

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sitagliptin ratiopharm 25 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Sitagliptin ratiopharm 50 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Sitagliptin ratiopharm 100 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 25 mg:n tabletti sisältää sitagliptiinimaleaattia määrän, joka vastaa 25 mg sitagliptiinia.
Yksi 50 mg:n tabletti sisältää sitagliptiinimaleaattia määrän, joka vastaa 50 mg sitagliptiinia.
Yksi 100 mg:n tabletti sisältää sitagliptiinimaleaattia määrän, joka vastaa 100 mg sitagliptiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

Sitagliptin ratiopharm 25 mg:n tabletti on beige tai vaaleanpunertava, pyöreä ja kalvopäällysteinen tabletti. Tabletin toiselle puolelle on kaiverrettu merkintä ”S25” ja sen toinen puoli on sileä. Tabletin halkaisija on noin 5,7 mm.

Sitagliptin ratiopharm 50 mg:n tabletti on beige tai persikansävyinen, pyöreä ja kalvopäällysteinen tabletti. Tabletin toisella puolella on jakouurre ja samalle puolelle on kaiverrettu merkintä ”S|50”. Tabletin toisella puolella on pelkkä jakouurre, ja tabletin halkaisija on noin 8,2 mm.

Sitagliptin ratiopharm 100 mg:n tabletti on ruskea tai oranssi, pyöreä ja kalvopäällysteinen tabletti. Tabletin toisella puolella on jakouurre ja samalle puolelle on kaiverrettu merkintä ”S|100”. Tabletin toisella puolella on pelkkä jakouurre, ja tabletin halkaisija on noin 9,7 mm.

Sitagliptin ratiopharm 50 mg:n ja 100 mg:n tabletit voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Sitagliptin ratiopharm on tarkoitettu tyypin 2 diabetesta sairastaville aikuisille potilaille parantamaan glukoositasapainoa seuraavissa tilanteissa:

Yksinään käytettynä

- potilaille, joiden veren glukoosipitoisuus ei pysy riittävän hyvin hallinnassa pelkällä ruokavaliolla ja liikunnalla, ja joille metformiinin käyttö on tarkoituksenmukaista vasta-aiheiden vuoksi tai jotka eivät ole sietäneet metformiinia.

Kahden suun kautta otettavan lääkkeen yhdistelmähoitona yhdessä

- metformiinin kanssa, kun veren glukoosipitoisuus ei pysy riittävän hyvin hallinnassa ruokavaliolla, liikunnalla ja metformiinilla yksinään.
- sulfonyyliurean kanssa, kun veren glukoosipitoisuus ei pysy riittävän hyvin hallinnassa ruokavaliolla, liikunnalla + sulfonyyliurean suurimmalla siedetyllä annoksella yksinään, ja kun metformiinin käyttö ei ole tarkoituksenmukaista vasta-aiheiden vuoksi tai koska potilas ei ole sietänyt metformiinia.
- PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma) -agonistin (tiatsolidiinidionin)

kanssa, kun PPAR γ -agonistin käyttö on tarkoituksenmukaista ja kun veren glukoosipitoisuus ei pysy riittävän hyvin hallinnassa ruokavaliolla, liikunnalla ja PPAR γ -agonistilla yksinään.

Kolmen suun kautta otettavan lääkeaineen yhdistelmähoitona yhdessä

- sulfonyyliurean ja metformiinin kanssa, kun veren glukoosipitoisuus ei pysy riittävän hyvin hallinnassa ruokavaliolla, liikunnalla ja näiden kahden lääkevalmisteen yhdistelmähoidolla.
- PPAR γ -agonistin ja metformiinin kanssa, kun PPAR γ -agonistin käyttö on tarkoituksenmukaista ja kun veren glukoosipitoisuus ei pysy riittävän hyvin hallinnassa ruokavaliolla, liikunnalla ja näiden kahden lääkevalmisteen yhdistelmähoidolla.

Sitagliptin ratiopharm on tarkoitettu käytettäväksi myös insuliinin lisähoitona (metformiinin kanssa tai ilman sitä), kun veren glukoosipitoisuus ei pysy riittävän hyvin hallinnassa ruokavaliolla, liikunnalla ja vakaalla insuliiniannoksella.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Annos on 100 mg sitagliptiinia kerran vuorokaudessa. Kun valmistetta käytetään yhdessä metformiinin ja/tai PPAR γ -agonistin kanssa, metformiinin ja/tai PPAR γ -agonistin annos pidetään samana, kun Sitagliptin ratiopharm lisätään hoitoon.

Kun Sitagliptin ratiopharmia käytetään yhdessä sulfonyyliurean tai insuliinin kanssa, voidaan sulfonyyliurean tai insuliinin pienempää annosta harkita hypoglykemiariskin pienentämiseksi (ks. kohta 4.4).

Jos potilas unohtaa ottaa yhden Sitagliptin ratiopharm -annoksen, hänen on otettava se heti muistaessaan. Samana päivänä ei pidä ottaa kaksinkertaista annosta.

Eriyispotilasryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Jos sitagliptiinia suunnitellaan käytettävän yhdessä jonkin muun diabeteslääkkeen kanssa, tämän lääkkeen käyttöehdot munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa on tarkistettava.

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen lievässä munuaisten vajaatoiminnassa (glomerulusten suodatusnopeus [GFR] $\geq 60 - < 90$ ml/min).

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen kohtalaisessa munuaisten vajaatoiminnassa (GFR $\geq 45 - < 60$ ml/min).

Kohtalaisessa munuaisten vajaatoiminnassa (GFR $\geq 30 - < 45$ ml/min) sitagliptiiniannos on 50 mg kerran vuorokaudessa.

Vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa (GFR $\geq 15 - < 30$ ml/min) ja loppuvaiheen munuaissairaudessa (ESRD) (GFR < 15 ml/min), mukaan lukien hemodialyysiä tai peritoneaalidialyysiä vaativa munuaisten vajaatoiminta, sitagliptiiniannos on 25 mg kerran vuorokaudessa. Hoito voidaan antaa dialyysin ajankohdasta riippumatta.

Koska munuaisten vajaatoiminta vaatii annoksen muuttamista, munuaistoiminnan arvioimista suositellaan ennen sitagliptiinihoidon aloittamista ja ajoittain sen jälkeen.

Maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen lievässä ja kohtalaisessa maksan vajaatoiminnassa. Sitagliptiinia ei ole tutkittu vaikean maksan vajaatoiminnan yhteydessä, ja hoidossa on noudatettava varovaisuutta (ks. kohta 5.2).

Koska sitagliptiini poistuu ensisijaisesti munuaisten kautta, vaikean maksan vajaatoiminnan ei kuitenkaan oleteta vaikuttavan sitagliptiinin farmakokinetiikkaan.

Iäkkäät potilaat

Annoksen muuttaminen iän perusteella ei ole tarpeen.

Pediatriset potilaat

Sitagliptiinia ei pidä käyttää 10–17 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoitoon riittämättömän tehon vuoksi. Saatavissa oleva tieto on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2. Sitagliptiinia ei ole tutkittu alle 10-vuotiailla pediatriisilla potilailla.

Antotapa

Sitagliptin ratiopharm voidaan ottaa yhtä hyvin aterian yhteydessä kuin tyhjään mahaan.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

Sitagliptiinia ei pidä käyttää tyypin 1 diabetesta sairastavien potilaiden eikä diabeettisen ketoasidoosin hoidossa.

Akuutti haimatulehdus

DPP-4:n estäjien käyttöön on liittynyt akuutin haimatulehduksen riski. Potilaille tulee kertoa akuutin haimatulehduksen tyyppillisestä oireesta, eli jatkuvasta, voimakkaasta vatsakivusta. Haimatulehduksen on todettu hävinneen, kun sitagliptiinin käyttö on lopetettu (tukihoidon kanssa tai ilman sitä), mutta hyvin harvoja nekrotisoivia tai hemorragisia haimatulehduksia ja/tai kuolemantapauksia on raportoitu. Jos haimatulehdusta epäillään, sitagliptiinin ja muiden sitä mahdollisesti aiheuttavien lääkevalmisteiden käyttö on lopetettava. Jos akuutin haimatulehduksen diagnoosi on varmistunut, sitagliptiinihoitoa ei pidä aloittaa uudelleen. Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on aiemmin ollut haimatulehdus.

Hypoglykemia yhteiskäytössä muiden antihyperglykeemisten lääkkeiden kanssa

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa sitagliptiinia annettiin yksinään tai osana yhdistelmähoitoa lääkevalmisteiden kanssa, joiden ei tiedetä aiheuttavan hypoglykemiaa (ts. metformiini ja/tai PPAR γ -agonistin kanssa), hypoglykemiaa esiintyi sitagliptiinihoidon aikana samassa määrin kuin lumelääkettä saaneilla potilailla. Hypoglykemiaa havaittiin, kun sitagliptiinia käytettiin yhdessä insuliinin tai sulfonyyliurean kanssa. Siksi hypoglykemian vaaran pienentämiseksi voidaan harkita pienempää sulfonyyliurea- tai insuliiniannosta (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Sitagliptiini erittyy munuaisten kautta. Potilaille, joiden GFR < 45 ml/min, ja hemodialyysia tai peritoneaaldialyysia tarvitseville ESRD-potilaille suositellaan pienempää annostusta, jotta plasman sitagliptiiniipitoisuus pysyisi samalla tasolla kuin potilailla, joiden munuaisten toiminta on normaali (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Jos sitagliptiinia aiotaan käyttää yhdessä jonkin muun diabeteslääkkeen kanssa, kyseisen lääkkeen käyttöehdot munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa on tarkistettava.

Yliherkkyysreaktiot

Sitagliptiinihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu vakavia yliherkkyysreaktioita lääkkeen tultua kliiniseen käyttöön. Näitä reaktioita ovat mm. anafylaksia, angioedeema sekä eksfoliativiset ihoreaktiot, mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymä. Reaktiot ilmenivät ensimmäisen kolmen kuukauden kuluessa hoidon

aloittamisesta, joskus jopa ensimmäisen annoksen jälkeen. Jos yliherkkyysoireita epäillään, sitagliptiinihoito on keskeytettävä. Tapahtuman muut mahdolliset syyt on selvitettävä, ja on aloitettava vaihtoehtoinen diabeteslääkitys.

Rakkulainen pemfigoidi

DPP-4:n estäjiä, mukaan lukien sitagliptiinia, saaneilla potilailla on raportoitu rakkulaista pemfigoidia lääkkeen tultua kliiniseen käyttöön. Jos rakkulaista pemfigoidia epäillään, sitagliptiinihoito on keskeytettävä.

Apuaine(et)

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset sitagliptiiniin

Alla esitetyt kliinisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että kliinisesti merkittävien yhteisvaikutusten vaara on pieni käytettäessä sitagliptiinia samanaikaisesti muiden lääkevalmisteiden kanssa.

In vitro -tutkimukset osoittivat, että sitagliptiinin vähäisestä metaboliasta vastaa pääasiassa CYP3A4-entsyymi yhdessä CYP2C8-entsyymien kanssa. Potilailla, joiden munuaisten toiminta on normaali, metabolialla (myös CYP3A4-välitteisellä metabolialla) on vain vähäinen merkitys sitagliptiinin poistumisessa elimistöstä. Metabolian rooli sitagliptiinin eliminoitumisessa voi olla merkittävämpi potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai loppuvaiheen munuaissairaus (ESRD). Siksi on mahdollista, että voimakkaat CYP3A4:n estäjät (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, ritonaviiri, klaritromysiini) voivat muuttaa sitagliptiinin farmakokinetiikkaa vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tai ESRD-potilailla. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tehty kliinistä tutkimusta, jossa olisi arvioitu voimakkaiden CYP3A4:n estäjien vaikutuksia.

Kuljetusproteiineja koskevat tutkimukset osoittivat *in vitro*, että sitagliptiini on P-glykoproteiinin ja orgaanisten anionien kuljettajaproteiini 3:n (OAT3:n) substraatti. Probenesidi esti sitagliptiinin OAT3-välitteistä kuljetusta *in vitro*, vaikka kliinisesti merkittävien interaktioiden vaaraa pidetäänkin pienenä. OAT3:n estäjien samanaikaista antoa ei ole tutkittu *in vivo*.

Metformiini: Metformiini ei aiheuttanut merkittävää muutosta sitagliptiinin farmakokinetiikassa tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla, kun sitä annettiin toistuvina annoksina 1 000 mg kahdesti vuorokaudessa yhdessä 50 mg:n sitagliptiiniannoksen kanssa.

Siklosporiini: Siklosporiinin (eli voimakkaan P-glykoproteiinin estäjän) vaikutusta sitagliptiinin farmakokinetiikkaan selvitettiin yhdessä tutkimuksessa. Kun 100 mg sitagliptiinia ja 600 mg siklosporiinia annettiin samanaikaisesti kerta-annoksina suun kautta, sitagliptiinin AUC-arvo suureni noin 29 % ja C_{max} -arvo noin 68 %. Näiden sitagliptiinin farmakokinetiikassa tapahtuvien muutosten ei katsottu olevan kliinisesti merkittäviä. Myöskään sitagliptiinin munuaispuhdistuma ei muuttunut merkittävästi. Merkittäviä yhteisvaikutuksia ei siten ole odotettavissa muiden P-glykoproteiinin estäjien kanssa.

Sitagliptiinin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Digoksiini: Sitagliptiinilla oli vähäinen vaikutus digoksiinin pitoisuuteen plasmassa. Kun 0,25 mg digoksiinia ja 100 mg sitagliptiinia annettiin samanaikaisesti päivittäin 10 vuorokauden ajan, digoksiinin AUC-arvo plasmassa suureni keskimäärin 11 % ja plasman C_{max} -arvo keskimäärin 18 %. Digoksiiniannoksen muuttamista ei suositella. Sellaisten potilaiden vointia, joilla on digoksiinimyrkytyksen vaara, olisi kuitenkin seurattava, jos sitagliptiinia ja digoksiinia annetaan samanaikaisesti.

In vitro -tutkimusten tulokset viittaavat siihen, ettei sitagliptiini estäisi eikä indusoisi CYP450-isoentsyymejä. Kliinisissä tutkimuksissa sitagliptiini ei muuttanut merkittävästi metformiinin, glibenklamidin, simvastatiinin, rosiglitasonin, varfariinin eikä suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden

farmakokinetiikkaa. Tämä osoittaa, että sitagliptiinin yhteisvaikutukset CYP3A4:n, CYP2C8:n, CYP2C9:n ja orgaanisten kationien kuljettajan (organic cationic transporter, OCT) substraattien kanssa *in vivo* ovat epätodennäköiset. Sitagliptiini voi olla P-glykoproteiinin heikko estäjä *in vivo*.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Sitagliptiinin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa riittävästi tietoa. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta suuria annoksia käytettäessä (ks. kohta 5.3). Mahdollista vaaraa ihmisille ei tunneta. Koska tietoa ei ole, sitagliptiinia ei pidä käyttää raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö sitagliptiini ihmisen rintamaitoon. Eläinkokeet ovat osoittaneet, että sitagliptiini erittyy imettävän emon maitoon. Sitagliptiinia ei pidä käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Eläinkokeista saadut tiedot eivät viittaa siihen, että sitagliptiini vaikuttaisi urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen. Tiedot vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen puuttuvat.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Sitagliptiinilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Autoa ajettaessa ja koneita käytettäessä on kuitenkin huomioitava, että heitehuimausta ja uneliaisuutta on raportoitu esiintyneen.

Potilaita tulee lisäksi varoittaa hypoglykemian riskistä, kun sitagliptiinia käytetään yhdessä sulfonyyliurean tai insuliinin kanssa.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Vakavia haittavaikutuksia, kuten haimatulehdusta ja yliherkkyysoireita, on raportoitu. Hypoglykemiaa on raportoitu yhteiskäytössä sulfonyyliurean (4,7–13,8 %) ja insuliinin (9,6 %) kanssa (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset on lueteltu alla (taulukko 1) elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan luokiteltuina. Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 1. Haittavaikutusten esiintymistiheys lumelääkekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa pelkällä sitagliptiinilla sekä lääkevalmisteen tultua markkinoille

Haittavaikutus	Esiintymistiheys
Veri ja imukudos	
trombosytopenia	Harvinainen
Immuunijärjestelmä	
Yliherkkyysoireet, anafylaktiset reaktiot mukaan lukien ^{*,†}	Yleisyys tuntematon
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Hypoglykemia [†]	Yleinen
Hermosto	
Päänsärky	Yleinen
Huimaus	Melko harvinainen

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Interstitiaalinen keuhkosairaus*	Yleisyys tuntematon
Ruoansulatuselimistö	
Ummetus	Melko harvinainen
Oksentelu*	Yleisyys tuntematon
Akuutti haimatulehdus ^{*,†,‡}	Yleisyys tuntematon
Fataali ja ei-fataali hemorraginen ja nekrotisoiva haimatulehdus ^{*,†}	Yleisyys tuntematon
Iho ja ihonalainen kudος	
Kutina*	Melko harvinainen
Angioedeema ^{*,†}	Yleisyys tuntematon
Ihottuma ^{*,†}	Yleisyys tuntematon
Urtikaria ^{*,†}	Yleisyys tuntematon
Ihon vaskuliitti ^{*,†}	Yleisyys tuntematon
Eksfoliatiiiviset ihoreaktiot, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä ^{*,†}	Yleisyys tuntematon
Rakkulainen pemfigoidi*	Yleisyys tuntematon
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Nivelkivut*	Yleisyys tuntematon
Lihaskivut*	Yleisyys tuntematon
Selkäkipu*	Yleisyys tuntematon
Nivelsairaus*	Yleisyys tuntematon
Munuaiset ja virtsatiet	
Heikentynyt munuaisten toiminta*	Yleisyys tuntematon
Akuutti munuaisten vajaatoiminta*	Yleisyys tuntematon

*Haittavaikutukset todettiin lääkevalmisteen markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa.

† Ks. kohta 4.4.

‡Ks. jäljempänä *Kardiovaskulaarista turvallisuutta kartoittava tutkimus (TECOS)*

Tiettyjen haittavaikutusten tarkemmat kuvaukset

Yllä lueteltujen lääkkeen käyttöön liittyvien haittavaikutusten lisäksi seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu riippumatta syy-yhteydestä lääkitykseen, niitä esiintyi vähintään 5 %:lla, ja ne olivat yleisempiä sitagliptiinia saaneilla potilailla: ylähengitystieinfektio ja nasofaryngiitti. Lisäksi seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu riippumatta syy-yhteydestä lääkitykseen, ja niitä esiintyi useammin sitagliptiinia saaneilla potilailla (alle 5 %:lla, mutta esiintymistiheys oli yli 0,5 % suurempi sitagliptiinia saaneilla kuin verrokkiryhmässä): artroosi ja raajakipu.

Joitain haittavaikutuksia todettiin useammin tutkimuksissa, joissa annettiin sitagliptiinia yhdessä muiden diabeteslääkkeiden kanssa kuin pelkästään sitagliptiinilla tehdyissä tutkimuksissa. Näitä haittavaikutuksia olivat hypoglykemia (esiintymistiheys hyvin yleinen sulfonyyliurean ja metformiinin yhdistelmän käytön yhteydessä), influenssa (yleinen insuliinin käytön yhteydessä (metformiiniin yhdistettynä tai ilman)), pahoinvointi ja oksentelu (yleinen metformiinin käytön yhteydessä), ilmavaivat (yleinen metformiinin tai pioglitatsonin yhdistelmän yhteydessä), ummetus (yleinen sulfonyyliurean ja metformiinin yhdistelmän yhteydessä), perifeerinen turvotus (yleinen pioglitatsonin tai pioglitatsonin ja metformiinin yhdistelmän yhteydessä), uneliaisuus ja ripuli (melko harvinainen metformiinin yhteydessä) ja suun kuivuminen (melko harvinainen insuliinin yhteydessä (metformiiniin yhdistettynä tai ilman)).

Pediatriset potilaat

Tyyppin 2 diabetesta sairastavilla 10–17-vuotiailla pediatriassa potilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa sitagliptiinin haittavaikutusprofiili oli vertailukelpoinen aikuisilla havaittuun

Kardiovaskulaarista turvallisuutta kartoittava tutkimus (TECOS)

TECOS-tutkimuksen (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) lähtöryhmien mukaisessa (intention-to-treat, ITT) potilasjoukossa oli mukana 7 332 potilasta, jotka saivat sitagliptiinia 100 mg vuorokaudessa (tai 50 mg/vrk, jos lähtötilanteen eGFR-arvo oli $\geq 30 - < 50$ ml/min/1,73 m²), ja 7 339 potilasta, jotka saivat lumelääkettä. Kumpikin hoito lisättiin tavanomaiseen hoitoon, joka tähtäsi paikallisten hoitosuositusten mukaisiin HbA_{1c}:n ja kardiovaskulaarisairauksien riskitekijöiden tavoitteisiin. Vakavien haittatapahtumien kokonaisilmaantuvuus oli sitagliptiinia saaneilla potilailla samanlainen kuin lumelääkettä saaneilla potilailla.

Lähtöryhmien mukaisessa (ITT) potilasjoukossa vaikean hypoglykemian ilmaantuvuus potilailla, jotka käyttivät lähtötilanteessa insuliinia ja/tai sulfonyyliureaa, oli sitagliptiiniryhmässä 2,7 % ja lumelääkeryhmässä 2,5 %. Vaikean hypoglykemian ilmaantuvuus sellaisilla potilailla, jotka eivät käyttäneet lähtötilanteessa insuliinia ja/tai sulfonyyliureaa, oli sitagliptiiniryhmässä 1,0 % ja lumelääkeryhmässä 0,7 %. Vahvistettujen haimatulehdustapahtumien ilmaantuvuus oli sitagliptiiniryhmässä 0,3 % ja lumelääkeryhmässä 0,2 %.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA.

4.9 Yliannostus

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui terveitä koehenkilöitä, sitagliptiinia annettiin jopa 800 mg:n kerta-annoksina. Yhdessä tutkimuksessa 800 mg:n sitagliptiiniannokseen liittyi hyvin vähäinen QTc-ajan piteneminen, jolla ei katsottu olevan kliinistä merkitystä. Yli 800 mg:n annoksista ei ole kokemusta kliinisistä tutkimuksista. Toistuvien annosten suoritetuissa faasin I tutkimuksissa ei havaittu annokseen liittyviä kliinisiä haittavaikutuksia, kun sitagliptiinia annettiin enintään 600 mg/vrk enintään 10 vuorokauden ajan ja 400 mg/vrk enintään 28 vuorokauden ajan.

Yliannostustapauksissa on perusteltua aloittaa tavanomaiset tukitoimenpiteet, esimerkiksi poistaa imeytymätön lääkeaine ruoansulatuskanavasta, tarkkailla potilaan tilaa (mm. EKG-rekisteröinnin avulla) ja käynnistää tarvittaessa tukihoidotoimenpiteet.

Sitagliptiini poistuu dialyysissä vain kohtalaisesti. Kliinisissä tutkimuksissa noin 13,5 % annoksesta poistui 3–4 tuntia kestäneen hemodialyysin aikana. Pitkittäviä hemodialyysiä voidaan harkita, jos se on kliinisesti perusteltua. Ei tiedetä, poistuuko sitagliptiini peritoneaalidialyysissä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Diabeteslääkkeet, dipeptidyylipeptidaasi 4:n (DPP-4) estäjät
ATC-koodi: A10BH01.

Vaikutusmekanismi

Sitagliptiini kuuluu oraalisten veren glukoosipitoisuutta pienentävien lääkkeiden ryhmään, josta käytetään nimeä dipeptidyylipeptidaasi 4:n (DPP-4:n) estäjät. Tällä lääkevalmisteella havaittu glukoositasapainon paraneminen voi johtua aktiivisten inkretiinihormonien pitoisuuksia suurentavasta vaikutuksesta.

Inkretiinihormoneja, mukaan lukien glukagonin kaltainen peptidi-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) ja glukosista riippuvainen insulinoerooppinen polypeptidi (glucose-dependent insulinotropic polypeptide, GIP), vapautuu suolistosta koko vuorokauden ajan, ja pitoisuudet suurenevat aterioiden jälkeen. Inkretiinit ovat osa endogeenista järjestelmää, joka osallistuu elimistön glukositasapainon fysiologiseen säätelyyn. Kun veren glukosipitoisuus on normaali tai suurentunut, GLP-1 ja GIP lisäävät insuliinin tuotantoa ja vapautumista haiman beetasoluista syklisen AMP:n toimintaan perustuvien solunsisäisten signaalinsiirtäjärjestelmien välityksellä. Tyypin 2 diabeteksen eläinkoemalleissa hoito GLP-1:llä tai DPP-4-estäjillä parantaa beetasolujen reaktioherkkyyttä glukosiin ja stimuloi insuliinin biosynteesiä ja vapautumista. Insuliinipitoisuuden suurentuessa glukosinotto kudoksiin tehostuu. Lisäksi GLP-1 vähentää glukagonin eritystä haiman alfasoluista. Glukagonipitoisuuden pieneneminen ja insuliinipitoisuuden suureneneminen vähentävät yhdessä maksan glukosintuotantoa, mikä pienentää veren glukosipitoisuutta. GLP-1:n ja GIP:n vaikutukset ovat glukosista riippuvaisia siten, että kun veren glukosipitoisuus on alhainen, GLP-1:n ei havaita stimuloivan insuliinin vapautumista eikä estävän glukagonin eritystä. Sekä GLP-1:n että GIP:n insuliinin vapautumista stimuloiva vaikutus tehostuu, kun veren glukosipitoisuus nousee normaalipitoisuuksien yläpuolelle. GLP-1 ei heikennä hypoglykemian aiheuttamaa normaalia glukagonivastetta. DPP-4-entsyymi hydrolysoi inkretiinihormonit nopeasti inaktiivisiksi hajoamistuotteiksi, mikä rajoittaa GLP-1:n ja GIP:n vaikutusta. Sitagliptiini estää DPP-4:n aiheuttamaa inkretiinihormonien hydrolyysiä ja lisää siten GLP-1:n ja GIP:n aktiivisten muotojen määrää plasmassa. Suurentamalla aktiivisten inkretiinien pitoisuuksia sitagliptiini lisää insuliinin vapautumista ja pienentää glukagonipitoisuutta glukosista riippuvaisesti. Tyypin 2 diabetesta sairastavilla hyperglykeemisillä potilailla nämä insuliini- ja glukagonipitoisuuksien muutokset pienentävät hemoglobiini A_{1c}-arvoa (HbA_{1c}) ja laskevat glukosin paasto- ja aterianjälkeisiä arvoja. Sitagliptiinin glukosista riippuvainen vaikutusmekanismi eroaa sulfonyyliurean vaikutusmekanismista. Sulfonyyliureat lisäävät insuliinin erittymistä myös silloin, kun veren glukosipitoisuus on alhainen, mikä voi johtaa hypoglykemiaan tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla ja terveillä henkilöillä. Sitagliptiini on voimakas ja erittäin selektiivinen DPP-4-entsyymien estäjä, eikä estä tälle läheistä sukua olevien DPP-8- ja DPP-9-entsyymien toimintaa terapeuttisilla pitoisuuksilla.

Terveillä koehenkilöillä tehdyssä kahden vuorokauden tutkimuksessa yksinään annettu sitagliptiini suurensi aktiivisen GLP-1:n pitoisuutta, kun taas metformiini yksinään suurensi aktiivisen GLP-1:n pitoisuutta ja GLP-1:n kokonaispitoisuutta samassa määrin. Yhtä aikaa annettaessa sitagliptiinilla ja metformiinilla oli additiivinen vaikutus aktiivisen GLP-1:n pitoisuuksiin. Sitagliptiini suurensi aktiivisen GIP:n pitoisuutta, mutta metformiinilla ei ollut vastaavaa vaikutusta.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kaiken kaikkiaan sitagliptiini paransi glukositasapainoa, kun sitä käytettiin yksin tai yhdistelmähoitona tyypin 2 diabetesta sairastaville aikuisille potilaille (ks. taulukko 2).

Kahdessa tutkimuksessa arvioitiin sitagliptiinihoidon tehoa ja turvallisuutta ainoana lääkkeenä. Sitagliptiini paransi 100 mg:n annoksina yksinään kerran vuorokaudessa annettuna merkittävästi HbA_{1c}-arvoja, plasman paastoglukoosiarvoja ja 2 tunnin kuluttua ateriasista mitattuja glukosiarvoja lumelääkkeeseen verrattuna kahdessa tutkimuksessa, joista toinen kesti 18 viikkoa ja toinen 24 viikkoa. Beetasolujen toimintaa kuvaavien sijaismuuttujien paranemista todettiin. Näitä olivat HOMA-β (Homeostasis Model Assessment-β), proinsuliini-insuliini-suhde ja beetasolujen reaktioherkkyyden määrittäminen ateriasituskokeella (meal tolerance test), jossa näytteet otettiin lyhyin väliajoin. Hypoglykemiaa esiintyi sitagliptiinia saaneilla potilailla samassa määrin kuin lumelääkettä saaneilla. Sitagliptiinihoitoa saaneiden potilaiden paino ei noussut lähtötasosta kummassakaan tutkimuksessa, sen sijaan lumelääkettä saaneiden potilaiden paino laski hiukan.

Kahdessa 24 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, jossa sitagliptiinia annettiin 100 mg kerran vuorokaudessa lisähoitona joko metformiinin tai pioglitatsonin kanssa, sitagliptiini paransi glukositasapainoa kuvaavia parametrejä merkittävästi lumelääkkeeseen verrattuna. Painon muutos lähtötasosta oli samaa luokkaa sekä sitagliptiinia että lumelääkettä saaneilla potilailla. Näissä tutkimuksissa hypoglykemiaa raportoitiin esiintyneen yhtä paljon sitagliptiinia ja lumelääkettä saaneilla potilailla.

24 viikkoa kestäneessä, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa arvioitiin sitagliptiiniin (100 mg kerran vuorokaudessa) tehoa ja turvallisuutta glimepiridiin yhdistettynä, joko yksin tai yhdessä metformiinin kanssa. Sitagliptiiniin lisääminen joko pelkästään glimepiridiin tai glimepiridiin ja metformiiniin paransi merkittävästi glukoositasapainoa kuvaavia parametrejä. Sitagliptiinihoitoa saaneiden potilaiden paino nousi lievästi verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin.

Lumelääkekontrolloidussa 26 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa arvioitiin pioglitatsonin ja metformiiniin yhdistelmähoitoon lisätyn sitagliptiiniin (100 mg kerran vuorokaudessa) tehoa ja turvallisuutta. Sitagliptiiniin lisääminen pioglitatsonin ja metformiiniin yhdistelmään paransi merkittävästi glukoositasapainoa kuvaavia parametrejä. Painon muutos lähtötasosta oli sitagliptiinia saaneilla potilailla samaa luokkaa kuin lumelääkettä saaneilla. Myös hypoglykemiaa esiintyi sitagliptiinia saaneilla potilailla samassa määrin kuin lumelääkettä saaneilla.

Eräässä lumelääkekontrolloidussa 24 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa arvioitiin insuliiniin (vakaa annos vähintään 10 viikon ajan) lisätyn sitagliptiiniin (100 mg kerran vuorokaudessa), joko metformiinin kanssa tai ilman sitä (vähintään 1 500 mg), tehoa ja turvallisuutta. Sekoiteinsuliinin keskimääräinen vuorokausiannos potilaille oli 70,9 yksikköä vuorokaudessa. Keskipitkä- tai pitkävaikutteisen insuliinin keskimääräinen vuorokausiannos potilaille oli 44,3 yksikköä. Sitagliptiiniin lisääminen hoitoon paransi merkittävästi glukoositasapainoa kuvaavia parametrejä. Potilaiden paino ei muuttunut merkittävästi lähtötasosta kummassakaan ryhmässä.

24 viikkoa kestäneessä lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa potilaille annettiin ensimmäisenä hoitona sitagliptiiniin (50 mg kahdesti vuorokaudessa) ja metformiiniin (500 mg tai 1 000 mg kahdesti vuorokaudessa) yhdistelmähoitoa. Yhdistelmähoito paransi merkittävästi glukoositasapainoa kuvaavia parametrejä verrattuna sitagliptiiniin tai metformiiniin yksinään. Paino laski sitagliptiinia yhdessä metformiinin kanssa saaneilla potilailla saman verran kuin pelkkää metformiinia tai lumelääkettä saaneilla potilailla; pelkkää sitagliptiinia saaneiden potilaiden paino ei muuttunut lähtötasosta. Hypoglykemiaa esiintyi saman verran kaikissa hoitoryhmissä.

Taulukko 2. HbA_{1c}-arvot lumelääkekontrolloiduissa monoterapia- ja yhdistelmähoitotutkimuksissa*

Tutkimus	Lähtötason keskimääräinen HbA _{1c} -arvo (%)	HbA _{1c} -arvon keskimääräinen muutos (%) lähtötasosta [†]	Lumelääkekorjattu HbA _{1c} -arvon keskimääräinen muutos (%) [†] (95 % CI)
Monoterapiatutkimukset			
Sitagliptiini 100 mg kerran vuorokaudessa [§] (n = 193)	8,0	-0,5	-0,6 [‡] (-0,8, -0,4)
Sitagliptiini 100 mg kerran vuorokaudessa (n = 229)	8,0	-0,6	-0,8 [‡] (-1,0, -0,6)
Yhdistelmähoitotutkimukset			
Sitagliptiini 100 mg kerran vuorokaudessa lisättynä metformiinihoitoon (n = 453)	8,0	-0,7	-0,7 [‡] (-0,8, -0,5)

Sitagliptiini 100 mg kerran vuorokaudessa lisättyinä pioglitatsonihoitoon (n = 163)	8,1	-0,9	-0,7 [†] (-0,9, -0,5)
Sitagliptiini 100 mg kerran vuorokaudessa lisättyinä glimepiridihoitoon (n = 102)	8,4	-0,3	-0,6 [†] (-0,8, -0,3)
Sitagliptiini 100 mg kerran vuorokaudessa lisättyinä glimepiridi- + metformiinihoitoon (n = 115)	8,3	-0,6	-0,9 [†] (-1,1, -0,7)
Sitagliptiini 100 mg kerran vuorokaudessa lisättyinä pioglitatsoni- + metformiinihoitoon [#] (n = 152)	8,8	-1,2	-0,7 [†] (-1,0, -0,5)
Aloitushoitona (kahdesti vuorokaudessa). Sitagliptiini 50 mg + metformiini 500 mg (n = 183)	8,8	-1,4	-1,6 [†] (-1,8, -1,3)
Aloitushoitona (kahdesti vuorokaudessa). Sitagliptiini 50 mg + metformiini 1000 mg (n = 178)	8,8	-1,9	-2,1 [†] (-2,3, -1,8)
Sitagliptiini 100 mg kerran vuorokaudessa lisättyinä insuliinihoitoon (+/- metformiini) (n = 305)	8,7	-0,6 [¶]	-0,6 [†] (-0,7, -0,4)

* Kaikki hoidetut potilaat (an intention-to-treat analysis).

† Keskiarvo (least square means), jossa on otettu huomioon edeltävä antihyperglykeeminen lääkitys ja lähtötilanteen HbA_{1c}-arvo.

‡ p < 0,001 verrattuna lumelääkkeeseen tai lumelääke- + yhdistelmähoitoon.

§ HbA_{1c}-arvo (%) viikolla 18.

^{||} HbA_{1c}-arvo (%) viikolla 24.

[#] HbA_{1c}-arvo (%) viikolla 26.

[¶] Keskiarvo (least squares mean), jossa on otettu huomioon metformiinin käyttö 1. tutkimuskäynnillä (kyllä/ei), insuliinin käyttö 1. tutkimuskäynnillä (sekoiteinsuliini vs. muu insuliini (keskipitkä- tai pitkävaikutteinen)) ja lähtötilanteen HbA_{1c}-arvo. Tehoon ei vaikuttanut merkitsevästi käytetty insuliinityyppi tai se oliko potilaalla metformiinihoito vai ei (p > 0,10).

Vaikuttavalla vertailuaineella (metformiinilla) suoritetussa kontrolloidussa 24 viikon tutkimuksessa sitagliptiinin (100 mg kerran vuorokaudessa) (n = 528) tehoa ja turvallisuutta verrattiin metformiiniin (n

= 522) potilaissa, joiden veren glukoosipitoisuus ei pysynyt riittävän hyvin hallinnassa ruokavaliolla ja liikunnalla ja jotka eivät käyttäneet veren glukoosipitoisuutta pienentäviä lääkkeitä (ilman lääkitystä vähintään 4 kuukautta). Keskimääräinen metformiiniannos oli noin 1 900 mg/vrk. HbA_{1c}-arvo laski 7,2 %:in lähtöarvosta (keskiarvo) sitagliptiini-ryhmässä -0,43 % ja metformiini-ryhmässä -0,57 % (per protocol -analyysi). Lääkkeen aiheuttamiksi arvioitujen ruoansulatuskanavan häiritsevien vaikutusten kokonaisilmaantuvuus oli sitagliptiinia saaneilla potilailla 2,7 % ja metformiinia saaneilla 12,6 %. Hypoglykemian ilmaantuvuus ei poikennut merkittävästi toisistaan eri hoitoryhmissä (sitagliptiini 1,3 %, metformiini 1,9 %). Potilaiden paino laski lähtötasosta molemmissa ryhmissä (sitagliptiini -0,6 kg, metformiini -1,9 kg).

Yhdessä tutkimuksessa verrattiin kerran vuorokaudessa annettua 100 mg:n sitagliptiiniannoksen tai glipitsidin (sulfonyyliurean) tehoa ja turvallisuutta, kun niitä annettiin metformiinia yksinään saaville potilaille, joiden glukoositasapaino ei ollut riittävän hyvin hallinnassa. Tässä tutkimuksessa sitagliptiini oli yhtä tehokas kuin glipitsidi HbA_{1c}-arvon pienentämisessä. Vertailuryhmässä käytetty keskimääräinen glipitsidiannos oli 10 mg/vrk, ja noin 40 % potilaista tarvitsi glipitsidiannoksen ≤ 5 mg/vrk koko tutkimuksen ajan. Niiden potilaiden määrä, jotka keskeyttivät hoidon riittämättömän tehon vuoksi, oli kuitenkin suurempi sitagliptiini- kuin glipitsidiryhmässä. Sitagliptiinia saaneilla potilailla todettiin merkittävä keskimääräinen painonlasku lähtötasoon verrattuna (-1,5 kg), kun taas glipitsidiä saaneiden potilaiden paino nousi merkittävästi (+1,1 kg). Tässä tutkimuksessa sitagliptiinihoito paransi ja glipitsidihoito heikensi proinsuliini-insuliini-suhdetta, joka kuvaa insuliinin synteessin ja vapautumisen tehokkuutta. Hypoglykemian ilmaantuvuus oli sitagliptiini-ryhmässä (4,9 %) merkittävästi pienempi kuin glipitsidiryhmässä (32,0 %).

24 viikon pituiseen lumelääkekontrolloituun tutkimukseen osallistui 660 potilasta. Tutkimuksen tarkoituksena oli arvioida sitagliptiinin (100 mg kerran vuorokaudessa) insuliinia säästävää tehoa ja turvallisuutta, kun se lisättiin glargiini-insuliiniin yhdessä metformiinin kanssa tai ilman sitä (vähintään 1 500 mg) insuliinihoidon tehostamisen aikana. Lähtötilanteen HbA_{1c} oli 8,74 % ja lähtötilanteen insuliiniannos oli 37 IU/vrk. Potilaita kehoitettiin titraamaan glargiini-insuliinin annostaan sormenpäästä otettavan paastoglukoosiarvon mukaan. Viikolla 24 insuliinin vuorokausiannos oli suurentunut 19 IU/vrk potilailla, jotka saivat sitagliptiinia, ja 24 IU/vrk potilailla, jotka saivat lumelääkettä. HbA_{1c}-arvo pieneni sitagliptiinia ja insuliinia (yhdessä metformiinin kanssa tai ilman sitä) saaneilla potilailla -1,31 % verrattuna -0,87 %:iin potilailla, jotka saivat lumelääkettä ja insuliinia (yhdessä metformiinin kanssa tai ilman sitä), ja ero oli -0,45 % [95 % CI: -0,60, -0,29]. Hypoglykemian ilmaantuvuus oli 25,2 % potilailla, jotka saivat sitagliptiinia ja insuliinia (yhdessä metformiinin kanssa tai ilman sitä), ja 36,8 % potilailla, jotka saivat lumelääkettä ja insuliinia (yhdessä metformiinin kanssa tai ilman sitä). Ero johtui pääasiassa sellaisten potilaiden suuremmasta osuudesta lumelääkeryhmässä, joilla oli vähintään 3 hypoglykemiaepisodia (9,4 vs. 19,1 %). Vakavien hypoglykemioiden ilmaantuvuudessa ei ollut eroa.

Sitagliptiinia, 25 mg tai 50 mg kerran vuorokaudessa, verrattiin glipitsidiin, 2,5–20 mg/vrk, kohtalaista ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa. Tutkimuksessa oli mukana 423 potilasta, joilla oli krooninen munuaisten vajaatoiminta (arvioitu glomerulusten suodatusnopeus < 50 ml/min). HbA_{1c}-arvon lasku lähtötasoon verrattuna (keskiarvo) oli 54 viikon kuluttua sitagliptiini-ryhmässä -0,76 % ja glipitsidiryhmässä -0,64 % (per protokolla -analyysi). Tässä tutkimuksessa kerran vuorokaudessa annettujen sitagliptiiniannosten 25 mg ja 50 mg teho ja turvallisuus olivat yleisesti samalla tasolla kuin muissa monoterapiatutkimuksissa oli havaittu potilailla, joiden munuaisten toiminta on normaali. Hypoglykemian ilmaantuvuus oli sitagliptiini-ryhmässä (6,2 %) merkittävästi pienempi kuin glipitsidiryhmässä (17,0 %). Ryhmien välillä oli merkittävä ero myös potilaiden painon muutoksessa lähtötasoon verrattuna (sitagliptiini -0,6 kg, glipitsidi +1,2 kg).

Toisessa tutkimuksessa sitagliptiinia (25 mg kerran vuorokaudessa) verrattiin glipitsidiin (2,5–20 mg/vrk) 129:n dialyysihoitoa tarvitsevan ESRD-potilaan hoidossa. HbA_{1c}-arvon lasku lähtötasoon verrattuna (keskiarvo) oli 54 viikon kuluttua sitagliptiini-ryhmässä -0,72 % ja glipitsidiryhmässä -0,87 %. Tässä tutkimuksessa kerran vuorokaudessa annettua 25 mg:n sitagliptiiniannoksen teho ja turvallisuus olivat yleisesti samalla tasolla kuin muissa monoterapiatutkimuksissa on havaittu potilailla, joiden munuaisten

toiminta on normaali. Hypoglykemian ilmaantuvuudessa ei ollut merkitsevää eroa hoitoryhmien välillä (sitagliptiini 6,3 %, glipitsidi 10,8 %).

Tutkimuksessa, johon osallistuneilla 91 potilaalla oli sekä tyypin 2 diabetes että krooninen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 50 ml/min), 25 mg:n tai 50 mg:n annoksina kerran vuorokaudessa annetun sitagliptiinin turvallisuus ja siedettävyyden vastasivat yleisesti lumevalmisteen turvallisuutta ja siedettävyyttä. Lisäksi 12 viikon kuluttua HbA_{1c}-arvon lasku (keskiarvo) (sitagliptiini -0,59 %, lumelääke -0,18 %) ja plasman glukoosin paastoarvon lasku (keskiarvo) (sitagliptiini -1,42 mmol/l, lumelääke -0,17 mmol/l) olivat yleisesti samalla tasolla kuin muissa monoterapiatutkimuksissa on havaittu potilailla, joiden munuaisten toiminta on normaali (ks. kohta 5.2).

TECOS oli satunnaistettu tutkimus, jonka lähtöryhmien mukaisessa (ITT) potilasjoukossa oli mukana 14 671 potilasta, joiden HbA_{1c}-arvo oli ≥ 6,5 - 8,0 % ja joilla oli todettu kardiovaskulaarisairaus. Potilaat saivat sitagliptiinia (7 332) 100 mg/vrk (tai 50 mg/vrk, jos lähtötilanteen eGFR-arvo oli ≥ 30 - < 50 ml/min/1,73 m²) tai plaseboa (7 339) yhdistettynä tavanomaiseen hoitoon, joka tähtäsi paikallisten hoitosuosittelujen mukaisiin HbA_{1c}-n ja kardiovaskulaarisairauksien riskitekijöiden tavoitteisiin. Potilaita, joiden eGFR-arvo oli < 30 ml/min/1,73 m², ei otettu mukaan tutkimukseen. Tutkimuksen potilasjoukosta 2 004 potilasta oli ≥ 75-vuotiaita ja 3 324 potilaalla oli munuaisten vajaatoiminta (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²).

Tutkimuksen aikana sitagliptiini- ja lumelääkeryhmien HbA_{1c}-arvojen eron arvioitu keskiarvo (SD) oli 0,29 % (0,01) [95 %:n luottamusväli (CI): -0,32 - -0,27]; p < 0,001]. Ensisijainen yhdistetty kardiovaskulaarinen päätetapahtuma oli kardiovaskulaarikuoleman, ei-fataalin sydäninfarktin, ei-fataalin aivohalvauksen tai epästabiiilista *angina pectoriksesta* johtuneen sairaalahoidon ensimmäinen ilmaantuminen. Toissijaisia kardiovaskulaarisia päätetapahtumia olivat kardiovaskulaarikuoleman, ei-fataalin sydäninfarktin tai ei-fataalin aivohalvauksen ensimmäinen ilmaantuminen, ensisijaisen yhdistetyn päätetapahtuman yksittäisten osioiden ensimmäinen ilmaantuminen, kaikki kuolemansyyt käsittävä kuolleisuus ja kongestiivisesta sydämen vajaatoiminnasta johtuneet sairaalahoidot.

Tavanomaiseen hoitoon yhdistetty sitagliptiini ei ollut lisännyt merkittävien kardiovaskulaaristen haittatapahtumien riskiä tyypin 2 diabeetikoilla eikä sydämen vajaatoiminnasta johtuvan sairaalahoidon riskiäkään verrattuna tavanomaiseen hoitoon ilman sitagliptiinia 3 vuoden mediaaniseuranta-ajan jälkeen (taulukko 3).

Taulukko 3. Yhdistettyjen kardiovaskulaaristen tapahtumien ja tärkeimpien toissijaisien tapahtumien ilmaantuvuudet

	Sitagliptiini 100 mg		Lumelääke		Riskisuhde, HR (95 % CI)	p- arvo [†]
	n (%)	Esiintyvyys 100 potilasvuotta kohden*	n (%)	Esiintyvyys 100 potilasvuotta kohden*		
Analyysi lähtöryhmien mukaisesta (ITT) potilasjoukosta						
Potilaiden lukumäärä	7 332		7 339			
Ensisijainen yhdistetty pätetapahtuma (Kardiovaskulaari- kuolema, ei-fataali sydäninfarkti, ei-fataali aivohalvaus tai epästabiilista <i>angina</i> <i>pectoriksesta</i> johtunut	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89 – 1,08)	< 0,001

sairaalahoito)						
Toissijainen yhdistetty päätetapahtuma (Kardiovaskulaarikuolema, ei-fataali sydäninfarkti tai ei-fataali aivohalvaus)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89 - 1,10)	< 0,001
Toissijaiset pääte tapahtumat						
Kardiovaskulaarikuolema	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89 - 1,19)	0,711
Kaikki sydäninfarktit (fataalit ja ei-fataalit)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81 - 1,11)	0,487
Kaikki aivohalvaukset (fataalit ja ei-fataalit)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79 - 1,19)	0,760
Epästabiilista <i>angina pectoriksesta</i> johtunut sairaalahoito	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70 - 1,16)	0,419
Kuolema, kuolemansyystä riippumatta	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90 - 1,14)	0,875
Sydämen vajaatoiminnasta johtunut sairaalahoito [‡]	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83 - 1,20)	0,983

* Ilmaantuvuus 100 potilasvuotta kohti lasketaan seuraavasti: $100 \times$ (niiden potilaiden kokonaismäärä, joilla oli ≥ 1 tapahtuma hyväksyttävän altistumisjakson aikana / seuranta-ajan potilasvuosien kokonaismäärä).

[†] Perustuu alueen mukaan ositettuun Coxin malliin. Yhdistetyissä päätetapahtumissa p-arvot vastaavat vertailukelpoisuutta (non-inferiority) osoittavaa testiä, joka pyrkii osoittamaan, että vaarasuhde on alle 1,3. Kaikissa muissa päätetapahtumissa, p-arvot vastaavat vaarasuhteiden eroa osoittavaa testiä.

[‡] Sydämen vajaatoiminnasta johtuvan sairaalahoidon analyysissä otettiin huomioon sydämen vajaatoiminnan esiintyminen lähtötilanteessa.

Pediatriset potilaat

54 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa arvioitiin sitagliptiiniin (100 mg kerran vuorokaudessa) tehoa ja turvallisuutta tyyppin 2 diabetesta sairastavilla pediatrisilla potilailla (10–17-vuotiailla), jotka eivät olleet käyttäneet veren glukoosipitoisuutta pienentäviä lääkkeitä ainakaan 12 viikkoon (ja joiden HbA1c-arvot olivat 6,5–10 %) tai jotka olivat saaneet insuliinia vakaalla annoksella vähintään 12 viikon ajan (ja joiden HbA1c-arvot olivat 7–10 %). Potilaat satunnaistettiin saamaan 20 viikon ajan kerran vuorokaudessa sitagliptiinia 100 mg tai lumevalmistetta.

Lähtötason keskimääräinen HbA1c-arvo oli 7,5 %. Sitagliptiinihoito 100 mg:n annoksella ei ollut merkittävästi parantanut HbA1c-arvoja 20 viikon kohdalla. HbA1c-arvo pieneni sitagliptiinia saaneilla potilailla (N = 95) 0,0 % ja 0,2 % potilailla, jotka saivat lumevalmistetta (N = 95); ero oli -0,2 % (95 % CI: -0,7, 0,3). Ks. kohta 4.2.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Kun sitagliptiinia annettiin terveille tutkittaville 100 mg:n annoksena suun kautta, sitagliptiini imeytyi nopeasti ja huippupitoisuus plasmassa (T_{max} -arvojen mediaani) saavutettiin 1–4 tunnin kuluttua annoksesta. Sitagliptiinin keskimääräinen AUC-arvo oli tällöin 8,52 $\mu\text{M}\cdot\text{h}$ ja C_{max} -arvo 950 nM. Sitagliptiinin absoluuttinen hyötyosuus on noin 87 %. Samanaikaisesti nautittu rasvainen ateria ei vaikuttanut sitagliptiinin farmakokineetiikkaan, joten Sitagliptin ratiopharm voidaan ottaa joko aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan.

Sitagliptiinin AUC-arvo plasmassa suureni suhteessa annokseen. C_{max} - ja C_{24h} -arvojen annosvastetta ei pystytty toteamaan (C_{max} -arvo suureni enemmän ja C_{24h} -arvo vähemmän kuin annosvasteisesti).

Jakautuminen

Kun terveille tutkittaville annettiin 100 mg:n kerta-annos laskimoon, sitagliptiinin vakaan tilan keskimääräinen jakautumistilavuus oli noin 198 litraa. Vain pieni osa sitagliptiinista (38 %) sitoutuu palautuvasti plasman proteiineihin.

Biotransformaatio

Sitagliptiini eliminoituu pääasiassa erittymällä muuttumattomana virtsaan ja vain vähäisessä määrin metaboloitumalla. Noin 79 % sitagliptiinista erittyy muuttumattomana virtsaan.

Suun kautta annetun [¹⁴C]-sitagliptiiniannoksen jälkeen noin 16 % annetusta radioaktiivisesta annoksesta erittyi sitagliptiinin metaboliitteina. Kuutta metaboliittia havaittiin hyvin pieninä määrinä, eikä niillä ole todennäköisesti osuutta sitagliptiinin DPP-4-entsyymien toimintaa estävään vaikutukseen plasmassa. *In vitro*-tutkimukset osoittivat, että sitagliptiinin vähäisestä metaboloitumisesta vastasi ensisijaisesti CYP3A4-entsyymi ja sen ohella CYP2C8-entsyymi.

In vitro-tutkimusten tulokset osoittivat, että sitagliptiini ei ole CYP-isoentsyymien CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 eikä 2B6 estäjä, eikä CYP3A4:n ja CYP1A2:n induktori.

Eliminaatio

Terveille tutkittaville suun kautta annetun [¹⁴C]-sitagliptiiniannoksen jälkeen noin 100 % annetusta radioaktiivisesta annoksesta erittyi ulosteeseen (13 %) tai virtsaan (87 %) viikon kuluessa annoksesta. Näennäinen terminaalinen puoliintumisaika oli suun kautta annetun 100 mg:n sitagliptiiniannoksen jälkeen noin 12,4 tuntia. Sitagliptiini kumuloituu vain hyvin vähän käytettäessä toistuvaisannoksia. Munuaispuhdistuma oli noin 350 ml/min.

Sitagliptiini eliminoituu pääasiassa munuaisten kautta aktiivisen tubulussekreetin välityksellä. Sitagliptiini on ihmisen orgaanisten anionien kuljettajaproteiini 3:n (hOAT-3:n) substraatti, ja tämä proteiini saattaa osallistua sitagliptiinin eliminoitumiseen munuaisten kautta. hOAT-3-proteiinin kliinistä merkitystä sitagliptiinin kuljetuksessa ei ole vahvistettu. Sitagliptiini on myös P-glykoproteiinin substraatti, ja myös tämä proteiini saattaa toimia sitagliptiinin eliminaation välittäjänä munuaisissa. Siklosporiini, P-glykoproteiinin estäjä, ei kuitenkaan pienentänyt sitagliptiinin munuaispuhdistumaa. Sitagliptiini ei ole orgaanisten kationien kuljettajaproteiini 2:n (OCT2:n), orgaanisten anionien kuljettajaproteiini 1:n (OAT1:n) eikä kuljetusproteiinien PEPT1 tai PEPT2 substraatti. Sitagliptiini ei estänyt OAT3-välitteistä (IC₅₀ = 160 μM) tai P-glykoproteiinivälitteistä (jopa 250 μM) kuljetusta terapeuttisesti merkityksellisinä plasmapitoisuuksina *in vitro*. Kliinisessä tutkimuksessa sitagliptiinilla oli vähäinen vaikutus digoksiinin pitoisuuteen plasmassa, mikä viittaa siihen, että sitagliptiini voi olla P-glykoproteiinin heikko estäjä.

Ominaisuudet eri potilasryhmissä

Sitagliptiinin farmakokinetiikka oli yleisesti ottaen samanlainen terveillä koehenkilöillä ja tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla.

Munuaisten vajaatoiminta

Sitagliptiinin pienennetyin annoksen (50 mg) farmakokinetiikkaa arvioitiin avoimessa kerta-annostutkimuksessa, jossa eriasteista kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita verrattiin terveisiin tutkittaviin. Tutkimuksessa oli mukana potilaita, joilla oli lievä, kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta, sekä potilaita, joilla oli hemodialyysihoitoa vaativa loppuvaiheen munuaissairaus (ESRD). Lisäksi arvioitiin populaatiofarmakokineettisillä analyyseillä munuaisten vajaatoiminnan vaikutuksia sitagliptiinin farmakokinetiikkaan tyypin 2 diabetesta ja lievää, kohtalaista tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (ESRD mukaan lukien) sairastavilla potilailla.

Vertailuryhmän terveisiin tutkittaviin nähden sitagliptiinin AUC-arvo plasmassa suureni noin 1,2-kertaiseksi lievää munuaisten vajaatoimintaa (GFR ≥ 60 – < 90 ml/min) ja 1,6-kertaiseksi kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa (GFR ≥ 45 – < 60 ml/min) sairastavilla potilailla. Tämän suuruiset erot eivät ole kliinisesti merkityksellisiä, joten tällaisilla potilailla annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Sitagliptiinin AUC-arvo plasmassa suureni kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa ($GFR \geq 30 - < 45$ ml/min) sairastavilla potilailla noin kaksinkertaiseksi ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa ($GFR < 30$ ml/min) sairastavilla (hemodialyysihoitoa saavat ESRD-potilaat mukaan lukien) noin nelinkertaiseksi. Sitagliptiini poistui vähäisessä määrin hemodialyysissä (13,5 % poistui 3–4 tuntia kestäneessä hemodialyysissä, joka alkoi 4 tunnin kuluttua annoksesta). Potilaille, joilla $GFR < 45$ ml/min, suositellaan pienempää annostusta, jotta plasman sitagliptiinipitoisuus pysyisi samalla tasolla kuin potilailla, joiden munuaisten toiminta on normaali (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Sitagliptiiniannoksen muuttaminen ei ole tarpeen lievässä eikä kohtalaisessa maksan vajaatoiminnassa (Child-Pughin pistearvo ≤ 9). Vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pughin pistearvo > 9) sairastavien potilaiden hoidosta ei ole kliinisiä kokemuksia. Koska sitagliptiini kuitenkin eliminoituu pääasiassa munuaisten kautta, vaikean maksan vajaatoiminnan ei odoteta vaikuttavan sitagliptiinin farmakokinetiikkaan.

Iäkkäät potilaat

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen iän perusteella. Faasien I ja II tutkimusten tuloksista tehdyn populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella iällä ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta sitagliptiinin farmakokinetiikkaan. Sitagliptiinipitoisuus plasmassa oli iäkkäillä (65–80-vuotiailla) tutkittavilla noin 19 % suurempi kuin nuoremmilla.

Pediatriset potilaat

Sitagliptiinin (50 mg:n, 100 mg:n tai 200 mg:n kerta-annosten) farmakokinetiikkaa tutkittiin tyypin 2 diabetesta sairastavilla pediatrisilla potilailla (10–17-vuotiailla). Tässä potilasryhmässä annoksen suhteen korjattu plasman sitagliptiinin AUC-arvo oli noin 18 % pienempi kuin tyypin 2 diabetesta sairastavilla aikuisilla potilailla 100 mg:n annoksella. Eron ei katsottu olevan kliinisesti merkityksellinen verrattuna aikuisiin potilaisiin, koska farmakokineettisessä/farmakodynaamisessa suhteessa (PK/PD) ei ole eroa 50 mg:n ja 100 mg:n annosten välillä. Sitagliptiinia ei ole tutkittu alle 10-vuotiailla pediatrisilla potilailla.

Muut potilasryhmät

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen sukupuolen, etnisen taustan eikä painoindeksin (BMI) perusteella. Faasin I tutkimusten farmakokineettisistä tiedoista tehdyn analyysin ja faasien I ja II tutkimusten tuloksista tehdyn populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella näillä ominaisuuksilla ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta sitagliptiinin farmakokinetiikkaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Jyrsijöillä havaittiin munuais- ja maksatoksisuutta systeemisellä altistustasolla, joka oli 58-kertainen verrattuna ihmisen altistustasoon, kun taas vaikutukseton altistustaso oli 19-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen. Rotilla esiintyi etuhampaan epämuodostumia altistustasolla, joka oli 67-kertainen kliiniseen altistustasoon verrattuna; rotilla tehdyssä 14 viikon tutkimuksessa tämän löydöksen vaikutukseton altistustaso oli 58-kertainen. Näiden löydösten merkitystä ihmisille ei tunneta. Koirilla havaittiin ohimeneviä hoitoon liittyviä fyysisiä muutoksia, joista jotkut viittaavat hermotoksisuuteen, kuten suuhengitystä, syljenerityksen lisääntymistä, valkoisia vaahtomaisia oksennuksia, ataksiaa, vapinaa, aktiivisuustason laskua ja/tai selän köyrytymistä altistustasolla, joka oli noin 23-kertainen verrattuna kliiniseen altistustasoon. Lisäksi havaittiin histologisesti hyvin vähäistä tai vähäistä luustolihassten surkastumista käytettäessä annoksia, jotka saivat aikaan systeemisen altistuksen, joka oli noin 23-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen. Näiden löydösten vaikutukseton altistustaso oli 6-kertainen verrattuna kliiniseen altistustasoon.

Prekliinisissä tutkimuksissa sitagliptiinilla ei ole todettu olevan geenitoksisia vaikutuksia. Sitagliptiini ei ollut karsinogeeninen hiirille. Rotilla maksa-adenoomien ja -karsinoomien ilmaantuvuus kasvoi systeemisellä altistustasolla, joka oli 58-kertainen verrattuna ihmisen altistustasoon. Maksatoksisuuden on osoitettu korreloivan maksakasvainten muodostumiseen rotilla, joten rottien maksakasvainten lisääntyminen johtui todennäköisesti pitkään jatkuneesta maksatoksisuudesta tätä suurta annosta

annettaessa. Suuren turvallisuusmarginaalin vuoksi (vaikutukseton altistustaso 19-kertainen verrattuna ihmisen altistustasoon) näitä kasvainmuutoksia ei pidetä merkityksellisinä ihmisille.

Kun uros- ja naarasrotille annettiin sitagliptiiniä ennen parittelua ja parittelun aikana, ei havaittu hedelmällisyyteen kohdistuvia haittavaikutuksia.

Rotilla suoritetuissa pre- ja postnataalisissa kehitystutkimuksissa sitagliptiini ei aiheuttanut haittavaikutuksia.

Lisääntymistoksikologisissa tutkimuksissa havaittiin hoitoon liittyvää vähäistä kylkiluuepämuodostumien (kylkiluiden puuttumisen, hypoplasian ja taipaisuuden) lisääntymistä niiden rottien sikiöillä, joiden emojen systeeminen altistustaso oli yli 29-kertainen verrattuna ihmisen altistustasoon. Kaneilla havaittiin emotoksisuutta altistustasolla, joka oli yli 29-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen. Suuren turvallisuusmarginaalin vuoksi nämä löydökset eivät viittaa vaaraan ihmisen lisääntymiselle. Sitagliptiini erittyi imettävien rottien maitoon huomattavassa määrin (maito/plasma-suhde: 4:1).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:
mikrokiteinen selluloosa,
kalsiumvetyfosfaatti,
kroskarmelloosinatrium,
magnesiumstearaatti.

Kalvopäällyste:
osittain hydrolysoitu polyvinyylialkoholi,
makrogoli 3350,
titaanidioksidi (E171),
talkki,
keltainen rautaoksidi (E172),
punainen rautaoksidi (E172).

25 mg:n tablettien päällyste sisältää lisäksi mustaa rautaoksidia (E 172).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Läpinäkymättömät OPA/Alumiini/PVC-läpipainopakkaukset,
läpinäkymättömät PVC/PE/PVdC/PE/PVC-läpipainopakkaukset ja
läpinäkyvät PVC/ACLAR/PVC-läpipainopakkaukset.

Pakkaus koot: 14, 28, 28 x 1, 30, 50 x 1, 56, 56 x 1, 60, 84, 90, 98, 98 x 1, 100, 100 x 1, 120 ja 120 x 1

tablettia tai 14, 28, 56 ja 98 tablettia kalenteripakkauksina.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
D-89079 Ulm
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

25 mg: 33319
50 mg: 33320
100 mg: 33321

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28. heinäkuuta 2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

30.6.2020