

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Sitagliptin/Metformin hydrochloride SUN 50 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Sitagliptin/Metformin hydrochloride SUN 50 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Sitagliptin/Metformin hydrochloride SUN 50 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks tablett sisaldab sitagliptiinfumaraati koguses, mis vastab 50 mg sitagliptiinile, ja 850 mg metformiinväinikloriidi.

### Teadaolevat toimet omav aine

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 6,9 mg hüdrokeenitud riitsinusõli.

Sitagliptin/Metformin hydrochloride SUN 50 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks tablett sisaldab sitagliptiinfumaraati koguses, mis vastab 50 mg sitagliptiinile, ja 1000 mg metformiinväinikloriidi.

### Teadaolevat toimet omav aine

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 8,0 mg hüdrokeenitud riitsinusõli.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Sitagliptin/Metformin hydrochloride SUN 50 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Roosad kapslikujulised õhukese polümeerikattega tabletid mõõtmetega ligikaudu 20 mm x 10 mm x 6 mm, mille ühel küljel on pime trükk „SC1“.

Sitagliptin/Metformin hydrochloride SUN 50 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Pruunid kuni punakaspruunid kapslikujulised õhukese polümeerikattega tabletid mõõtmetega ligikaudu 22 mm x 11 mm x 7 mm, mille ühel küljel on pime trükk „SC7“.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

2. tüüpi diabeediga täiskasvanud patsientidele:

Sitagliptin/Metformin hydrochloride SUN on näidustatud lisaks dieedile ja füüsilisele koormusele parema glükeemilise kontrolli saavutamiseks patsientidel, kellel ei ole metformiini monoterapia maksimaalse talutava annusega saavutatud veresuhkruisalduse piisavat vähenemist või kes saavad juba ravi sitagliptiini ja metformiini kombinatsiooniga.

Sitagliptin/Metformin hydrochloride SUN on näidustatud kombinatsioonis sulfonüüluureaga (st kombineeritud kolmikravi) lisaks dieedile ja füüsilisele koormusele, kui maksimaalses talutavas annuses metformiini ja sulfonüüluureaga ei ole saavutatud veresuhkruisalduse piisavat vähenemist.

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

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

## 4.2 Annustamine ja manustamisviis

### Annustamine

Sitagliptiin/metformiinvesinikkloriidi annus tuleb määrata individuaalselt vastavalt kasutatavale raviskeemile, efektiivsusele ja taluvusele, mitte ületades sitagliptiini maksimaalset soovitatavat ööpäevast annust 100 mg.

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

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

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

*Patsiendid, kes viiakse sitagliptiin/metformiinvesinikkloriidile üle sitagliptiini ja metformiini koosmanustamiselt eraldi preparaatidena*

Patsientidel, kes viiakse sitagliptiin/metformiinvesinikkloriidile üle sitagliptiini ja metformiini koosmanustamiselt eraldi preparaatidena, peab sitagliptiin/metformiinvesinikkloriidiga ravi alustama juba kasutatava sitagliptiini ja metformiini annusega.

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

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

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

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

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

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

Metformiini erinevate annuste kasutamiseks on Sitagliptin/Metformin hydrochloride SUN saadaval tugevustena, mis sisaldavad 50 mg sitagliptiini ja 850 mg või 1000 mg metformiinvesinikkloriidi.

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

## Patsientide erirühmad

### *Neerukahjustus*

Mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse korrigeerimine vajalik (glomerulaarfiltratsiooni kiirus [GFR]  $\geq 60$  ml/min). Enne ravi alustamist metformiini sisaldavate ravimitega tuleb määrata glomerulaarfiltratsiooni kiirus (GFR) ja edaspidi vähemalt üks kord aastas. Patsientidel, kellel esineb suurenenud risk neerukahjustuse progresseerumiseks, samuti eakatel, tuleb neerufunktsiooni hinnata sagedamini, nt iga 3...6 kuu järel.

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

Kui puudub sitagliptiin/metformiinvesinikkloriidi sobiv tugevus, tuleb fikseeritud annuse kombinatsioonravimi asemel kasutada eraldi toimeaineid.

**Tabel 1: Annuse kohandamine neerukahjustusega patsientide erirühma jaoks**

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

### *Maksakahjustus*

Sitagliptiin/metformiinvesinikkloriidi ei tohi kasutada maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 5.2).

### *Eakad patsiendid*

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

### *Lapsed*

Sitagliptiin/metformiinvesinikkloriidi ei tohi kasutada 10...17-aastastel lastel ja noorukitel ebapiisava efektiivsuse tõttu. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2. Alla 10-aastastel lastel ei ole sitagliptiin/metformiinvesinikkloriidi kasutamist uuritud.

## Manustamisviis

Suukaudne.

Sitagliptiin/metformiinvesinikkloriidi manustatakse kaks korda ööpäevas koos toiduga, et vähendada metformiiniga seotud seedetrakti kõrvaltoimete esinemist.

### 4.3 Vastunäidustused

Sitagliptiin/metformiinvesinikkloriid on vastunäidustatud järgmiste seisundite korral:

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

### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

#### Üldine

Sitagliptiin/metformiinvesinikkloriidi ei tohi kasutada 1. tüüpi diabeediga patsientidel ja ei tohi kasutada diabeetilise ketoatsidoosi raviks.

#### Äge pankreatiit

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

#### Laktatsidoos

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

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

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

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

### Neerufunktsioon

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

### Hüpopglükeemia

Patsientidel, kes saavad sitagliptiin/metformiinvesinikkloriidi kombinatsioonis sulfonüüluurea või insuliiniga, võib olla oht hüpopglükeemia tekkeks. Seetõttu võib vajalikuks osutuda sulfonüüluurea või insuliini annuse vähendamine.

### Ülitundlikkusreaktsioonid

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

### Bulloosne pemfigoid

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

### Kirurgia

Ravi sitagliptiin/metformiinvesinikkloriidiga peab katkestama, kui operatsiooniks kasutatakse üld-, spinaal- või epiduraalanesteesia. Ravi võib uuesti alustada mitte varem kui 48 tundi pärast operatsiooni või toidu suukaudse manustamisega taasalustamist ning eeldusel, et neerufunktsiooni on uuesti hinnatud ja see on stabiilne.

### Jodeeritud kontrastaine manustamine

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

### Eelnevalt ravile allunud 2. tüüpi diabeediga patsientide kliinilise seisundi muutus

Eelnevalt hästi sitagliptiin/metformiinvesinikkloriidi ravile allunud 2. tüüpi diabeediga patsienti, kellel tekivad laboratoorsed kõrvalekalded või kliiniliselt väljendunud haigus (eriti ebamäärane ja halvasti määratletud haigus), tuleb kohe uurida ketoatsidoosi või laktatsidoosi tunnuste suhtes. See peab hõlmama seerumi elektrolüütide ja ketokehade, vere glükoosisalduse ning vajadusel vere pH,

laktaadi-, püruvaadi- ja metformiinisalduse määramist. Kui tekib atsidoosi ükskõik kumb vorm, tuleb ravi otsekohe lõpetada ning alustada muud sobivat ravi.

#### B12 vitamiini vaegus

Metformiin võib vähendada B12 vitamiini sisaldust seerumis. B12 vitamiini sisalduse vähenemise risk suureneb koos metformiini annuse suurenemisega, ravi kestuse pikenemisega ja/või B12 vitamiini vaegust soodustavate riskiteguritega patsientidel. Juhul kui kahtlustatakse B12 vitamiini vaegust (nt aneemia või neuropaatia tõttu), tuleb jälgida B12 vitamiini sisaldust seerumis. B12 vitamiini vaeguse riskiteguritega patsientide puhul võib olla vajalik perioodiliselt B12 vitamiini sisaldust jälgida. Ravi metformiiniga tuleb jätkata, kuni see on talutav ja ei ega ole vastunäidustatud, ning patsient peab saama asjakohast korrigeerivaktset B12 vitamiini vaeguse ravi vastavalt kehtivale kliinilisele ravijuhendile.

#### Abiained

Ravim sisaldab hüdrokeenitid kastoorõli, mis võib põhjustada maoärritusnähte ja kõhulahtisust.

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

Sitagliptiini (50 mg kaks korda ööpäevas) ja metformiini (1000 mg kaks korda ööpäevas) korduvate annuste koosmanustamisel ei muutunud oluliselt sitagliptiini ega metformiini farmakokineetika 2. tüüpi diabeediga patsientidel.

Sitagliptiin/metformiinvesinikkloriidiga ei ole farmakokineetilisi ravimite koostoimeuringuid läbi viidud; samas on sellised uuringud läbi viidud eraldi toimeainetega sitagliptiin ja metformiin.

#### Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav

##### *Alkohol*

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

##### *Jodeeritud kontrastained*

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

#### Kombinatsioonid, mis nõuavad ettevaatust

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

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

Glükokortikosteroidid (nii süsteemsed kui lokaalsed), beeta-2-adrenomimeetikumid ja diureetikumid omavad nn sisemist hüperglükeemilist aktiivsust. Patsienti tuleb sellest teavitada, samuti tuleb

sagedamini kontrollida veresuhkru taset, eriti nende preparaatidega ravi alustades. Vajadusel tuleb ravi ajal teise ravimpreparaadiga ja pärast selle ärajätmist korrigeerida diabeediravimi annust.

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

#### Teiste ravimite toime sitagliptiinile

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

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

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

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

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

### Rasedus

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

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



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

### Imetamine

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

### Fertiilsus

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

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

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

Lisaks tuleb patsiente hoiatada hüpoglükeemia tekkeriski eest, kui sitagliptiin/metformiinvesinikkloriidi kasutatakse kombinatsioonis sulfonüüluurea või insuliiniga.

## **4.8 Kõrvaltoimed**

### Ohutusandmete kokkuvõte

Sitagliptiin/metformiinvesinikkloriidi tablettidega ei ole kliinilisi raviuuringuid läbi viidud, kuid samas on demonstreeritud sitagliptiin/metformiinvesinikkloriidi bioekvivalentsust samaaegselt manustatud sitagliptiini ja metformiiniga (vt lõik 5.2).

Teatatud on tõsistest kõrvaltoimetest, sh kõhunäärme põletikust ja ülitundlikkusreaktsioonidest. Hüpoglükeemiast on teatatud kombinatsioonis sulfonüüluureaga (13,8%) ja insuliiniga (10,9%).

### Kõrvaltoimete loetelu tabelina

#### *Sitagliptiin ja metformiin*

Kõrvaltoimed on toodud allpool MedDRA eelistatud termineid kasutades organüsteemi klassi ja absoluutse esinemissageduse järgi (tabel 2). 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 2: Ainult sitagliptiini ja metformiini kombinatsiooniga platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt täheldatud kõrvaltoimete esinemissagedus**

Kõrvaltoime	Kõrvaltoime esinemissagedus
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>	
trombotsütopeenia	Harv
<b>Immuunsüsteemi häired</b>	
ülitundlikkusreaktsioonid, sh anafülaktilised reaktsioonid <sup>*,†</sup>	Esinemissagedus teadmata

<b>Kõrvaltoime</b>	<b>Kõrvaltoime esinemissagedus</b>
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>	
hüpoglükeemia <sup>†</sup>	Sage
B <sub>12</sub> -vitamiini sisalduse vähenemine/vaegus <sup>†</sup>	Sage
<b>Närvisüsteemi häired</b>	
somnolentsus	Aeg-ajalt
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>	
interstitsiaalne kopsuhaigus*	Esinemissagedus teadmata
<b>Seedetrakti häired</b>	
kõhulahtisus	Aeg-ajalt
iiveldus	Sage
kõhupuhitus	Sage
kõhukinnisus	Aeg-ajalt
ülakõhuvalu	Aeg-ajalt
oksendamise	Sage
äge pankreatiit <sup>*,†,‡</sup>	Esinemissagedus teadmata
surmaga lõppev ja mitte surmaga lõppev hemorraagiline ja nekrootiline pankreatiit <sup>*,†</sup>	Esinemissagedus teadmata
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	
kihelus*	Aeg-ajalt
angiödeem <sup>*,†</sup>	Esinemissagedus teadmata
lööve <sup>*,†</sup>	Esinemissagedus teadmata
urtikaaria <sup>*,†</sup>	Esinemissagedus teadmata
kutaanne vaskuliit <sup>*,†</sup>	Esinemissagedus teadmata
eksfoliativsed nahareaktsioonid, sh Stevensi-Johnsoni sündroom <sup>*,†</sup>	Esinemissagedus teadmata
põieendpempfigoid*	Esinemissagedus teadmata
<b>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</b>	
artralgia*	Esinemissagedus teadmata
müalgia*	Esinemissagedus teadmata
valu jäsemes*	Esinemissagedus teadmata
seljavalu*	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

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

### *Sitagliptiin*

Monoteraapia uuringutes, kus 100 mg sitagliptiini üks kord ööpäevas võrreldi platseeboga, on kõrvaltoimetena kirjeldatud peavalu, hüpoglükeemiat, kõhukinnisust ja pearinglust.

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

### *Metformiin*

Metformiini kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgse kasutamise käigus teatati väga sageli seedetrakti sümptomitest. Seedetrakti sümptomid, nagu iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu ja isutus, tekivad kõige sagedamini ravi alguses ning taanduvad enamikul juhtudel spontaanselt. Lisaks on metformiiniga seotud kõrvaltoimed metallimaitse suus (sage), laktatsidoos, maksafunktsiooni häired, hepatiit, urtikaaria, erüteem ja sügelus (väga harv). Esinemissageduse kategooriad põhinevad metformiini Euroopa Liidus kehtival ravimi omaduste kokkuvõttel.

### Lapsed

Sitagliptiin/metformiinvesinikkloriidi kliinilistes uuringutes 2. tüüpi suhkurtõvega 10...17-aastastel lastel oli kõrvaltoimete profiil üldiselt võrreldav täiskasvanutel täheldatuga. Lastel seostati sitagliptiini suurenenud hüpoglükeemia riskiga, sõltumata sellest, kas baasravisse kuulus insuliin või mitte.

### *Kardiovaskulaarse ohutuse uuring TECOS*

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

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

### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Tervete isikutega läbiviidud kontrolliga 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. Korduvate annuste manustamise I faasi uuringutes ei täheldatud annusega seotud kliinilisi kõrvaltoimeid sitagliptiini manustamisel annuses kuni 600 mg ööpäevas kuni 10 päeva jooksul ja annuses 400 mg ööpäevas kuni 28 päeva jooksul.

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

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

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

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Sitagliptin/Metformin hydrochloride SUN ühendab endas kaks antihüperglükeemilise toimega ravimit, millel on teineteist täiendavad toimemehhanismid, et parandada glükeemilist kontrolli 2. tüüpi diabeediga patsientidel. Nendeks on dipeptidüülpeptidaas-4 (DPP-4) inhibiitor sitagliptiinifumaraat ja biguaanidide rühma kuuluv metformiinvesinikkloriid.

#### Sitagliptiin

##### *Toimemehhanism*

Sitagliptiinifumaraat on suukaudselt aktiivne, tugevatoimeline ja väga selektiivne dipeptidüülpeptidaas-4 (DPP-4) inhibiitor 2. tüüpi diabeedi raviks. DPP-4 inhibiitorid on ravimite rühm, mis suurendavad inkretiinhormoonide sisaldust. Inhibeerides ensüümi DPP-4, suureneb sitagliptiini toimele kahe teadaoleva aktiivse inkretiinhormooni, glükagoonitaolise peptiid-1 (GLP-1) ja glükoos-sõltuva insulintroopse polüpeptiidi (GIP) sisaldus. Inkretiinid on osa endogeensest süsteemist, mis osaleb glükoosi homöostaasi füsioloogilises regulatsioonis. Kui vere glükoosisisaldus on normaalne või kõrge, suurendavad GLP-1 ja GIP insuliini sünteesi ja vabanemist pankrease beetarakkudest. Lisaks vähendab GLP-1 glükagooni sekretsiooni pankrease alfarakkudest, mis viib glükoosi vähenenud tootmiseni maksas. Kui vere glükoosisisaldus on madal, ei toimu insuliini vabanemise stimulatsiooni ja glükagooni sekretsiooni pärssimist. Sitagliptiin on tugev ja väga selektiivne ensüümi DPP-4 inhibiitor ning ei inhibeeri terapeutilistes kontsentratsioonides väga sarnaseid ensüüme DPP-8 ja DPP-9. Sitagliptiinil on erinev keemiline struktuur ja farmakoloogiline toime kui GLP-1 analoogidel, insuliinil, sulfonüüluurea derivaatidel või meglitiniididel, biguaanididel, peroksisomaalse proliferator-aktiveeritud retseptor gamma (PPAR $\gamma$ ) agonistidel, alfa-glükosidaasi inhibiitoritel ja amüliini analoogidel.

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

##### *Kliiniline efektiivsus ja ohutus*

Üldiselt viis sitagliptiin parema glükeemilise kontrolli saavutamiseni, kui seda kasutati monoterapiana või kombinatsioonravis 2. tüüpi suhkurtõvega täiskasvanud patsientidel.

Kliinilistes uuringutes viis sitagliptiini monoterapia parema glükeemilise kontrolli saavutamiseni koos hemoglobiin A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) ning tühja kõhuga ja einejärgse glükoosisisalduse olulise vähenemisega. Tühja kõhuga plasma glükoosisisalduse (FPG) vähenemist täheldati 3 nädala möödudes, mis oli esimene FPG mõõtmise ajamoment. Sitagliptiinravi saanud patsientidel oli hüperglükeemia esinemissagedus sarnane platseeboga. Sitagliptiiniga ravi puhul ei suurenenud kehakaal algväärtusest. Täheldati beetarakkude funktsiooni surrogaatmarkerite (sh HOMA- $\beta$ ,

*Homeostasis Model Assessment-β*), proinsuliini ja insuliini suhte ning beetarakkude standardeine tolerantsustele reageerimise näitajate paranemist.

#### Sitagliptiini ja metformiini kombinatsiooni uuringud

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

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

#### Sitagliptiini uuring kombinatsioonis metformiini ja sulfonüüluureaga

Viidi läbi 24-nädalane platseebokontrolliga uuring, et hinnata sitagliptiini (100 mg üks kord ööpäevas) efektiivsust ja ohutust, kui see lisati glimepiriidile (ainult glimepiriidile või glimepiriidi ja metformiini kombinatsioonile). Sitagliptiini lisamine glimepiriidile ja metformiinile viis veresuhkru näitajate olulise paranemiseni. Sitagliptiiniga ravitud patsientidel tekkis kehakaalu mõõdukas suurenemine (+1,1 kg) võrreldes platseebot saanud patsientidega.

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

26-nädalase 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.

#### Sitagliptiini uuring kombinatsioonis metformiini ja insuliiniga

24-nädalases platseebokontrolliga uuringus hinnati 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. Tabelis 3 on toodud andmed 73% patsientidelt, kes võtsid ka metformiini. Sitagliptiini lisamisel insuliinile saavutati veresuhkru näitajate oluline paranemine. Mõlemas grupis puudus kehakaalu märkimisväärne muutus algväärtusest.

**Tabel 3: HbA<sub>1c</sub> tulemused platseebokontrolliga sitagliptiini ja metformiini kombinatsioonravi uuringutes\***

Uuring	HbA <sub>1c</sub> keskmine algväärtus (%)	HbA <sub>1c</sub> keskmine muutus algväärtusest (%)	HbA <sub>1c</sub> platseebokorrigeeritud keskmine muutus (%) (95% CI)
Sitagliptiin 100 mg üks kord ööpäevas, lisatuna käimasolevale ravile metformiiniga <sup>  </sup> (N=453)	8,0	-0,7 <sup>†</sup>	-0,7 <sup>†,‡</sup> (-0,8, -0,5)
Sitagliptiin 100 mg üks kord ööpäevas, lisatuna käimasolevale ravile glimepiriidi + metformiiniga <sup>  </sup> (N=115)	8,3	-0,6 <sup>†</sup>	-0,9 <sup>†,‡</sup> (-1,1, -0,7)
Sitagliptiin 100 mg üks kord ööpäevas, lisatuna käimasolevale ravile pioglitasoni + metformiiniga <sup>¶</sup> (N=152)	8,8	-1,2 <sup>†</sup>	-0,7 <sup>†,‡</sup> (-1,0, -0,5)
Sitagliptiin 100 mg üks kord ööpäevas, lisatuna käimasolevale ravile insuliini + metformiiniga <sup>  </sup> (N=223)	8,7	-0,7 <sup>§</sup>	-0,5 <sup>§,‡</sup> (-0,7, -0,4)
Esmane ravi (kaks korda ööpäevas) <sup>  </sup> : sitagliptiin 50 mg + metformiin 500 mg (N=183)	8,8	-1,4 <sup>†</sup>	-1,6 <sup>†,‡</sup> (-1,8, -1,3)
Esmane ravi (kaks korda ööpäevas) <sup>  </sup> : sitagliptiin 50 mg + metformiin 1000 mg (N=178)	8,8	-1,9 <sup>†</sup>	-2,1 <sup>†,‡</sup> (-2,3, -1,8)

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

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

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

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

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

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

52-nädalases uuringus, mis võrdles 100 mg sitagliptiini üks kord ööpäevas või glipisiidi (sulfonüüluurea) efektiivsust ja ohutust, kui see lisati patsientide raviskeemi, kes ei olnud saavutanud piisavat glükeemilist kontrolli metformiini monoterapiaga, oli sitagliptiin sarnane glipisiidiga HbA<sub>1c</sub> taseme langetamisel (-0,7% keskmine muutus algväärtusest 52. nädalal, HbA<sub>1c</sub> algväärtus ligikaudu 7,5% mõlemas grupis). Keskmine glipisiidi annus, mida võrdlusgrupis kasutati, oli 10 mg ööpäevas, ligikaudu 40% patsientidest vajasis kogu uuringu jooksul glipisiidi annuses ≤ 5 mg ööpäevas. Kuid

sitagliptiini grupis ei jätkanud raviga vähese efektiivsuse tõttu rohkem patsiente kui glipisiidi grupis. Sitagliptiiniga ravi saanud patsientidel täheldati kehakaalu märkimisväärses keskmist langust algväärtusest (-1,5 kg), samal ajal kui glipisiidi saanud patsientidel täheldati märkimisväärses kehakaalu suurenemist (+1,1 kg). Selles uuringus paranes proinsuliini ja insuliini suhe (insuliini sünteesi ja vabanemise tõhususe näitaja) sitagliptiini toimet ja halvenes glipisiidravi puhul. Hüperglükeemia esinemissagedus oli sitagliptiini grupis (4,9%) oluliselt madalam kui glipisiidi grupis (32,0%).

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

## Metformiin

### *Toimemehhanism*

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

Metformiinil on kolm toimemehhanismi:

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

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

### *Kliiniline efektiivsus ja ohutus*

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

Prospektiivses randomiseeritud (UKPDS) uuringus leidis kinnitust efektiivse veresuhkru kontrolli pikaajaline kasu 2. tüüpi diabeedi korral. Metformiiniga ravitud ülekaaluliste patsientide (kui ainult dieet ei osutunud piisavaks) ravitulemuste analüüs näitas järgmist:

- diabeedi tüsistuste absoluutne risk vähenes oluliselt metformiini rühmas (29,8 juhtu 1 000 patsiendiaasta kohta) võrreldes ainult dieedi (43,3 juhtu 1 000 patsiendiaasta kohta) (p=0,0023) ning sulfonüüluureaga kombineeritud ravi ja insuliini monoterapia rühmadega (40,1 juhtu 1 000 patsiendiaasta kohta) (p=0,0034);
- diabeediga seotud suremuse absoluutne risk vähenes oluliselt: metformiini kasutamisel 7,5 juhtu 1 000 patsiendiaasta kohta, ainult dieedi puhul 12,7 juhtu 1 000 patsiendiaasta kohta (p=0,017);
- üldise suremuse absoluutne risk vähenes oluliselt: metformiini kasutamisel 13,5 juhtu 1 000 patsiendiaasta kohta võrreldes ainult dieedi (20,6 juhtu 1 000 patsiendiaasta kohta)

- ( $p=0,011$ ) ning sulfonüüluureaga kombineeritud ravi ja insuliini monoterapia rühmadega (18,9 juhtu 1 000 patsiendiaasta kohta) ( $p=0,021$ );
- müokardiinfarkti absoluutne risk vähenes oluliselt: metformiini kasutamisel 11 juhtu 1 000 patsiendiaasta kohta, ainult dieedi puhul 18 juhtu 1 000 patsiendiaasta kohta ( $p=0,01$ ).

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

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

Esmane kardiovaskulaarne tulemusnäitaja koondas kardiovaskulaarse surma, mittefataalse müokardiinfarkti, mittefataalse insuldi ja ebastabiilse stenokardia tõttu hospitaliseerimise esmajuhud. 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 2. tüüpi diabeediga patsientidega, kes sitagliptiini ei saanud (tabel 4).

**Tabel 4: Kardiovaskulaarse koondtulemusnäitaja ja põhiliste sekundaarsete tulemusnäitajate määrad**

	Sitagliptiin 100 mg		Platseebo		Riskimäär (95% CI)	p-väärtus <sup>†</sup>
	N (%)	Esinemis-sagedus 100 patsiendiaasta kohta*	N (%)	Esinemis-sagedus 100 patsiendiaasta kohta*		
<b>Ravikavatsusliku populatsiooni analüüs</b>						
<b>Patsientide arv</b>	7332		7339			
<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> (Kardiovaskulaarne surm, mittefataalne müokardiinfarkt või mittefataalne insult)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89...1,10)	<0,001
<b>Sekundaarne tulemusnäitaja</b>						
Kardiovaskulaarne surm	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89...1,19)	0,711
Kõik müokardiinfarkt (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



	Sitagliptiin 100 mg		Platseebo		Riskimäär (95% CI)	p-väärtus <sup>†</sup>
	N (%)	Esinemis- sagedus 100 patsiendi- aasta kohta*	N (%)	Esine mis- sagedus 100 patsiendi- aasta kohta*		
Surm mis tahes põhjuseel	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90...1,14)	0,875
Hospitaliseerimine südamepuudulikkuse tõttu <sup>‡</sup>	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83...1,20)	0,983

\* Esinemissagedus 100 patsiendiaasta kohta arvestati järgnevalt: 100 x (patsientide koguarv, kellel esines sobival ekspositsiooniperioodil  $\geq 1$  kõrvaltoime juhtum, jälgimisperioodi patsiendiaastate koguarvu kohta).

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

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

## Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama sitagliptiin/metformiinvesinikkloriidiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta 2. tüüpi diabeedi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

Sitagliptiini raviskeemile lisamise ohutust ja efektiivsust 10...17-aastastel 2. tüüpi suhkurtõvega lastel, kellel metformiiniga (koos insuliiniga või ilma) ei saavutatud piisavat glükeemilist kontrolli, hinnati kahes uuringus 54 nädala jooksul. Sitagliptiini lisamist (manustati kas sitagliptiini + metformiini või sitagliptiini + toimeainet aeglaselt vabastavat metformiini (XR)) võrreldi platseebo lisamisega metformiinile või metformiin XR'le.

Ehkki nende kahe uuringu koondanalüüsis näidati 20. nädalal sitagliptiini + metformiini / sitagliptiini + metformiin XR'i paremust HbA<sub>1c</sub> vähendamisel võrreldes metformiiniga, olid üksikuuringute tulemused ebaühtlased. Veelgi enam, 54. nädalal ei täheldatud sitagliptiini + metformiini / sitagliptiini + metformiin XR'i rühmades metformiiniga võrreldes tugevamat toimet. Seega ei tohi sitagliptiin/metformiinvesinikkloriidi 10...17-aastastel lastel kasutada ebapiisava efektiivsuse tõttu (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Sitagliptiin/metformiinvesinikkloriid

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

Järgnevalt on toodud Sitagliptin/Metformin hydrochloride SUN'is sisalduvate üksikute toimeainete farmakokineetilised omadused.

### Sitagliptiin

#### *Imendumine*

Pärast 100 mg annuse suukaudset manustamist tervetele isikutele imendus sitagliptiin kiiresti, maksimaalne kontsentratsioon plasmas (mediaanne T<sub>max</sub>) saabus 1...4 tundi pärast ravimi manustamist, sitagliptiini keskmine plasma AUC oli 8,52 µM•h ja C<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> ja C<sub>24h</sub> suurenemine ei olnud proportsionaalne annusega (C<sub>max</sub> suurenemine ületas ja C<sub>24h</sub> suurenemine oli väiksem annusega proportsionaalsest suurenemisest).

### *Jaotumine*

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

### *Biotransformatsioon*

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

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

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

### *Eritumine*

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

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

### *Patsientide erirühmad*

Sitagliptiini farmakokineetika oli üldiselt sarnane tervetel isikutel ja 2. tüüpi diabeediga patsientidel.

### *Neerukahjustus*

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

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

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

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

#### *Maksakahjustus*

Kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel (Childi-Pugh skoor  $\leq 9$ ) ei ole vaja sitagliptiini annust muuta. Puudub ravimi kasutamise kliiniline kogemus raske maksapuudulikkuse korral (Childi-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 (ühekordsed annused 50 mg, 100 mg või 200 mg) farmakokineetikat uuriti 2. tüüpi suhkurtõvega lastel (10...17-aastased). Selles patsiendirühmas oli sitagliptiini annuse järgi kohandatud AUC plasmas ligikaudu 18% väiksem kui 2. tüüpi suhkurtõvega täiskasvanud patsientidel 100 mg annuse korral. Alla 10-aastastel lastel ei ole sitagliptiini kasutamist uuritud.

#### *Muud patsientide erirühmad*

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

#### Metformiin

##### *Imendumine*

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

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

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

##### *Jaotumine*

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

##### *Biotransformatsioon*

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

##### *Eritumine*

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

võrdeliselt kreatiini kliirensiga ning pikeneb eliminatsiooni poolväärtusaeg, põhjustades metformiinisalduse suurenemist plasmas.

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Sitagliptiin/metformiinvesinikkloriidiga ei ole loomkatseid teostatud.

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

Järgnevad andmed on saadud sitagliptiini või metformiiniga eraldi läbiviidud uuringutest.

#### Sitagliptiin

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

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

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

Pre- ja postnataalse arengu uuringus rottidel ei ilmnunud sitagliptiini kõrvaltoimeid.

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

#### Metformiin

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

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti sisu

Hüdroksüpropüütselluloos (E463)  
Kaltsiumvesinikfosfaat (E341)  
Krospovidoon (E1202)  
Hüdrogeenitud riitsinusõli  
Glütserooldibehenaat  
Magneesiumstearaat (E470b)

#### Tableti kate

Hüpromelloos  
Hüdroksüpropüütselluloos (E463)  
Titaandioksiid (E171)  
Talk (E553b)  
Steariinhape  
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**

HDPE pudel silikageeli/süsiniku desikandiga.  
Pakendi suurused: 28 ja 56 õhukese polümeerikattega tabletti lastekindla korgiga pudelis või 200 õhukese polümeerikattega tabletti keeratava korgiga pudelis.

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/Metformin hydrochloride SUN 50 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/23/1720/001

EU/1/23/1720/002

EU/1/23/1720/003

Sitagliptin/Metformin hydrochloride SUN 50 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/23/1720/004

EU/1/23/1720/005

EU/1/23/1720/006

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 31. märts 2023

## **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 mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

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

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



## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Väliskarp

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Sitagliptin/Metformin hydrochloride SUN 50 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
sitagliptiin/metformiinvesinikkloriid

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

### 3. ABIAINED

Sisaldab hüdrogeenitud riitsinusõli. Lisainfot vt pakendi infoleht

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

õhukese polümeerikattega tablett

28 õhukese polümeerikattega tabletti  
56 õhukese polümeerikattega tabletti  
200 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 JÄÄTME MATERJALI 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/1/23/1720/001  
EU/1/23/1720/002  
EU/1/23/1720/003

**13. PARTII NUMBER**

Lot

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

sitagliptin/metformin hydrochloride sun 50 mg/850 mg

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

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

## **SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

### **Pudeli silt**

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

Sitagliptin/Metformin hydrochloride SUN 50 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
sitagliptiin/metformiinvesinikkloriid

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

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

#### **3. ABIAINED**

Sisaldab hüdrogeenitud riitsinusõli. Lisainfot vt pakendi infoleht

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

õhukese polümeerikattega tablett

28 õhukese polümeerikattega tabletti  
56 õhukese polümeerikattega tabletti  
200 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 JÄÄTME-MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Sun Pharma 

**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

Väliskarp

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Sitagliptin/Metformin hydrochloride SUN 50 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
sitagliptiin/metformiinvesinikkloriid

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

### 3. ABIAINED

Sisaldab hüdrogeenitud riitsinusõli. Lisainfot vt pakendi infolehtelt

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

õhukese polümeerikattega tablett

28 õhukese polümeerikattega tabletti  
56 õhukese polümeerikattega tabletti  
200 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 JÄÄTME MATERJALI 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/1/23/1720/004  
EU/1/23/1720/005  
EU/1/23/1720/006

**13. PARTII NUMBER**

Lot

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

sitagliptin/metformin hydrochloride sun 50 mg/1000 mg

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

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

## **SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

### **Pudeli silt**

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

Sitagliptin/Metformin hydrochloride SUN 50 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
sitagliptiin/metformiinvesinikkloriid

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

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

#### **3. ABIAINED**

Sisaldab hüdrogeenitud riitsinusõli. Lisainfot vt pakendi infoleht

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

õhukese polümeerikattega tablett

28 õhukese polümeerikattega tabletti  
56 õhukese polümeerikattega tabletti  
200 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 JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Sun Pharma 

**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/Metformin hydrochloride SUN 50 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid Sitagliptin/Metformin hydrochloride SUN 50 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid sitagliptiin/metformiinvesinikkloriid

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

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

#### Infolehe sisukord

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

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

Sitagliptin/Metformin hydrochloride SUN sisaldab kahte erinevat ravimit: sitagliptiini ja metformiini.

- sitagliptiin kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse DPP-4 (dipeptidüülpeptidaas-4) inhibiitoriteks;
- metformiin kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse biguaanideks.

Koos toimides langetavad need veresuhkru taset 2. tüüpi suhkurtõvega täiskasvanud patsientidel. See ravim aitab tõsta pärast sööki toodetava insuliini taset ja vähendab organismis toodetava suhkru kogust.

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

Mis on 2. tüüpi suhkurtõbi?

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

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

##### Sitagliptin/Metformin hydrochloride SUN'i ei tohi võtta

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

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

Kui midagi eelnevalt loetletust kehtib teie kohta, siis ärge Sitagliptin/Metformin hydrochloride SUN'i võtke ja pidage nõu oma arstiga diabeedi teiste ravimeetodite osas. Kui te ei ole kindel, pidage enne Sitagliptin/Metformin hydrochloride SUN'i võtmist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

### **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Sitagliptiin/metformiinvesinikkloriidi saavatel patsientidel on kirjeldatud kõhunäärmepõletiku (pankreatiidi) juhtusid (vt lõik 4).

Kui teie nahale ilmuvad villid, siis võib see viidata seisundile nimega villpemfigoid. Võimalik, et arst soovib teil lõpetada Sitagliptin/Metformin hydrochloride SUN'i võtmise.

### **Laktatsidoosi risk**

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

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

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

**Katkestage Sitagliptin/Metformin hydrochloride SUN'i võtmine ja võtke otsekohe ühendust oma arstiga või lähima haigla erakorralise meditsiini osakonnaga, kui teil tekivad mõned laktatsidoosi sümptomid**, kuna see võib viia kooma tekkeni.

Laktatsidoosi sümptomid on:

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

Laktatsidoos on meditsiiniliselt raske seisund, mida tuleb ravida haiglas.

Enne Sitagliptin/Metformin hydrochloride SUN'i võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga:

- kui teil on või on olnud kõhunäärmehaigus (nt kõhunäärmepõletik);
- kui teil on või on olnud sapikivitõbi, alkoholisõltuvus või väga kõrge triglütseriidide (rasvaliik) tase teie veres. Nende haigusseisundite korral võib suureneda võimalus pankreatiidi tekkeks (vt lõik 4);
- kui teil on 1. tüüpi suhkurtõbi. Seda nimetatakse mõnikord ka insuliinsõltuvaks suhkurtõveks;

- kui teil tekib või on tekkinud allergiline reaktsioon sitagliptiini, metformiini või Sitagliptin/Metformin hydrochloride SUN'i suhtes (vt lõik 4);
- kui te võtate diabeediravimeid sulfonüüluureat või insuliini koos Sitagliptin/Metformin hydrochloride SUN'iga, võib teil tekkida madal veresuhkru tase (hüpoglükeemia). Teie arst võib vähendada sulfonüüluurea või insuliini annust.

Kui teil seisab ees suurem operatsioon, peate te lõpetama Sitagliptin/Metformin hydrochloride SUN'i võtmise operatsiooni ajaks ja mõneks ajaks pärast protseduuri. Teie arst otsustab, millal te peate lõpetama ja millal tohite uuesti alustada ravi Sitagliptin/Metformin hydrochloride SUN'iga.

Kui te ei ole kindel, kas midagi eespool loetletust kehtib ka teie kohta, pidage enne Sitagliptin/Metformin hydrochloride SUN'i võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

Ravi ajal Sitagliptin/Metformin hydrochloride SUN'iga kontrollib arst teie neerufunktsiooni vähemalt üks kord aastas või sagedamini, kui te olete eakas ja/või teie neerufunktsioon halveneb.

### **Lapsed ja noorukid**

Lapsed ja alla 18-aastased noorukid ei tohi seda ravimit kasutada. Ravim ei ole efektiivne 10...17-aastastel lastel ja noorukitel. Ei ole teada, kas ravim on ohutu ja efektiivne kasutamisel alla 10-aastastel lastel.

### **Muud ravimid ja Sitagliptin/Metformin hydrochloride SUN**

Kui teile on vaja süstida kontrastainet, mis sisaldab joodi, nt röntgenuuringu või skaneerimise ajal, peate te lõpetama Sitagliptin/Metformin hydrochloride SUN'i võtmise enne süstimist või selle ajaks. Teie arst otsustab, millal te peate lõpetama ja tohite uuesti alustada ravi Sitagliptin/Metformin hydrochloride SUN'iga.

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

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

### **Sitagliptin/Metformin hydrochloride SUN koos alkoholiga**

Vältige liigset alkoholi tarbimist Sitagliptin/Metformin hydrochloride SUN'i võtmise ajal, kuna see võib suurendada laktatsidoosi riski (vt lõik „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

### **Rasedus ja imetamine**

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga. Seda ravimit ei tohi võtta raseduse ajal. Ärge võtke seda ravimit imetamise ajal. Vt lõik 2 „Sitagliptin/Metformin hydrochloride SUN'i ei tohi võtta“.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

See ravim ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Siiski on sitagliptiini kasutamisel kirjeldatud peeringluse ja unisuse esinemist, mis võivad mõjutada teie võimet juhtida autot ja käsitseda masinaid.

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

### **Sitagliptin/Metformin hydrochloride SUN sisaldab hüdrokeenitid riitsinusõli**

Võib tekitada maoärritusnähte ja kõhulahtisust.

## **3. Kuidas Sitagliptin/Metformin hydrochloride 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.

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

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

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

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

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

### **Kui te unustate Sitagliptin/Metformin hydrochloride 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/Metformin hydrochloride SUN'i võtmise**

Jätkake selle ravimi võtmist senikaua, kui arst seda määrab, et püsiks kontroll veresuhkru väärtuste üle. Te ei tohi selle ravimi võtmist lõpetada, ilma et räägiksite kõigepealt oma arstiga. Kui te lõpetate Sitagliptin/Metformin hydrochloride SUN'i võtmise, võib suhkruisaldus teie veres jälle tõusta.

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

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

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

LÕPETAGE Sitagliptin/Metformin hydrochloride SUN'i võtmine ja võtke otsekohe ühendust arstiga, kui märkate mõnda järgmistest tõsistest kõrvaltoimetest:

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

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

Kui teil tekib tõsine allergiline reaktsioon (esinemissagedus teadmata), sh lööve, nõgeslööve, villid nahal/naha ketendus ning näo-, huulte, keele- ja kõriturse, mis võib põhjustada raskust hingamisel või neelamisel, lõpetage selle ravimi võtmine ja helistage kohe oma arstile. Teie arst võib teile määrata ravimi allergilise reaktsiooni raviks ja suhkurtõve raviks teise ravimi.

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

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

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

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

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

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

Sage: kõhukinnisus.

Mõnedel patsientidel on selle ravimi võtmisel koos pioglitazoniga tekkinud järgmised kõrvaltoimed:  
Sage: käte või jalgade turse.

Mõnedel patsientidel on selle ravimi kasutamisel koos insuliiniga tekkinud järgmised kõrvaltoimed:  
Väga sage: madal veresuhkru tase.

Aeg-ajalt: suukuivus, peavalu.

Mõnedel patsientidel on kliinilistes uuringutes ainult sitagliptiini (üks Sitagliptin/Metformin hydrochloride SUN'is sisalduvatest toimeainetest) võtmisel või müügiloa saamise järgselt sitagliptiin/metformiinvesinikkloriidi või ainult sitagliptiini manustamisel või manustamisel koos teiste diabeediravimitega tekkinud järgmised kõrvaltoimed:

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

Aeg-ajalt: pearinglus, kõhukinnisus, sügelus.

Harv: vereliistakute arvu vähenemine.

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

Ainult metformiini võtmisel on mõnedel patsientidel tekkinud järgmised kõrvaltoimed:

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

Sage: metallimaitse suus, B<sub>12</sub>-vitamiini sisalduse vähenemine veres või vaegus (sümptomite hulka võivad kuuluda äärmine väsimus (kurnatus), valus ja punetav keel (glossiit), torkimistunne (paresteesia) või kahvatu või kollakas nahk). Arst võib teha teile mõned analüüsid, et leida teie sümptomite põhjused, sest mõned neist võivad olla tekkinud ka diabeedi või teiste haiguste tagajärjel. Väga harv: hepatiit (maksapõletik), nõgeslööve, naha punetus (lööve) või sügelus.

### **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/Metformin hydrochloride SUN'i säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil pärast „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 Sitagliptin/Metformin hydrochloride SUN sisaldab**

- Toimeained on sitagliptiin ja metformiin.
  - o Üks Sitagliptin/Metformin hydrochloride SUN 50 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab sitagliptiinifumaraati koguses, mis vastab 50 mg sitagliptiinile, ja 850 mg metformiinvesinikkloriidi.
  - o Üks Sitagliptin/Metformin hydrochloride SUN 50 mg/1 000 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab sitagliptiinifumaraati koguses, mis vastab 50 mg sitagliptiinile, ja 1 000 mg metformiinvesinikkloriidi.
- Teised koostisosad on:
  - o Tableti sisu: hüdroksüpropüültselluloos (E463), kaltsiumvesinikfosfaat (E341), krospovidoon (E1202), hüdrogeenitud riitsinusõli (vt lõik 2), glütseroolidibehenaat, magneesiumstearaat (E470b).
  - o Tableti kate: hüpromelloos, hüdroksüpropüültselluloos (E463), titaandioksiid (E171), talk (E553b), steariinhape, punane raudoksiid (E172), kollane raudoksiid (E172).

#### **Kuidas Sitagliptin/Metformin hydrochloride SUN välja näeb ja pakendi sisu**

- Sitagliptin/Metformin hydrochloride SUN 50 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid: roosad kapslikujulised õhukese polümeerikattega tabletid mõõtmega ligikaudu 20 mm x 10 mm x 6 mm, mille ühel küljel on märgistus „SC1“.
- Sitagliptin/Metformin hydrochloride SUN 50 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid: pruunid kuni punakaspruunid kapslikujulised õhukese polümeerikattega tabletid mõõtmega ligikaudu 22 mm x 11 mm x 7 mm, mille ühel küljel on märgistus „SC7“.

HDPE pudel silikageeli/süsiniku desikandiga.

Pakendi suurused: 28 ja 56 õhukese polümeerikattega tabletti lastekindla korgiga pudelis või 200 õhukese polümeerikattega tabletti keeratava korgiga pudelis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

#### **Müügiloa 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 müügiloo 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/Nyderlandi/Pays-Bas/Niederlande/Hollandia/  
L-Olanda/Nederland/Nederland/Niederlande/Paises 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  
31 rue des Poissonniers  
92200 Neuilly-sur-Seine France  
Tel. +33 1 41 44 44 50

**Italia**

Sun Pharma Italia Srl  
Viale Giulio Richard, 3  
20143 Milano  
Italia  
tel. +39 02 33 49 07 93

**Polska**

Ranbaxy (Poland) Sp. z o. o.  
ul. Idzikowskiego  
16 00-710 Warszawa Polska  
Tel. +48 22 642 07 75

**România**

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

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

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