

ILISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xelevia 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Xelevia 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Xelevia 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Xelevia 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks tablett sisaldab sitagliptiinfosfaatmonohüdraati koguses, mis vastab 25 mg sitagliptiinile.

Xelevia 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

Xelevia 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks tablett sisaldab sitagliptiinfosfaatmonohüdraati koguses, mis vastab 100 mg sitagliptiinile.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Xelevia 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Ümmargune, roosa õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel poolel on kiri „221“.

Xelevia 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Ümmargune, helebeež õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel poolel on kiri „112“.

Xelevia 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Ümmargune, beež õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel poolel on kiri „277“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

II tüüpi diabeediga täiskasvanud patsientidel on Xelevia näidustatud parema glükeemilise kontrolli saavutamiseks:

monoteraapiana

- patsientidel, kellel ainult dieedi ja füüsilise koormusega ei ole saavutatud veresuhkru sisalduse piisavat vähenemist ja metformiini ei saa tarvitada vastunäidustuste või talumatuse tõttu.

suukaudse kaksikravina kombinatsioonis

- metformiiniga, kui dieedi ja füüsilise koormuse ning ainult metformiiniga ei ole saavutatud veresuhkru sisalduse piisavat vähenemist.
- sulfonüüluureaga, kui dieedi ja füüsilise koormuse ning ainult maksimaalse talutava sulfonüüluurea annusega ei ole saavutatud veresuhkru sisalduse piisavat vähenemist ning kui metformiini ei saa tarvitada vastunäidustuste või talumatuse tõttu.

- peroksisomaalse proliferaator-aktiveeritud retseptor gamma (PPAR γ) agonistiga (st tiasolidiindiooniga), kui PPAR γ agonist on sobiv ravim ning dieedi ja füüsilise koormuse ning ainult PPAR γ agonistiga ei ole saavutatud veresuhkru sisalduse piisavat vähenemist.

suukaudse kolmikravina kombinatsioonis

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

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

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

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

Kui Xelevia 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] ≥ 60 kuni < 90 ml/min) ei ole vaja annust muuta.

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

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

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

Kuna annuse muutmine sõltub neerufunktsioonist, on soovitatav enne Xelevia 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 Xelevia 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

Xeleviat 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

Xeleviat ei tohi kasutada I 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 Xelevia ja teiste seda potentsiaalselt põhjustada võivate ravimpreparaatide kasutamine; ägeda pankreatiidi kinnitatud diagnoosi korral ei tohi Xelevia kasutamist jätkata. Pankreatiiti põdenud patsientide korral tuleb olla ettevaatlik.

Hüpoglükeemia kombinatsioonis teiste hüperglükeemia vastaste ravimitega

Kliinilistes uuringutes, mille käigus Xeleviat kasutati monoterapiana ja osana kombinatsioonravist ravimitega, mis teadaolevalt ei põhjusta hüpoglükeemiat (st metformiin ja/või PPAR γ agonist), oli sitagliptiini puhul kirjeldatud hüpoglükeemia esinemissagedus sarnane esinemissagedusega platseebot saanud patsientidel. Sitagliptiini kasutamisel koos insuliini või sulfonüüluureaga on täheldatud hüpoglükeemia esinemist. Seetõttu võib kaaluda väiksemat sulfonüüluurea või insuliini annust, et vähendada sulfonüüluurea poolt indutseeritud hüpoglükeemia 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 ülitundlikkusreaktsioonidest sitagliptiiniga ravitud patsientidel. Sealhulgas on teatatud anafülaksia, angioödeemi ja eksfoliativsete nahakahjustuste, sealhulgas Stevensi-Johnsoni sündroomi esinemisest. Need reaktsioonid ilmnemid 3 kuu jooksul peale ravi algust, mõnel juhul ka peale esimest annust. Kui kahtlustatakse ülitundlikkusreaktsiooni, tuleb Xelevia-ravi 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 bullooset pemfigoidi, tuleb ravi Xeleviaga lõpetada.

Natrium

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

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimite toime sitagliptiinile

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

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

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

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

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

Sitagliptiini toime teistele ravimitele

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

In vitro andmed näitavad, et sitagliptiin ei inhibeeri ega indutseeri CYP450 isoensüüme. Kliinilistes uuringutes ei 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-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. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele suurte annuste kasutamisel (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole

teada. Inimestelt saadud andmete puudumise tõttu ei tohi Xeleviat raseduse ajal kasutada.

Imetamine

Ei ole teada, kas sitagliptiin eritub inimese rinnapiima. Loomkatsetes täheldati sitagliptiini eritumist rinnapiima. Xeleviat 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

Xelevia 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 hüpotükeemia tekkeks, kui Xeleviat kasutatakse kombinatsioonis sulfonüüluurea või insuliiniga.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Teatatud on rasketest kõrvaltoimetest, sh pankreatiit ja ülitundlikkusreaktsioonid. Hüpotükeemia 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 monoterapiaga platseebokontrollitud kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt identifitseeritud kõrvaltoimete sagedus

| Kõrvaltoime | Kõrvaltoime esinemissagedus |
|---|-----------------------------|
| Vere ja lümfisüsteemi häired | |
| trombotsütopeenia | Harv |
| | |
| Immuunsüsteemi häired | |
| ülitundlikkusreaktsioonid, sh anafülaktilised reaktsioonid ^{*,†} | Esinemissagedus teadmata |
| | |
| Ainevahetus- ja toitumishäired | |
| hüpotükeemia [†] | Sage |
| | |
| Närvisüsteemi häired | |
| peavalu | Sage |
| peeringlus | Aeg-ajalt |
| | |
| Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired | |
| interstitsiaalne kopsuhaigus [*] | Esinemissagedus teadmata |
| | |
| Seedetrakti häired | |
| kõhukinnisus | Aeg-ajalt |

| Kõrvaltoime | Kõrvaltoime esinemissagedus |
|--|------------------------------------|
| oksendamine* | Esinemissagedus teadmata |
| äge pankreatiit*,†,‡ | Esinemissagedus teadmata |
| surmaga lõppev ja mitte surmaga lõppev hemorraagiline ja nekrootiline pankreatiit*,† | Esinemissagedus teadmata |
| | |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused | |
| kihelus* | Aeg-ajalt |
| angiödeem*,† | Esinemissagedus teadmata |
| lööve*,† | Esinemissagedus teadmata |
| urtikaaria*,† | Esinemissagedus teadmata |
| kutaanne vaskuliit*,† | Esinemissagedus teadmata |
| eksfoliatiivsed nahareaktsioonid, sh Stevensi-Johnsoni sündroom*,† | Esinemissagedus teadmata |
| põieendpemfigoid* | Esinemissagedus teadmata |
| | |
| Lihaskoe ja sidekoe kahjustused | |
| artralgia* | Esinemissagedus teadmata |
| müalgia* | Esinemissagedus teadmata |
| seljavalu* | Esinemissagedus teadmata |
| artropaatia* | Esinemissagedus teadmata |
| | |
| Neerude ja kuseteede häired | |
| neerufunktsiooni häire* | Esinemissagedus teadmata |
| äge neerupuudulikkus* | Esinemissagedus teadmata |

* Kõrvaltoimeid täheldati turuletulekujärgse jälgimise käigus.

† Vt lõik 4.4.

‡ Vt allpool *Kardiovaskulaarse ohutuse uuring TECOS*.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

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

Lapsed

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

Kardiovaskulaarse ohutuse uuring TECOS

Sitagliptiini kardiovaskulaarse ohutuse hindamise uuring (*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 ≥ 30 ja < 50 ml/min/1,73 m²) ja 7339 platseeboravi patsienti ravikavatsuslikust populatsioonist. Mõlemal juhul lisati see ravi HbA_{1c} ja KV riskitegurite

regionaalsetele standarditele suunatud tavaravile. Tõsiste kõrvaltoimete üldine esinemus oli sitagliptiiniga ravitud patsientidel sarnane platseebot saanutega.

Ravikavatsusliku populatsiooni eelnevalt insuliini ja/või sulfonüüluuera 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 sulfonüüluuera 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 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 kontrollitud kliinilistes uuringutes manustati kuni 800 mg sitagliptiini üksikannuseid. Ühes uuringus täheldati sitagliptiini 800 mg annuse kasutamisel QTc minimaalset pikenedamist, mida ei loeta kliiniliselt oluliseks. Üle 800 mg annuste manustamise kogemus kliinilistes uuringutes puudub. I faasi korduvate annuste uuringus ei täheldatud annusega seotud kliinilisi kõrvaltoimeid sitagliptiini kasutamisel annustes kuni 600 mg päevas kuni 10 päeva jooksul ja 400 mg päevas kuni 28 päeva vältel.

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

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Toimemehhanism

Xelevia 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 süsteemidest, mis osaleb glükoosi homöostaasi füsioloogilises regulatsioonis. Kui vere glükoosisisaldus on normaalne või kõrge, suurendavad GLP-1 ja GIP rakusiseste signaali ülekanderadade (sh tsüklilise AMP) kaudu insuliini sünteesi ja vabanemist pankrease beetarakkudest. Ravi GLP-1 või DPP-4 inhibiitoritega II 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 toimivad 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 hüpo-glükeemiale. GLP-1 ja GIP aktiivsust limiteerib ensüüm DPP-4, mis hüdrolyüsib inkretiinhormoonid kiiresti inaktiivseteks produktideks. Sitagliptiin takistab inkretiinhormoonide hüdrolyüsi 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. II tüüpi diabeedi ja hüperglükeemiaga patsientidel viivad need insuliini- ja glükagoonisisalduse muutused glükeeritud hemoglobiini (HbA_{1c}) ning tühja kõhuga ja einejärgse glükoosisisalduse vähenemiseni. Sitagliptiini glükoos-sõltuv mehhanism erineb sulfonüüluureate mehhanismist, mis suurendavad insuliini sekretsiooni isegi siis, kui glükoosi kontsentratsioon on väike, ja võivad põhjustada hüpo-glükeemiat II tüüpi diabeeti põdevatel ja normaalsetel isikutel. Sitagliptiin on tugev ja väga selektiivne ensüümi DPP-4 inhibiitor ja ei inhibeerii terapeutilistes annustes väga sarnaseid ensüüme DPP-8 ja DPP-9.

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

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

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

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

Sitagliptiin annuses 100 mg üks kord 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 hüpo-glükeemia esinemissagedus nii sitagliptiini kui ka platseeboga ravitud patsientidel.

Viidi läbi 24-nädalane platseebokontrollitud 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 tõus võrreldes platseebot saanud patsientidega.

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 hüpo-glükeemia esinemissagedus sarnane nii sitagliptiini kui ka platseeboga ravitud patsientidel.

Viidi läbi 24-nädalane platseebokontrollitud uuring, et hinnata 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. Sitagliptiini lisamisel insuliinile saavutati

glükeemiliste näitajate oluline paranemine. Mõlemas grupis puudus kehakaalu märkimisväärne muutus algväärtusest.

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

Tabel 2. HbA_{1c} tulemused platseebokontrollitud monoteeraapia ja kombinatsioonravi uuringutes*

| Uuring | HbA _{1c} keskmine algväärtus (%) | HbA _{1c} keskmine muutus algväärtusest (%) [†] | HbA _{1c} platseebokorrigeeritud keskmine muutus (%) [†] (95% CI) |
|---|---|--|--|
| Monoteeraapia uuringud | | | |
| Sitagliptiin 100 mg üks kord päevas [§] (N= 193) | 8,0 | -0,5 | -0,6 [‡] (-0,8, -0,4) |
| Sitagliptiin 100 mg üks kord päevas (N= 229) | 8,0 | -0,6 | -0,8 [‡] (-1,0, -0,6) |
| Kombinatsioonravi uuringud | | | |
| Sitagliptiin 100 mg üks kord päevas, lisatuna käimasolevale metformiinravile (N=453) | 8,0 | -0,7 | -0,7 [‡] (-0,8, -0,5) |
| Sitagliptiin 100 mg üks kord päevas, lisatuna käimasolevale pioglitasonravile (N=163) | 8,1 | -0,9 | -0,7 [‡] (-0,9, -0,5) |
| Sitagliptiin 100 mg üks kord päevas, lisatuna käimasolevale glimepiriidravile (N=102) | 8,4 | -0,3 | -0,6 [‡] (-0,8, -0,3) |
| Sitagliptiin 100 mg üks kord päevas, lisatuna käimasolevale ravile glimepiriidi + metformiiniga (N=115) | 8,3 | -0,6 | -0,9 [‡] (-1,1, -0,7) |
| Sitagliptiin 100 mg üks kord päevas, lisatuna käimasolevale ravile pioglitasoni + metformiiniga [#] (N=152) | 8,8 | -1,2 | -0,7 [‡] (-1,0, -0,5) |

| Uuring | HbA _{1c} keskmine algväärtus (%) | HbA _{1c} keskmine muutus algväärtusest (%) [†] | HbA _{1c} platseebokorrigeeritud keskmine muutus (%) [†] (95% CI) |
|--|---|--|--|
| Esmane ravi (kaks korda päevas) : sitagliptiin 50 mg+ metformiin 500 mg (N=183) | 8,8 | -1,4 | -1,6 [‡] (-1,8, -1,3) |
| Esmane ravi (kaks korda päevas) : sitagliptiin 50 mg+ metformiin 1000 mg (N=178) | 8,8 | -1,9 | -2,1 [‡] (-2,3, -1,8) |
| Sitagliptiin 100 mg üks kord päevas, lisatuna käimasolevale ravile insuliiniga (+/- metformiiniga) (N=305) | 8,7 | -0,6 [¶] | -0,6 ^{‡,¶} (-0,7, -0,4) |

* Kõik ravitud patsiendid (ravikavatsuse alusel).

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

[‡] p<0,001 võrreldes platseebo või platseebo + kombinatsioonraviga.

[§] HbA_{1c} (%) 18. nädalal.

^{||} HbA_{1c} (%) 24. nädalal.

[#] HbA_{1c} (%) 26. nädalal.

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

Viidi läbi 24-nädalane (metformiiniga) kontrollitud 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 veresuhkru sisalduse piisavat vähenemist dieedi ja füüsilise koormusega ja ei olnud antihüperglükeemilisel ravil (ravist möödus vähemalt 4 kuud). Keskmine metformiini annus oli umbes 1900 mg päevas. HbA_{1c} langus keskmisest algväärtusest 7,2% oli -0,43% sitagliptiinil ja -0,57% metformiinil (protokollijärgne analüüs). Keskmine ravimiga seotud seedetrakti kõrvaltoimete esinemissagedus oli sitagliptiini saanud patsientidel 2,7% ja 12,6% metformiini saanud patsientidel. Hüperglükeemia esinemissageduses ei olnud kummaski grupis märkimisväärsed erinevusi (sitagliptiin 1,3%; metformiin 1,9%). Kehakaal 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, umbes 40% patsientidest vajasid kogu uuringu jooksul glipisiidi annuses ≤ 5 mg päevas. Siiski, sitagliptiini grupis ei jätkanud raviga vähese efektiivsuse tõttu rohkem patsiente kui glipisiidi grupis. Sitagliptiinravi 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 toimet 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.

HbA_{1c} algväärtus oli 8,74% ja insuliini algannus 37 RÜ/ööpäevas. Patsiente juhendati tiitrima insuliinlargaani annust sõrmeotsa verest mõõdetud tühja kõhu glükoosiväärtuste põhjal. 24. nädalal oli ööpäevase insuliiniannuse tõus 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 monoterapia uuringutes normaalse neerufunktsiooniga patsientidel. Hüpoglükeemia esinemissagedus oli sitagliptiini grupis (6,2%) oluliselt madalam kui glipisiidi grupis (17,0%). Grupid erinesid teineteisest suurel määral ka kehakaalu muutuse poolest algväärtusest (sitagliptiin -0,6 kg; glipisiid +1,2 kg).

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

Uuringus, kus osales 91 patsienti, kellel oli II tüüpi diabeet ja krooniline neerukahjustus (kreatiiniini 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_{1c} (sitagliptiin -0,59%; platseebo -0,18%) ja FPG (sitagliptiin -25,5 mg/dl; platseebo -3,0 mg/dl) keskmine vähenemine üldiselt sarnane sellele, mida on täheldatud teistes monoterapia uuringutes normaalse neerufunktsiooniga patsientidel (vt lõik 5.2).

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

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

Esmane kardiovaskulaarne tulemusnäitaja koondas kardiovaskulaarse surma, mittefataalse müokardiinfarkti, mittefataalse insuldi ja ebastabiilse stenokardia tõttu hospitaliseerimise esmajuhud. Teiste 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 [†] |
|--|---------------------|--|-------------|--|--------------------|------------------------|
| | N (%) | Esinemis-sagedus 100 patsient-aasta kohta* | N (%) | Esinemis-sagedus 100 patsient-aasta kohta* | | |
| Ravikavatsusliku populatsiooni analüüs | | | | | | |
| Patsientide arv | 7332 | | 7339 | | | |
| Esmane koondtulemusnäitaja (Kardiovaskulaarne surm, mittefataalne müokardiinfarkt, mittefataalne insult või hospitaliseerimine ebastabiilse stenokardia tõttu) | 839 (11,4) | 4,1 | 851 (11,6) | 4,2 | 0,98 (0,89...1,08) | <0,001 |
| Teisene koondtulemusnäitaja (Kardiovaskulaarne surm, mittefataalne müokardiinfarkt või mittefataalne insult) | 745 (10,2) | 3,6 | 746 (10,2) | 3,6 | 0,99 (0,89...1,10) | <0,001 |
| Sekundaarne tulemusnäitaja | | | | | | |
| Kardiovaskulaarne surm | 380 (5,2) | 1,7 | 366 (5,0) | 1,7 | 1,03 (0,89...1,19) | 0,711 |
| Kõik müokardiinfarktid (fataalsed ja mittefataalsed) | 300 (4,1) | 1,4 | 316 (4,3) | 1,5 | 0,95 (0,81...1,11) | 0,487 |
| Kõik insuldid (fataalsed ja mittefataalsed) | 178 (2,4) | 0,8 | 183 (2,5) | 0,9 | 0,97 (0,79...1,19) | 0,760 |
| Hospitaliseerimine ebastabiilse stenokardia tõttu | 116 (1,6) | 0,5 | 129 (1,8) | 0,6 | 0,90 (0,70...1,16) | 0,419 |
| Surm mistahes põhjusel | 547 (7,5) | 2,5 | 537 (7,3) | 2,5 | 1,01 (0,90...1,14) | 0,875 |
| Hospitaliseerimine südamepuudulikkuse tõttu [‡] | 228 (3,1) | 1,1 | 229 (3,1) | 1,1 | 1,00 (0,83...1,20) | 0,983 |

* Esinemissagedus 100 patsient-aasta kohta arvestati järgnevalt: 100 x (patsientide koguarv, kellel esines sobival ekspositsiooniperioodil ≥ 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

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

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast 100 mg annuse suukaudset manustamist tervetele isikutele imendus sitagliptiin kiiresti, maksimaalne kontsentratsioon plasmas saabus 1...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 Xeleviat manustada koos toiduga või ilma.

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

Jaotumine

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

Biotransformatsioon

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

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

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

Eritumine

Pärast [^{14}C]sitagliptiini suukaudse annuse manustamist tervetele uuritavatele eritus ligikaudu 100% manustatud radioaktiivsusest roojaga (13%) või uriiniga (87%) ühe nädala jooksul pärast manustamist. Terminaalne poolväärtusaeg pärast sitagliptiini 100 mg suukaudse annuse manustamist oli umbes 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 ($IC_{50}=160 \mu\text{M}$) või p-glükoproteiini (kuni $250 \mu\text{M}$) poolt vahendatud transporti terapeutiliselt oluliste plasmakontsentratsioonide puhul. Kliinilises uuringus oli sitagliptiinil vähene toime digoksiini plasmakontsentratsioonile, mis viitab sellele, et sitagliptiin võib olla p-glükoproteiini nõrk inhibiitor.

Patsientide erirühmad

Sitagliptiini farmakokineetika oli üldiselt sarnane tervetel isikutel ja 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 \geq 60 kuni $<$ 90 ml/min) ja mõõduka neerukahjustusega (GFR \geq 45 kuni $<$ 60 ml/min) patsientidel vastavalt ligikaudu 1,2 ja 1,6 korda. Kuna sellise ulatusega suurenemised ei ole kliiniliselt olulised, siis ei ole nendel patsientidel vaja annuseid kohandada.

Mõõduka neerukahjustusega (GFR \geq 30 kuni $<$ 45 ml/min) patsientidel suurenes sitagliptiini plasma AUC ligikaudu 2 korda ja raske neerukahjustusega (GFR $<$ 30 ml/min), sh hemodialüüsi vajava lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel ligikaudu 4 korda. Sitagliptiin oli mõõdukalt eemaldatav hemodialüüsi teel (13,5% 3...4-tunnise hemodialüüsi käigus, mida alustati 4 tundi pärast ravimi manustamist). Et saavutada sitagliptiini puhul sarnaseid plasmakontsentratsioone kui normaalse neerufunktsiooniga patsientidel, soovitatakse patsientidel, kelle GFR $<$ 45 ml/min, kasutada väiksemaid annuseid (vt lõik 4.2).

Maksakahjustus

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

Eakad

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

Lapsed

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

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.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

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

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

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

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

mikrokristalne tselluloos (E460)
veevaba kaltsiumvesinikfosfaat (E341)
naatriumkroskarmelloos (E468)
magneesiumstearaat (E470b)
naatriumstearüülumaraat
propüülgallaat

Tableti kate:

polü(vinüülalkohol)
makrogool 3350
talk (E553b)
titaandioksiid (E171)
punane raudoksiid (E172)
kollane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Läbipaistmatud blisterpakendid (PVC/PE/PVDC ja alumiinium). Pakendis on 14, 28, 30, 56, 84, 90 või 98 õhukese polümeerikattega tabletti ja 50 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti perforatsiooniga üheannuselistes 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)

Xelevia 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/07/382/001
EU/1/07/382/002
EU/1/07/382/003
EU/1/07/382/004
EU/1/07/382/005
EU/1/07/382/006
EU/1/07/382/019
EU/1/07/382/020

Xelevia 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/07/382/007
EU/1/07/382/008
EU/1/07/382/009
EU/1/07/382/010
EU/1/07/382/011
EU/1/07/382/012
EU/1/07/382/021
EU/1/07/382/022

Xelevia 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/07/382/013
EU/1/07/382/014
EU/1/07/382/015
EU/1/07/382/016
EU/1/07/382/017
EU/1/07/382/018
EU/1/07/382/023
EU/1/07/382/024

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 21. märts 2007

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 20. jaanuar 2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti 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

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

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xelevia 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid
sitagliptiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab sitagliptiininfosfaatmonohüdraati koguses, mis vastab 25 mg sitagliptiinile.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 õhukese polümeerikattega tabletti
28 õhukese polümeerikattega tabletti
30 õhukese polümeerikattega tabletti
56 õhukese polümeerikattega tabletti
84 õhukese polümeerikattega tabletti
90 õhukese polümeerikattega tabletti
98 õhukese polümeerikattega tabletti
50 × 1 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

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEKATERJALI 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/1/07/382/001 14 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/07/382/002 28 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/07/382/019 30 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/07/382/003 56 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/07/382/004 84 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/07/382/020 90 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/07/382/005 98 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/07/382/006 50 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Xelevia 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

Xelevia 25 mg tabletid
sitagliptiin

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

MSD

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xelevia 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid
sitagliptiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 õhukese polümeerikattega tabletti
28 õhukese polümeerikattega tabletti
30 õhukese polümeerikattega tabletti
56 õhukese polümeerikattega tabletti
84 õhukese polümeerikattega tabletti
90 õhukese polümeerikattega tabletti
98 õhukese polümeerikattega tabletti
50 × 1 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

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEKATERJALI 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/1/07/382/007 14 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/07/382/008 28 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/07/382/021 30 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/07/382/009 56 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/07/382/010 84 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/07/382/022 90 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/07/382/011 98 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/07/382/012 50 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Xelevia 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

Xelevia 50 mg tabletid
sitagliptiin

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

MSD

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xelevia 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
sitagliptiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab sitagliptiininfosfaatmonohüdraati koguses, mis vastab 100 mg sitagliptiinile.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 õhukese polümeerikattega tabletti
28 õhukese polümeerikattega tabletti
30 õhukese polümeerikattega tabletti
56 õhukese polümeerikattega tabletti
84 õhukese polümeerikattega tabletti
90 õhukese polümeerikattega tabletti
98 õhukese polümeerikattega tabletti
50 × 1 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

Hoida temperatuuril kuni 25 °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/1/07/382/013 14 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/07/382/014 28 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/07/382/023 30 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/07/382/015 56 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/07/382/016 84 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/07/382/024 90 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/07/382/017 98 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/07/382/018 50 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Xelevia 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

Xelevia 100 mg tabletid
sitagliptiin

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

MSD

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Xelevia 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid Xelevia 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid Xelevia 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 Xelevia ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Xelevia võtmist
3. Kuidas Xeleviat võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Xeleviat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Xelevia ja milleks seda kasutatakse

Xelevia sisaldab toimeainet sitagliptiin, mis kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse DPP-4 (dipeptidüülpeptidaas-4) inhibiitoriteks ja mis alandavad II tüüpi suhkurtõvega täiskasvanud patsientide veresuhkru taset.

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 taset, mis on II tüüpi suhkurtõve tõttu liiga kõrge. Seda ravimit võib kasutada eraldi või kombinatsioonis teatud teiste veresuhkru taset alandavate ravimitega (insuliin, metformiin, sulfonüüluuread või glitasonid), mida te juba võtate diabeedi raviks, samaaegselt toitumise ja kehalise aktiivsuse plaaniga.

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 või amputatsioon.

2. Mida on vaja teada enne Xelevia võtmist

Xeleviat ei tohi võtta

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

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Xeleviat saavatel patsientidel on kirjeldatud kõhunäärmepõletiku (pankreatiidi) juhtusid (vt lõik 4).

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

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

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

See ravim ei põhjusta suure tõenäosusega madalat veresuhkru taset, 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 Xelevia

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 taseme kontrollimine teie veres, kui seda võetakse koos Xeleviaga.

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 planeerite seda teha, ei tohi te seda ravimit kasutada.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Sellel ravimil ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise või masinate käsitsemise võimele. 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.

Xelevia sisaldab naatriumi

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

3. Kuidas Xeleviat 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 toidu ja joogiga või ilma.

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

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

Kui te võtate Xeleviat rohkem, kui ette nähtud

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

Kui te unustate Xeleviat 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 Xelevia 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 Xelevia 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 kõhunäärmepõletiku (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 ja 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 tase.
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 tase, 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, lihaskvalu, 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 Xeleviat 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.

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

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 Xelevia sisaldab

- Toimeaine on sitagliptiin:
 - Üks Xelevia 25 mg õhukese polümeerikattega tablett (tablett) sisaldab sitagliptiinifosfaatmonohüdraati koguses, mis vastab 25 mg sitagliptiinile.
 - Üks Xelevia 50 mg õhukese polümeerikattega tablett (tablett) sisaldab sitagliptiinifosfaatmonohüdraati koguses, mis vastab 50 mg sitagliptiinile.
 - Üks Xelevia 100 mg õhukese polümeerikattega tablett (tablett) sisaldab sitagliptiinifosfaatmonohüdraati koguses, mis vastab 100 mg sitagliptiinile.
- Teised koostisosad on:
 - Tableti sisu: mikrokristalne tselluloos (E460), veevaba kaltsiumvesinikfosfaat (E341), naatriumkroskarmelloos (E468), magneesiumstearaat (E470b), naatriumstearüülfumaraat ja propüülgallaat.
 - Tableti kate: polü(vinüülalkohol), makrogool 3350, talk (E553b), titaandioksiid (E171), punane raudoksiid (E172) ja kollane raudoksiid (E172).

Kuidas Xelevia välja näeb ja pakendi sisu

- Xelevia 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid on ümmargused, roosad õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel poolel on kiri „221“.
- Xelevia 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid on ümmargused, helebeežid õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel poolel on kiri „112“.
- Xelevia 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid on ümmargused, beežid õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel poolel on kiri „277“.

Läbipaistmatud blisterpakendid (PVC/PE/PVDC ja alumiinium). Pakendis on 14, 28, 30, 56, 84, 90 või 98 õhukese polümeerikattega tabletti ja 50 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti perforreeritud üheannuselistes blisterpakendites.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja ja tootja

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

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

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél: +32 (0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Česká republika

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

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 8885300
hungary_msd@merck.com

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

BERLIN-CHEMIE AG
Tel: +49 (0) 30 67070

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Neopharmed Gentili S.p.A.
Tel: +39 02891321
regulatory@neogen.it

Κύπρος

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

Latvija

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

Österreich

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

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel. +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}.

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