alandavad 2. tüüpi suhkurtõvega täiskasvanud patsientide veresuhkru sisaldust.

See ravim aitab tõsta pärast sööki toodetava insuliini taset ja vähendab organismis toodetava suhkru kogust.

Arst on teile selle ravimi määranud selleks, et aidata alandada veresuhkru sisaldust, mis on 2. tüüpi suhkurtõve tõttu liiga kõrge. Seda ravimit võib kasutada eraldi või kombinatsioonis teatud teiste veresuhkru taset alandavate ravimitega (insuliin, metformiin, sulfonüüluuread või glitasoonid), mida te juba võtate diabeedi raviks, samaaegselt toitumise ja kehalise aktiivsuse plaaniga.

Mis on 2. tüüpi suhkurtõbi?

2. tüüpi suhkurtõbi on haigus, mille puhul teie 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, milleks on südamehaigus, neeruhaigus, pimedaksjäämine või amputatsioon.

#### 2. Mida on vaja teada enne Sitagliptin SUN'i võtmist

##### Sitagliptin SUN'i ei tohi võtta

- kui olete sitagliptiini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

##### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Sitagliptiini 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 Sitagliptin SUN'i võtmise.

Informeerige oma arsti sellest, kui teil on või on olnud:

- kõhunäärmehaigus (nt kõhunäärme põletik).
- sapikivitõbi, alkoholisõltuvus või väga kõrge triglütseriidide (rasvaliik) sisaldus teie veres. Nendehaigusseisundite korral võib suureneda võimalus pankreatiidi tekkeks (vt lõik 4).
- 1. tüüpi suhkurtõbi.
- diabeetiline ketoatsidoos (diabeedi tüsistus, millega kaasneb kõrge veresuhkru sisaldus, kiire kehakaalu langus, iiveldus või oksendamine).
- mis tahes varem esinenud või praegu esinevad neeruprobleemid.
- allergiline reaktsioon sitagliptiinile (vt lõik 4).

See ravim ei põhjusta suure tõenäosusega madalat veresuhkru sisaldust, sest see ei toimi siis, kui veresuhkur on madal. Siiski, kui seda ravimit kasutatakse kombinatsioonis sulfonüüluurea või insuliiniga, võib veresuhkru sisaldus väheneda (hüpoglükeemia). Teie arst võib vähendada teie sulfonüüluurea või insuliini annust.

### **Lapsed ja noorukid**

Lapsed ja alla 18-aastased noorukid ei tohi seda ravimit kasutada. See ravim ei ole efektiivne lastel ja noorukitel vanuses 10 kuni 17 aastat. Ei ole teada, kas selle ravimi kasutamine alla 10-aastastel lastel on ohutu ja efektiivne.

### **Muud ravimid ja Sitagliptin SUN**

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Teavitage oma arsti eriti sel juhul, kui võtate digoksiini (ravim, mida kasutatakse südame rütmihäirete ja teiste südamehaiguste raviks). Vajalik võib olla digoksiini sisalduse kontrollimine teie veres, kui seda võetakse koos sitagliptiiniga.

### **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 raseduse ajal kasutada.

Ei ole teada, kas see ravim eritub rinnapiima. Kui te toidate last rinnaga või kavatsete seda teha, eitohi te seda ravimit kasutada.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

See ravim ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise või masinate käsitsemise võimet. Siiski on teatatud peeringlusest ja unisusest, mis võib mõjutada teie võimet juhtida autot ja käsitseda masinaid.

Selle ravimi võtmine koos selliste ravimitega nagu sulfonüüluuread või insuliin võib põhjustada hüpoglükeemiat, mis võib mõjutada teie võimet juhtida autot ja käsitseda masinaid või töötada ilma kindla toeta.

### **Sitagliptin SUN sisaldab naatriumi**

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

### **Sitagliptin SUN sisaldab hüdروgeenitud riitsinusõli**

Võib põhjustada maoärritust ja kõhulahtisust.

## **3. Kuidas Sitagliptin SUN'i võtta**

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



Tavaline soovitatav annus on:

- üks 100 mg õhukese polümeerikattega tablett
- üks kord ööpäevas
- suu kaudu

Kui teil on neeruprobleeme, võib arst teile määrata väiksemad annused (nt 25 mg või 50 mg).

Seda ravimit võib võtta koos toiduga või ilma.

Arst võib määrata selle ravimi eraldi või koos teatud teiste veresuhkru sisaldust alandavate ravimitega.

Dieet ja füüsiline koormus võivad aidata veresuhkru sisaldust alandada. Sitagliptiini võtmise ajal on tähtis järgida arsti poolt soovitatud dieedi ja füüsilise koormuse programmi.

### **Kui te võtate Sitagliptin SUN'i rohkem, kui ette nähtud**

Kui te võtate seda ravimit määratust suuremas annuses, pöörduge otsekohe oma arsti poole.

### **Kui te unustate Sitagliptin SUN'i 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 Sitagliptin SUN'i võtmise**

Jätkake selle ravimi võtmist senikaua, kuni arst seda määrab, et püsiks kontroll veresuhkru väärtuste üle. Te ei tohi lõpetada selle ravimi võtmist enne, kui olete pidanud nõu oma arstiga.

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 sitagliptiini võtmine ja võtke otsekohe ühendust arstiga, kui märkate mõnda järgmistest tõsistest 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.

Kui teil tekivad tõsised allergilised reaktsioonid (esinemissagedus teadmata), sealhulgas lööve, nõgestõbi, villid nahal/naha ketendus ja näo, huulte, keele ja kõri paistetus, mis võivad põhjustada raskusi hingamisel või neelamisel, lõpetage selle ravimi võtmine ja helistage otsekohe oma arstile. Arst võib teile määrata ravimi allergilise reaktsiooni ravimiseks ja teise ravimi suhkurtõve raviks.

Mõnedel patsientidel on sitagliptiini ja metformiini võtmisel tekkinud järgmised kõrvaltoimed:

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st): madal veresuhkru tase, iiveldus, kõhupuhitus, oksendamine.  
Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st): kõhuvalu, kõhulahtisus, kõhukinnisus, unisus.

Mõnedel patsientidel on sitagliptiini ja metformiini koosmanustamise alguses tekkinud erinevat tüüpi ebamugavustunne maos (esinemissagedus on sage).

Mõnedel patsientidel on sitagliptiini ja sulfonüüluurea ja metformiini võtmisel tekkinud järgmised kõrvaltoimed:

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st): madal veresuhkru sisaldus.  
Sage: kõhukinnisus.

Mõnedel patsientidel on sitagliptiini ja pioglitasoni võtmisel tekkinud järgmised kõrvaltoimed:

Sage: kõhupuhitus, käte või jalgade turse.

Mõnedel patsientidel on sitagliptiini võtmisel koos pioglitasoni ja metformiiniga tekkinud järgmised kõrvaltoimed:

Sage: käte või jalgade turse.

Mõnedel patsientidel on sitagliptiini ja insuliini (koos metformiiniga või ilma) kasutamisel tekkinud järgmised kõrvaltoimed:

Sage: gripp.

Aeg-ajalt: suukuivus.

Mõnedel patsientidel on kliinilistes uuringutes ainult sitagliptiini võtmisel või müügiloa saamise järgselt ainult sitagliptiini manustamisel ja/või manustamisel koos teiste diabeediravimitega tekkinud järgmised kõrvaltoimed:

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

Aeg-ajalt: pearinglus, kõhukinnisus, sügelus.

Harv: vereliistakute arvu vähenemine

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

### **Kõrvaltoimetest teatamine**

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 teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas Sitagliptin SUN'i säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

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

## **6. Pakendi sisu ja muu teave**

### **Mida Sitagliptin SUN sisaldab**

- Toimeaine on sitagliptiin:

- Üks Sitagliptin SUN 25 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab sitagliptiinfumaraati koguses, mis vastab 25 mg sitagliptiinile.
- Üks Sitagliptin SUN 50 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab sitagliptiinfumaraati koguses, mis vastab 50 mg sitagliptiinile.
- Üks Sitagliptin SUN 100 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab sitagliptiinfumaraati koguses, mis vastab 100 mg sitagliptiinile.

- Teised koostisosad on:

- Tableti sisu: kaltsiumvesinikfosfaat (E341), krospovidoon tüüp A (E1202), hüdrogeenitud riitsinusõli, glütserooldibehenaat, magneesiumstearaat (E470b).
- Tableti kate: hüpromelloos 2910/5 (E464), titaandioksiid (E171), makrogool 6000 (E1521), talk (E553b), punane raudoksiid (E172), kollane raudoksiid (E172).

### **Kuidas Sitagliptin SUN välja näeb ja pakendi sisu**

- Sitagliptin SUN 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid: heleroosa värvusega ümmargused õhukese polümeerikattega tabletid, mõõtudega ligikaudu 6 mm x 3 mm, mille ühel küljel on pimetrukis "F1" ja teine külg on sile.
- Sitagliptin SUN 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid: helebeež, ümmargused õhukese polümeerikattega tabletid, mõõtudega ligikaudu 8 mm x 4 mm, mille ühel küljel on pimetrukis "F2" ja teine külg on sile.
- Sitagliptin SUN 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid: beeži värvi ümmargused õhukese polümeerikattega tabletid, mõõtudega ligikaudu 10 mm x 4,5 mm, mille ühel küljel on pimetrukis "F3" ja teine külg on sile.

Sitagliptin SUN õhukese polümeerikattega tabletid on pakendatud PA/Alu/PE+kuivatusaine/HDPE/Alu blistritesse. Need on saadaval 28, 56 või 98 õhukese polümeerikattega tabletti pakendis.

Sitagliptin SUN õhukese polümeerikattega tabletid on saadaval ka pakendites, mis sisaldavad ühte HDPE pudelit, milles on 90 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **Müügihoa hoidja**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132JH Hoofddorp  
Holland

### **Tootja**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132JH Hoofddorp  
Holland

Terapia S.A.  
Str. Fabricii nr. 124  
Cluj-Napoca, 400632  
Rumeenia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügihoa hoidja kohaliku esindaja poole:

**België/Belgique/Belgien/България/Česká republika/  
Danmark/Eesti/Ελλάδα/Hrvatska/Ireland/Ísland/  
Κύπρος/Latvija/Lietuva/Luxembourg/Luxemburg/Magyarország/  
Malta/Nederland/Norge/Österreich/Portugal/  
Slovenija/Slovenská republika/Suomi/Finland/Sverige**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
Nederland/Pays-Bas/Niederlande/Нидерландия/Nizozemsko/  
Nederlandene/Holland/Ολλανδία/Nizozemska/The Netherlands/Holland/  
Ολλανδία/Niderlande/Nyderlandai/Pays-Bas/Niederlande/Hollandia/  
L-Olanda/Nederland/Nederland/Niederlande/Países Baixos/  
Nizozemska/Holandsko/Alankomaat/Nederländerna/Nederländerna  
Tel./тел./tlf./τηλ./Sími/τηλ./Tlf./Puh./  
+31 (0)23 568 5501

### **Deutschland**

Sun Pharmaceuticals Germany GmbH

Hemmelrather Weg 201  
51377 Leverkusen  
Deutschland  
Tel. +49 (0) 214 40399 0

**España**

Sun Pharma Laboratorios, S.L.  
Rambla de Catalunya 53-55  
08007 Barcelona  
España  
tel. +34 93 342 78 90

**France**

Sun Pharma France  
11-15, Quai de Dion Bouton  
92800 Puteaux  
France  
Tel. +33 1 41 44 44 50

**Italia**

Sun Pharma Italia Srl  
Viale Giulio Richard, 1  
20143 Milano  
Italia  
tel. +39 02 33 49 07 93

**Polska**

Ranbaxy (Poland) Sp. Z o. o.  
ul. Kubickiego 11  
02-954 Warszawa  
Polska  
Tel. +48 22 642 07 75

**România**

Terapia S.A.  
Str. Fabricii nr 124  
Cluj-Napoca, Județul Cluj  
România  
Tel. +40 (264) 501 500

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Sun Pharma UK Limited  
6-9 The Square  
Stockley Park  
Uxbridge  
UB11 1FW  
United Kingdom  
Tel. +44 (0) 208 848 8688

**Infoleht on viimati uuendatud**

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