

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VELMETİA 50/500 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Sitagliptin 50 mg (64.25 mg sitagliptin fosfat monohidrat olarak).
Metformin hidroklorür 500 mg

Yardımcı maddeler:

Sodyum stearil fumarat.....13.78 mg

Sodyum lauril sülfat.....3.445 mg

Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Açık pembe, bir yüzünde '575' yazan diğer yüzü boş, çentiksiz film kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Tip 2 diabetes mellituslu hastalarda:

VELMETİA tek başına metforminin maksimum tolere edilen dozuyla yeterli düzeyde kontrol edilemeyen veya güncel olarak sitagliptin ve metformin kombinasyonu ile tedavi edilen hastalarda glisemik kontrolü iyileştirmek için diyet ve egzersize ek tedavi olarak endikedir.

VELMETİA metforminin maksimum tolere edilen dozu ve bir sülfonilüre ile yeterli düzeyde kontrol edilemeyen hastalarda diyet ve egzersize ek olarak bir sülfonilüre ile kombinasyon (üçlü kombinasyon tedavisi) şeklinde de endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

Önerilen maksimum günlük doz, 100 mg sitagliptini geçmemek üzere, VELMETİA ile yapılan antihiperglisemik tedavi dozu, hastanın mevcut rejimi, etkinliği ve tolere edilebilirliğine göre kişiye özgü hale getirilmelidir.

Uygulama şekli:

VELMETİA genelde, metformin ile ilgili gastrointestinal (GI) yan etkilerin azaltılması için, kademeli doz artırımı ile beraber yemeklerle birlikte günde iki kez verilmelidir.

Uygulama sıklığı ve süresi:

VELMETİA'nın başlangıç dozu, hastanın mevcut rejimine göre ayarlanmalıdır.

VELMETİA, günde iki defa yemeklerle beraber verilmelidir. Aşağıdaki dozlar mevcuttur:

50 mg sitagliptin / 500 mg metformin hidroklorür

50 mg sitagliptin / 850 mg metformin hidroklorür

50 mg sitagliptin / 1000 mg metformin hidroklorür

Metforminle monoterapide yeterli kontrolün sağlanamadığı hastalarda:

Tek başına metformin uygulanırken yeterli kontrolün sağlanamadığı hastalarda, VELMETİA'nın başlangıç dozu genellikle daha önceden alınmakta olan metformin dozu ve sitagliptinin günde iki defa 50 mg alınan (100 mg'lık günlük toplam doz) dozuna eşit olmalıdır.

Sitagliptin ve metformin eş zamanlı verilirken geçiş yapılan hastalarda:

Sitagliptin ve metformini eş zamanlı kullanan hastalarda, VELMETİA'ya geçiş sırasında sitagliptin ve metforminin daha önceden verilmekte olduğu dozlar ile başlanabilir.

Metforminin maksimum tolere edilen dozu ve bir sülfonilüre ile ikili kombine tedaviyle yeterli düzeyde kontrol edilemeyen hastalarda:

VELMETİA dozu, günde iki kez 50 mg (toplam günlük doz 100 mg) sitagliptin dozu ve halihazırda alınan doza benzer dozda metformin sağlamalıdır. VELMETİA bir sülfonilüre ile birlikte kullanılırken, hipoglisemi riskini azaltmak için daha düşük doz sülfonilüre gerekir (bkz. bölüm 4.4.).

Tüm hastalar karbonhidrat alımlarını gün içine dengeli bir şekilde dağıtarak diyetlerine devam etmelidir. Aşırı kilolu hastalar enerji kısıtlanmalı diyetlerine devam etmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

VELMETİA orta derecede veya şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu (kreatinin klerensi < 60 mL/dak) olan hastalarda kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.3. ve 4.4.).

Karaciğer yetmezliği:

VELMETİA karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.3. ve 5.2.).

Pediyatrik popülasyon:

18 yaş altındaki çocuklarda, güvenilirlik ve etkinlik ile ilgili verilerin olmaması nedeniyle VELMETİA kullanımını önerilmemektedir.

Geriatrik popülasyon:

Metformin ve sitagliptin böbrekler yoluyla atıldığından, VELMETİA yaş ilerledikçe dikkatli kullanılmalıdır. Özellikle yaşlılarda metformin ile ilişkili laktik asidozu önlemek için böbrek fonksiyonunun takip edilmesi gerekir (bkz. bölüm 4.3. ve 4.4.). 75 yaş üzeri hastalarda sitagliptinin güvenilirlik verileri sınırlıdır ve bu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

VELMETİA'nın kontrendike olduğu hastalar:

- Etkin maddelere veya yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılık (bkz. bölüm 4.4. ve 4.8.);
- Diyabetik ketoasidoz, diyabetik pre-koma;
- Orta derecede ve şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu (kreatinin klerensi < 60 mL/dak) (bkz. bölüm 4.4.);
- Böbrek fonksiyonunu değiştirme potansiyeline sahip aşağıdakileri içeren akut durumlar:
 - dehidratasyon,
 - şiddetli enfeksiyon,
 - şok,
 - iyotlu kontrast maddelerin intravasküler yolla uygulanması (bkz. bölüm 4.4.);
- Dokularda hipoksiye yol açabilen, aşağıdakiler dahil akut veya kronik hastalık:

- kalp veya solunum yetmezliği,
- yakın tarihte miyokard infarktüsü,
- şok;
- Karaciğer fonksiyon bozukluğu;
- Akut alkol intoksikasyonu, alkolizm;
- Emzirme.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Genel:

VELMETİA, tip I diyabeti olan hastalarda ve diyabetik ketoasidoz tedavisi için kullanılmamalıdır.

Laktik asidoz:

Laktik asidoz metformin birikimine bağlı olarak oluşabilen, çok nadir fakat ciddi (acil tedavi uygulanmadığında ölüm olasılığı yüksektir) bir metabolik komplikasyondur. Metformin alan hastalarda bildirilen laktik asidoz olguları ağırlıklı olarak, anlamlı böbrek yetmezliği olan hastalarda görülmüştür. Laktik asidoz insidansı yeterli düzeyde kontrol edilmeyen diyabet, ketoz, uzun süren açlık, aşırı alkol alımı, karaciğer yetmezliği ve hipoksiyle ilişkili durumlar gibi, laktik asidozla ilişkili diğer risk faktörleri araştırılarak azaltılabilir ve azaltılmalıdır.

Tanı

Laktik asidoz, asidotik dispne, abdominal ağrı ve hipotermiye koma ile karakterizedir. Tanısal laboratuvar bulguları kan pH'ında azalma, plazma laktat düzeylerinin 5 mmol/L'yi aşması ve anyon açığı ile laktat/pirüvat oranında artıştır. Metabolik asidozdan kuşulanılırsa, tıbbi ürün ile tedaviye son verilmeli ve hasta derhal hastaneye yatırılmalıdır (bkz. bölüm 4.9.).

Böbrek fonksiyonu:

Metformin ve sitagliptinin önemli ölçüde böbrekler yoluyla atıldığı bilinmektedir. Metformine bağlı laktik asidoz böbrek fonksiyonunda bozulma derecesiyle artar; bu nedenle serum kreatinin konsantrasyonları düzenli olarak ölçülmelidir:

- Böbrek fonksiyonu normal olan hastalarda en azından yılda bir kez,
- Serum kreatinin düzeyleri normalin üst sınırında veya daha üzerinde olan hastalarda ve yaşlı hastalarda en azından yılda 2-4 kez.

Yaşlı hastalarda böbrek fonksiyonunda azalma yaygındır ve asemptomatiktir. Böbrek fonksiyonunun bozulabileceği durumlarda (örneğin, antihipertansif veya diüretik tedavisine başlarken veya non-steroid antiinflamatuar ilaç (NSAİİ) ile tedaviye başlarken) özellikle dikkatli olunmalıdır.

Hipoglisemi:

VELMETİA ile birlikte bir sülfonilüre alan hastalar hipoglisemi riski taşıyabilir. Bu nedenle sülfonilüre dozunun azaltılması gerekebilir.

VELMETİA'nın insülin ile birlikte kullanımı yeterli düzeyde incelenmemiştir.

Hipersensitivite reaksiyonları:

Sitagliptin ile tedavi edilen hastalarda pazarlama sonrası ciddi hipersensitivite reaksiyonları bildirilmiştir. Bu reaksiyonlar anafilaksi, anjiyoödem ve Stevens-Johnson sendromu dahil eksfoliyatif deri reaksiyonlarıdır. Reaksiyonların başlangıcı sitagliptin ile tedaviye

başlanmasından sonraki ilk 3 ayda, bazıları ilk dozdan sonra görülmüştür. Eğer bir hipersensitivite reaksiyonundan şüpheleniliyorsa sitagliptin kullanımına devam edilmemeli, reaksiyonların diğer potansiyel nedenleri değerlendirilmeli ve gerekiyorsa alternatif bir diyabet tedavisine başlanmalıdır (bkz. bölüm 4.8.).

Cerrahi:

VELMETİA metformin hidroklorür içerdiğinden, genel, spinal veya epidural anestezi içeren elektif cerrahi operasyondan 48 saat önce tedavi durdurulmalıdır. VELMETİA'ya tekrar başlamadan önce en az 48 saat beklenmeli ve böbrek fonksiyonunun tekrar değerlendirilip normal olduğu saptanmış olmalıdır.

İyotlu kontrast maddelerin uygulanması:

Radyolojik tetkiklerde iyotlu kontrast maddelerin intravasküler yolla uygulanması böbrek yetmezliğine yol açabilir ve bu durum metformin alan hastalarda laktik asidozla ilişkilendirilmiştir. Dolayısıyla, VELMETİA testten önce veya test sırasında kesilmeli, VELMETİA'ya tekrar başlamadan önce en az 48 saat beklenmeli ve böbrek fonksiyonunun tekrar değerlendirilip normal olduğu saptanmış olmalıdır (bkz. bölüm 4.5.).

Daha önce kontrol edilen tip II diyabet hastalarında klinik durumdaki değişiklik:

VELMETİA ile yapılan daha önceki tedavide iyi kontrol edilebilmiş olup laboratuvar değerlerinde anormallik veya klinik olarak hastalık (özellikle belirsiz ve iyi tanımlanamayan hastalık) görülen tip II diyabet hastaları, ketoasidoz ve laktik asidoz varlığı açısından hemen değerlendirilmelidir. Değerlendirme serum elektrolitlerini ve keton, kan glukozu ve eğer endikasyonu varsa, kan pH'ı, laktat, piruvat ve metformin seviyelerini kapsamalıdır. Eğer her iki formun asidozu oluşursa, VELMETİA derhal durdurulmalı ve diğer uygun düzeltici ölçümler yapılmalıdır.

Akut pankreatit:

Sitagliptin kullanan hastalarda pazarlama sonrası hemorajik ve nekrotizan formları da içeren akut pankreatit olguları bildirilmiştir. Bu nedenle ilacın başlanması ve dozunun artırılması durumlarında hastaların akut pankreatit gelişimi yönünden dikkatle değerlendirilmesi gerekir. Pankreatit öyküsü olan hastalarda sitagliptin kullanımına ait veri bulunmamaktadır. Bundan dolayı, bu hastalarda sitagliptin ya da sitagliptin/metformin kullanırken pankreatit gelişimi açısından riskin artıp artmadığı bilinmemektedir. Geçmişinde pankreatit hikayesi olan hastalarda sitagliptin ya da sitagliptin/metformin dikkatle ve uygun gözlem altında kullanılmalıdır.

Yardımcı maddeler:

Bu tıbbi ürün her dozunda 23 mg'dan daha az sodyum ihtiva eder. Dozu nedeniyle herhangi bir uyarı gerekmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Günde iki defa birlikte verilen sitagliptin (50 mg) ve metforminin (1000 mg) çoklu dozları, tip II diyabeti olan hastalarda sitagliptin ya da metforminin farmakokinetiklerini anlamlı şekilde değiştirmemiştir.

Her ne kadar VELMETİA ile farmakokinetik ilaç etkileşim çalışmaları yapılmamış olsa da VELMETİA'nın bileşenleri olan sitagliptin ve metformin ile ayrı ayrı çalışmalar yapılmıştır.

VELMETİA'nın içerdiği metformin etkin maddesine bağlı olarak, akut alkol intoksikasyonunda laktik asidoz riski artar (özellikle açlık, malnütrisyon veya karaciğer yetmezliği durumlarında) (bkz. bölüm 4.4.). Alkol ve alkol içeren tıbbi ürünlerin tüketiminden kaçınılmalıdır.

Renal tübüler sekresyonla atılan katyonik ajanlar (örn. simetidin), ortak renal tübüler transport sistemleri için yarışarak metforminle etkileşebilir. Yedi sağlıklı normal gönüllüde yürütülen bir çalışma, günde iki kez 400 mg dozuyla uygulanan simetidin'in metformin'in sistemik maruz kalımını (EAA) % 50 ve C_{maks} değerini % 81 arttırdığını göstermiştir. Bu nedenle, renal tübüler sekresyon ile atılan katyonik ajanlar eş zamanlı kullanılırken, glisemik kontrolün yakından takibi ile önerilen pozoloji dahilinde doz ayarlaması ve diyabetik tedavide değişiklikler yapılması düşünülmelidir.

Radyolojik tetkiklerde iyotlu kontrast maddelerin intravasküler yolla uygulanması böbrek yetmezliğine yol açabilir ve bu durum metformin alan hastalarda laktik asidozla ilişkilendirilmiştir. Dolayısıyla, VELMETİA testten önce veya test sırasında kesilmeli, VELMETİA'ya tekrar başlamadan önce en az 48 saat beklenmeli ve böbrek fonksiyonunun tekrar değerlendirilip normal olduğu saptanmış olmalıdır (bkz. bölüm 4.4.).

Kullanım önlemleri gerektiren kombinasyon

Glukokortikoidler (sistemik ve lokal olarak verilen), beta-2-agonistler ve diüretikler intrinsik hiperglisemik etkiye sahiptir. Hasta bu konuda bilgilendirilmeli ve özellikle de bu tip tıbbi ürünlerle tedaviye başlarken kan glukozu takibi sıklaştırılmalıdır. Gerekirse, antihiperglisemik tıbbi ürünün dozu diğer tıbbi ürünle tedavi sırasında ve bu tedavi kesilirken ayarlanmalıdır.

ADE-inhibitörleri kan glukoz düzeylerini düşürebilir. Gerekirse, antihiperglisemik tıbbi ürünün dozu diğer tıbbi ürünle tedavi sırasında ve bu tedavi kesilirken ayarlanmalıdır.

Diğer ilaçların sitagliptin üzerine etkileri

Aşağıdaki veriler sitagliptin'in birlikte kullanılan tedavilerde klinik olarak anlamlı etkileşimlerinin düşük olduğunu göstermektedir:

Siklosporin: P-glikoprotein'in etkili bir probe inhibitörü olan, oral yoldan tek doz 600 mg siklosporin ve yine oral yoldan tek doz 100 mg sitagliptin'in birlikte alınması ile sitagliptin'in EAA ve C_{maks} değerleri sırasıyla yaklaşık % 29 ve % 68 oranında artmıştır. Sitagliptin'in farmakokinetik özelliklerinde gözlenen değişikliklerin klinik olarak anlamlı olduğu düşünülmemektedir. Sitagliptin'in renal klerensi anlamlı olarak değişmemiştir. Bu nedenle diğer p-glikoprotein inhibitörleri ile de anlamlı etkileşimler beklenmemektedir.

In vitro çalışmalar CYP2C8'in etkisiyle CYP3A4'ün sitagliptin'in sınırlı metabolizmasından sorumlu olan primer enzim olduğunu göstermiştir. Renal fonksiyonları normal olan hastalarda metabolizma (CYP3A4 yoluyla metabolizma dahil), sitagliptin klerensinde küçük rol oynamaktadır. Ciddi renal yetmezliği veya son evre renal hastalığı (SERH) olan hastalarda metabolizma sitagliptin eliminasyonunda daha önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle ciddi renal yetmezliği veya son evre renal hastalığı (SERH) olanlarda potent CYP3A4 inhibitörlerinin (ör: ketokonazol, itrakonazol, ritonavir, klaritromisin) sitagliptin farmakokinetiğini değiştirme olasılığı vardır. CYP3A4 inhibitörlerinin renal yetmezliği olan hastalardaki etkisi herhangi bir klinik çalışmada değerlendirilmemiştir.

In vitro transport çalışmaları sitagliptin'in p-glikoprotein ve OAT3'ün (organik anyon taşıyıcısı-3) substratı olduğunu göstermiştir. Klinik olarak anlamlı etkileşim riskinin düşük olmasına rağmen, OAT3 aracılığıyla taşınan sitagliptin probenesid tarafından *in vitro* olarak inhibe edilmiştir. OAT3 inhibitörlerinin eş zamanlı kullanımı *in vivo* olarak incelenmemiştir.

Sitagliptin'in diğer ilaçlar üzerine etkileri

In vitro veriler sitagliptin'in CYP450 izoenzimlerini inhibe etmediğini ve indüklediğini göstermiştir. Klinik çalışmalarda, sitagliptin'in; metformin, gliburid, simvastatin, rosiglitazon,

varfarin veya oral kontraseptiflerin farmakokinetik özelliklerine klinik olarak anlamlı bir etkisi olmadığı saptanmıştır. CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 ve organik katyonik taşıyıcıların (OKT) substratları ile ilaç etkileşimlerine neden olma eğiliminin düşük olduğu *in vivo* çalışmalar ile gösterilmiştir. Sitagliptinin plazma digoksin konsantrasyonları üzerine etkisi azdır ve *in vivo* olarak p-glikoproteininin hafif inhibitörü olabilir.

Digoksin: Sitagliptinin plazma digoksin konsantrasyonları üzerine etkisi düşüktür. Günde 100 mg sitagliptin ile 0.25 mg digoksin 10 gün boyunca beraber kullanıldığında, digoksinin plazma eğri altında kalan alanda (EAA) %11 ve ortalama doruk ilaç konsantrasyonunda (C_{maks}) %18 artış saptanmıştır. Digoksin için özel bir doz ayarlaması gerekmemektedir. Ancak sitagliptin ve digoksin eş zamanlı kullanıldığında digoksin toksisitesi riski altında olan hastalar düzenli olarak takip edilmelidir.

Metforminin diğer ilaçlarla birlikte kullanımı

Bazı ilaçlar hiperglisemi oluşturmaya daha yatkın olduğundan, glisemik kontrol kaybına neden olabilirler. Bu ilaçlar tiyazidler ve diğer diüretikler, kortikosteroidler, fenotiyazinler, tiroid ürünleri, östrojenler, oral kontraseptifler, fenitoin, nikotinik asit, sempatomimetikler, kalsiyum kanal blokörü ilaçlar ve izoniyaziddir. Bu tür ilaçlar VELMETİA alan hastaya uygulandığında, yeterli glisemik kontrolün devam edebilmesi için hasta kontrol altında bulundurulmalıdır.

Sağlıklı gönüllülerde metformin ve propranolol ve metformin ve ibuprofenin tek doz etkileşim çalışmasında birlikte uygulandıklarında farmakokinetikleri etkilenmemiştir.

Metforminin plazma proteinlerine bağlanması göz ardı edilebilecek derecede düşük olduğundan yüksek derecede plazma proteinlerine bağlanan salisilat, sülfonamid, kloramfenikol ve probenesid gibi ilaçlarla etkileşme ihtimali, yaygın olarak serum proteinlerine bağlanan sülfonilüre gibi ilaçlarla karşılaştırıldığında daha düşüktür.

Furosemid

Sağlıklı gönüllülerde yapılan tekli doz metformin-furosemid ilaç etkileşim çalışmasında her iki bileşiminde farmakokinetik parametrelerinin birlikte uygulanmadan etkilendiği kanıtlanmıştır. Furosemid, metforminin plazma ve kan C_{maks} 'ını %22 artırmış ve kan EAA'sını %15 artırmıştır. Metforminin renal klerensinde belirgin bir değişiklik meydana gelmemiştir. Metforminle birlikte uygulandığında furosemidin C_{maks} ve EAA'sı tek başına uygulamaya göre ardışık olarak %31 ve %12 daha düşük bulunmuştur. Terminal yarılanma ömrü %32 azalmış ve furosemidin renal klerensinde belirgin bir değişiklik meydana gelmemiştir. Metformin ve furosemidin kronik olarak birlikte uygulanmasıyla ilgili etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Nifedipin

Sağlıklı gönüllülerde yapılan tekli doz metformin-nifedipin ilaç etkileşim çalışmasında metforminin nifedipinle birlikte uygulanmasında plazma metformin C_{maks} ve EAA'sı ardışık olarak %20 ve %9 artmış ve idrarla atılan miktarı da artırmıştır. T_{maks} ve yarılanma ömrü etkilenmemiştir. Nifedipinin metforminin emilimini artırdığı görülmektedir. Metforminin nifedipin üzerinde minimal bir etkisi vardır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin veri bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Gebelik dönemi

Sitagliptin için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. bölüm 5.3.).

Metformin için hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/embriyonal/fetal gelişim/doğum ya da doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. bölüm 5.3.). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

VELMETİA gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır. Bir hasta çocuk sahibi olmak istiyorsa veya gebelik ortaya çıkarsa, VELMETİA tedavisinin kesilmesi ve mümkün olan en kısa sürede insülin tedavisine geçilmesi önerilmektedir.

Laktasyon dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar sitagliptin ve metforminin sütle atıldığını göstermektedir. Sitagliptinin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Metformin az miktarda insan sütüne geçmektedir. Bu nedenle VELMETİA emzirme döneminde kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.3.).

Üreme yeteneği/Fertilite

VELMETİA'nın insanlar üzerindeki üreme yeteneğine ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

VELMETİA'nın araç veya makine kullanma becerisine etkilerini inceleyen hiçbir çalışma yapılmamıştır. Bununla birlikte, araç veya makine kullanılacaksa, sitagliptin ile baş dönmesi ve uyku hali bildirildiği göz önüne alınmalıdır.

Ayrıca, VELMETİA diğer sülfonilüre ajanlarla birlikte kullanılırken hastalar hipoglisemi riskine karşı uyarılmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Plasebo kontrollü klinik çalışmalarda, tip II diyabetli hastalarda, sitagliptin ve metformin kombinasyonu genellikle iyi tolere edilmektedir.

Sitagliptin ve metformin

Sitagliptin ve metformin kombinasyonu alan hastalarla yapılan çift-körlü çalışmalarda plasebo ile tedavi edilen hastalara göre daha yüksek sıklıkla (>%0.2; fark >1 hasta) bildirilen, ilaca bağlı olduğu kabul edilen advers reaksiyonlar aşağıda listelenmiştir:

Sıklıklar şu şekilde tanımlanır: çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) ve çok seyrek ($< 1/10.000$).

Metformin ile kombinasyon

Metformin ile sitagliptin 100 mg kombinasyonunu inceleyen 24 haftalık bir çalışmada, sitagliptin/metformin ile tedavi edilen hastalarda ve plasebo/metformin ile tedavi edilen hastalarda ilaca bağlı olduğu kabul edilen advers reaksiyonların insidansı sırasıyla %9.3 ve %10.1'dir.

Sinir sistemi bozuklukları:

Yaygın olmayan: Uyku hali

Gastrointestinal bozukluklar:

Yaygın: Bulantı

Yaygın olmayan: Üst abdominal ağrı, diyare

Araştırmalar:

Yaygın olmayan: Kan şekerinde düşme

Metformin ile sitagliptin 100 mg kombinasyonunu inceleyen 1 yıla kadar devam eden bir çalışmada, sitagliptin/metformin ile tedavi edilen hastalarda ve sülfonilüre/metformin ile tedavi edilen hastalarda ilaca bağlı olduğu kabul edilen advers reaksiyonların insidansı sırasıyla %14.5 ve %30.3'dür.

Sitagliptin/metformini sülfonilüre ajanı/metformin ile karşılaştıran 1 yıla kadar devam eden birleştirilmiş çalışmalarda, sitagliptin 100 mg ile tedavi edilen hastalarda sülfonilüre ajanı alan hastalara göre daha yüksek sıklıkla (>%0.2; fark >1 hasta) bildirilen, ilaca bağlı olduğu kabul edilen advers reaksiyonlar aşağıda listelenmiştir:

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan: Anoreksi

Araştırmalar:

Yaygın olmayan: Kilo kaybı

Sitagliptinin metformin ile kombinasyonu ve glimepid

Glimepid ve metformin ile kombine günde tek doz alınan sitagliptin 100 mg ile yapılan 24 haftalık bu çalışmada, glimepid/metformin ile kombine sitagliptin ile tedavi edilen hastalarda ilaca bağlı olduğu düşünülen istenmeyen reaksiyonların sıklığı glimepid/metformin ile kombine plasebo ile tedavi edilen hastalarda oluşan istenmeyen reaksiyon sıklığı ile karşılaştırıldığında oranlar sırasıyla % 18.1 ve % 7.1 olarak bulunmuştur.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın: Hipoglisemi

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın: Kabızlık

Sitagliptin ile monoterapi ve metformin ile beraber kombine tedavi yapılan klinik çalışmalarda, sitagliptin ile tedavi yapılan hastalarda hipoglisemi oranı, plasebo alan hastalarda oluşan hipoglisemi oranıyla benzer bulunmuştur.

Sitagliptin ve metforminin günde iki defa (sitagliptin/metformin 50 mg/500 mg veya 50 mg/1000 mg) kullanıldığı başlangıç kombine tedavinin yapılan 24 haftalık çalışmasında sitagliptin ve

metformin kombinasyonu ile tedavi edilen hastalarda oluşan ilaca bağlı olduğu düşünölen istenmeyen reaksiyonların toplam sıklığı plasebo ile karşılaştırıldığında sırasıyla % 14.0 ve % 9.7'dir. Sitagliptin ve metformin kombinasyonu ile tedavi edilen hastalarda oluşan ilaca bağlı olduğu düşünölen istenmeyen reaksiyonların toplam sıklığı tek başına metformin alanlarla karşılaştırılabilir (her biri % 14.0) olup ve tek başına kullanılan sitagliptin'den (% 6.7) daha fazla bulunmuştur. Tek başına sitagliptine ilişkin farklılıklar esas olarak gastrointestinal istenmeyen olaylar nedeniyledir.

Sabit doz kombinasyonunda yer alan her bir etkin maddeye ilişkin ek bilgi

Sitagliptin

Ayrıca, tek başına sitagliptin 100 mg'ı plasebo ile karşılaştıran 24 haftaya kadar devam eden monoterapi çalışmalarında, sitagliptin ile tedavi edilen hastalarda plasebo alan hastalara göre daha yüksek sıklıkla (>%0.2; fark >1 hasta) bildirilen, ilaca bağlı olduğu kabul edilen advers reaksiyonlar baş ağrısı, hipoglisemi, konstipasyon ve baş dönmesidir.

Yukarıda belirtilen ilaca bağlı advers olaylara ek olarak, ilaçla nedensel ilişkiden bağımsız olarak bildirilen ve sitagliptin ile tedavi edilen hastaların en az %5'inde ve daha yaygın olarak ortaya çıkan advers olaylar üst solunum yolu enfeksiyonu ve nazofarenjit. İlaçla nedensel ilişkiden bağımsız olarak bildirilen ve sitagliptin ile tedavi edilen hastalarda daha sık görölen (%5 düzeyine ulaşmayan ancak kontrol grubuna göre sitagliptin ile >%0.5 daha yüksek sıklıkla ortaya çıkan) advers olaylar osteoartrit ve ekstremitte ağrısıdır.

Klinik çalışmalar boyunca, lökositlerde (plaseboya karşım lökositlerde yaklaşık 200 hücre/mikrol fark; ortalama başlangıç lökosit sayısı yaklaşık 6600 hücre/mikrol) nötrofillerdeki artış nedeniyle küçük bir artış gözlenmiştir. Bu gözlem tüm çalışmalarda olmamakla birlikte çoğunda görölmüştür. Laboratuvar parametrelerindeki bu değışiklik klinikle ilgili değıildir.

Sitagliptin tedavisi sırasında gözlenen vital bulgularda veya ECG'de (QTc aralığı dahil) klinik olarak anlamlı hiçbir değışiklik oluşmamaktadır.

Pazarlama sonrası deneyim:

VELMETİA'nın veya sitagliptinin, VELMETİA'nın etkin maddelerinden biri, pazarlama sonrası deneyiminde aşığıdaki ilave yan etkiler bildirilmiştir (sıklıkları bilinmemektedir): Anafilaksi, anjiyoödem, döküntü, ürtiker dahil aşırı duyarlılık reaksiyonları ve Stevens-Johnson sendromu dahil eksofoliyatif deri reaksiyonları, kütanöz vaskülit, pankreatit (bkz. bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Akut renal bozukluk (bazen diyaliz gerektiren) dahil renal fonksiyonlarda bozulma; üst solunum yolu enfeksiyonu, nazofarenjit.

Metformin

Klinik Çalışma Verileri ve Pazarlama Sonrası Veriler

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok seyrek: Laktik asidoz, B12 vitamin eksikliği (metformin ile uzun süreli tedavi vitamin B12 emiliminde azalmayla ilişkilendirilmiştir; bu durum çok ender olarak, klinik yönden anlamlı vitamin B12 eksikliğine (örn. megaloblastik anemi) yol açabilmektedir).

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Bulantı, kusma, diyare, abdominal ağrı ve iştah kaybı (en sık olarak tedaviye başlanırken yaşanır ve çoğu olguda kendiliğinden ortadan kalkar)

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok seyrek: Ürtiker, eritem, kaşıntı

Genel bozukluklar

Yaygın: Metalik tat

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

VELMETİA doz aşımıyla ilgili hiçbir veri yoktur.

Sağlıklı bireylerde yapılan kontrollü klinik çalışmalarda, 800 mg'a kadar alınan tek doz sitagliptin genellikle iyi tolere edilmektedir. 800 mg doz sitagliptin kullanılarak yapılan bir çalışmada QTc'deki minimal artışlar klinik açıdan önemli görülmemiştir. İnsanlarda 800 mg doz üzerinde çalışmalar yapılmamıştır. Faz I çoklu doz çalışmalarında, 10 günlük dönemlerde günde 600 mg ve 28 günlük dönemlerde günde 400 mg sitagliptin alınmasıyla doza bağlı klinik istenmeyen etki gözlenmemiştir.

Çok fazla metformin doz aşımı (veya laktik asidoz için mevcut eş zamanlı riskler) laktik asidoza yol açabilir; bu, tıbbi yönden acil bir durumdur ve hastanede tedavi edilmesi gerekir. Laktat ve metformini uzaklaştırmanın en etkili yolu hemodiyalizdir.

Sitagliptin, orta derecede diyaliz edilebilir. Klinik çalışmalarda, 3 ile 4 saatlik hemodiyaliz işlemi sonrası, verilen dozun yaklaşık %13.5'inin uzaklaştırılmış olduğu saptanmıştır. Uzun süreli hemodiyaliz eğer klinik olarak uygun ise yapılabilir. Sitagliptinin periton diyalizi ile diyaliz edilip edilmeyeceği bilinmemektedir.

Doz aşımı olduğunda, emilmemiş maddenin gastrointestinal kanaldan uzaklaştırılması ve klinik takip (elektrokardiyogram dahil) gibi klasik destekleyici yöntemlerin uygulanması ve gerekirse destekleyici tedavi verilmesi mantıklıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Kan glukozu düşüren oral ilaçlar kombinasyonu

ATC kodu: A10BD07

VELMETİA, tip II diyabet hastalarında glisemik kontrolü düzenleyen birbirini tamamlayan mekanizmalara sahip iki antihyperglisemik ajanın kombinasyonudur: sitagliptin, dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörü ve biguanid sınıfının bir üyesi olan metformin hidroklorür.

Etki mekanizması

Sitagliptin

Sitagliptin fosfat, dipeptidil peptidaz enziminin (DPP-4) oral yolla aktif, güçlü ve yüksek düzeyde seçici bir inhibitördür ve tip 2 diyabet tedavisinde kullanılır. DPP-4 inhibitörleri inkretin güçlendiriciler olarak etki gösteren bir ajan sınıfıdır. DPP-4 enzimini inhibe ederek sitagliptin bilinen iki aktif inkretin hormonun düzeylerini yükseltir: glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) ve glukoz bağımlı insülinotropik polipeptid (GIP). İnkretinler glukoz homeostazının fizyolojik regülasyonundan sorumlu olan endojen sistemin bir parçasıdır. Kandaki glukoz konsantrasyonları normal olduğunda veya yükseldiğinde, GLP-1 ve GIP pankreasın beta

hücrelerinden insülin sentezini ve salınımını artırır. GLP-1 pankreasın alfa hücrelerinden glukagon sekresyonunu da azaltarak karaciğerde glukoz üretiminin azalmasına yol açar.

Kandaki glukoz düzeyleri düştüğünde, insülin salınımı artmaz ve glukagon sekresyonu baskılanmaz. Sitagliptin DPP-4 enziminin güçlü ve yüksek düzeyde seçici bir inhibitörüdür ve terapötik konsantrasyonlarda, çok benzer yapıdaki DPP-8 veya DPP-9 enzimlerini inhibe etmez. Sitagliptin kimyasal yapı ve farmakolojik etki bakımından GLP-1 analogları, insülin, sülfonilüreler veya meglitinidler, biguanidler, peroksizom proliferatörüyle aktifleşen reseptör gama (PPAR γ) agonistleri, alfa glukozidaz inhibitörleri ve amilin analoglarından farklıdır.

Sağlıklı bireylerdeki iki günlük çalışmada, tek başına sitagliptin GLP-1 konsantrasyonunu artırırken, tek başına metformin aktif ve total GLP-1 konsantrasyonlarını benzer oranda artırmıştır. Sitagliptin ve metforminin GLP-1 konsantrasyonları üzerinde aditif etkisi bulunmuştur. Sitagliptin GIP konsantrasyonlarını artırırken, metformin artırmamaktadır.

Genel olarak, monoterapi veya kombinasyon tedavisi şeklinde kullanılan sitagliptin glisemik kontrolü iyileştirmiştir.

Klinik çalışmalarda, monoterapi şeklinde uygulanan sitagliptin glisemik kontrolü iyileştirdi ve hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) ile açlık ve öğün sonrası glukoz düzeylerinde anlamlı azalmalar sağladı. Açlık plazma glukozunda (FPG) azalma, FPG'nin ölçüldüğü ilk zaman noktası olan 3. haftada gözlemlendi. Sitagliptin ile tedavi edilen hastalarda gözlenen hipoglisemi insidansı plaseboya benzerdi. Vücut ağırlığı sitagliptin tedavisiyle başlangıca göre artmadı. Beta hücresi fonksiyonuna ait dolaylı markerlerde (HOMA- β (Homeostaz Modeli Değerlendirmesi- β), proinsülin/insülin oranı) ve sık aralıklarla örneklerin alındığı öğün tolerans testinde beta hücresi yanıtı ölçütlerinde iyileşmeler gözlemlendi.

Sitagliptin ile metformin kombinasyonu ile yapılan çalışmalar

Devam eden metformin tedavisine ilave edilen günde 100 mg sitagliptinin etkinlik ve güvenliliğini değerlendiren 24 haftalık, plasebo-kontrollü bir klinik çalışmada, sitagliptin glisemik parametrelerde plaseboya göre anlamlı iyileşmeler sağladı. Sitagliptin ile tedavi edilen hastalarda vücut ağırlığında başlangıca göre değişim plasebo ile benzerdi. Bu çalışmada sitagliptin veya plasebo ile tedavi edilen hastalarda bildirilen hipoglisemi insidansı benzerdi.

Başlangıç tedavisinin incelendiği 24 haftalık, plasebo-kontrollü bir faktöriyel çalışmada, günde iki kez sitagliptin 50 mg ile metformin (günde iki kez 500 mg veya 1000 mg) glisemik parametrelerde her bir ajanla monoterapiye göre anlamlı iyileşmeler sağladı. Sitagliptin ve metformin kombinasyonu ile vücut ağırlığında azalma tek başına metformin veya plaseboya gözleneneye benzerdi; tek başına sitagliptin alan hastalarda başlangıca göre değişiklik yoktur. Tüm tedavi gruplarında hipoglisemi insidansı benzerdi.

Sitagliptin ile metformin ve bir sülfonilüre kombinasyonunu inceleyen çalışma

Glimepiride (tek başına veya metformin ile kombine) ilave edilen sitagliptinin (günde bir kez 100 mg) etkinlik ve güvenliliğini değerlendirmek amacıyla 24 haftalık, plasebo-kontrollü bir çalışma tasarlanmıştır. Sitagliptinin glimepirid ve metformine eklenmesi glisemik parametrelerde anlamlı iyileşme sağladı. Sitagliptin ile tedavi edilen hastaların vücut ağırlığında plaseboya göre hafif bir artış (+1.1 kg) gözlemlendi.

Tablo 1: Sitagliptin ve metformini inceleyen plasebo-kontrollü kombine tedavi çalışmalarında HbA_{1c} sonuçları*

Çalışma	Başlangıçtaki ortalama HbA_{1c} (%)	24. haftada başlangıçtaki ortalama HbA_{1c}'ye göre ortalama değişim (%)	24. haftada HbA_{1c}'de (%)plaseboya göre düzeltilmiş ortalama değişim (%95 GA)
Devam eden metformin tedavisine eklenen günde 100 mg sitagliptin (n= 453) ⁱⁱ	8.0	-0.7	-0.7 †‡ (-0.8, -0.5)
Devam eden glimepirin + metformin tedavisine eklenen günde 100 mg sitagliptin (n= 115) ⁱⁱ	8.3	-0.6†	0.9†‡ (-1.1, -0.7)
Başlangıç Tedavisi (günde iki kez) ⁱⁱ : Sitagliptin 50 mg + metformin 500 mg (n= 183)	8.8	-1.4†	-1.6 †‡ (-1.8, -1.3)
Başlangıç Tedavisi (günde iki kez) ⁱⁱ : Sitagliptin 50 mg + metformin 1000 mg (n= 178)	8.8	-1.9†	-2.1 †‡ (-2.3, -1.8)

*Tedavi Edilen Tüm Hastalar Popülasyonu (tedavi amaçlı analiz)

† Önceki antihiperlipidemik tedavi durumu ve başlangıç değerine göre düzeltilmiş en küçük kare ortalamalar

‡ Plasebo veya plasebo + kombinasyon tedavisine göre p<0.001.

ⁱⁱ 24 haftalık HbA_{1c} (%)

Metformin monoterapisiyle glisemik kontrolü yetersiz hastalarda, tedaviye ilave edilen günde 100 mg sitagliptin veya glipizidin (bir sülfonilüre ajan) etkinlik ve güvenliliğini karşılaştıran 52 haftalık bir çalışmada, sitagliptin HbA_{1c}'yi düşürmede glipizid ile benzerdi (52. haftada başlangıç düzeylerine göre ortalama değişim -%0.7; her iki grupta başlangıçtaki HbA_{1c} yaklaşık %7.5). Karşılaştırma grubunda kullanılan ortalama glipizid dozu günde 10 mg'di ve hastaların yaklaşık %40'ı çalışma süresince günde ≤5 mg glipizid dozuna ihtiyaç duydu. Ancak sitagliptin grubunda etkililik yokluğu nedeniyle tedaviyi bırakan hasta sayısı glipizid grubuna göre daha fazlaydı. Sitagliptin ile tedavi edilen hastaların vücut ağırlığında başlangıça göre anlamlı ortalama azalma (-1.5 kg) gözlenirken, glipizid uygulanan hastalarda anlamlı kilo artışı (+1.1 kg)

gözlendi. Bu çalışmada insülin sentezini ve salınımını gösteren bir marker olan proinsülin/insülin oranı sitagliptin ile iyileşirken, glipizid tedavisiyle kötüleşti. Sitagliptin grubunda hipoglisemi insidansı (%4.9) glipizid grubuna göre anlamlı olarak düşüktü (%32.0).

Metformin

Metformin antihiperglisemik etkilere sahip bir biguaniddir ve hem bazal hem de öğün sonrası plazma glukozunu düşürür. Metformin insülin salınımını uyarmaz; dolayısıyla hipoglisemiye yol açmaz.

Metformin üç mekanizmayla etki gösterebilir:

- Glukoneogenez ve glikojenolizi inhibe ederek karaciğerde glukoz üretiminde azalma sağlar
- Kaslarda, insülin duyarlılığını orta düzeyde artırarak periferde glukoz alımını ve kullanımını artırır.
- Barsaktan glukoz emilimini geciktirir.

Metformin glikojen sentetaz üzerinde etki göstererek intraselüler glikojen sentezini uyarır. Metformin membran glukoz taşıyıcılarının spesifik tiplerinin (GLUT-1 ve GLUT-4) taşıma kapasitesini artırır.

İnsanlarda, glisemiye etkilerinden bağımsız olarak, metformin lipid metabolizması üzerinde olumlu etkilere sahiptir. Bu etkiler kontrollü, orta veya uzun süreli klinik çalışmalarda terapötik dozlarda gösterilmiştir: metformin total kolesterol, LDL-c ve trigliserid düzeylerini düşürür.

İleriye dönük, randomize (UKPDS) bir çalışma tip 2 diyabette yoğun kan glukoz kontrolünün uzun vadedeki yararını ortaya koymuştur. Tek başına diyetle kontrolü başarısız olan ve ardından metformin ile tedavi edilen aşırı kilolu hastaların sonuçlarının analizi aşağıdakileri göstermiştir:

- Tek başına diyet (43.3 olay/1,000 hasta-yıl); $p=0.0023$ ve kombine sülfonilüre ve insülin monoterapi gruplarına (40.1 olay/1,000 hasta-yıl); $p=0.0034$ göre metformin grubunda diyabete bağlı herhangi bir komplikasyonun mutlak riskinde anlamlı azalma (29.8 olay/1,000 hasta-yıl)
- Diyabete bağlı herhangi bir mortalitenin mutlak riskinde anlamlı azalma: metformin 7.5 olay/1,000 hasta-yıl, tek başına diyet 12.7 olay/1,000 hasta-yıl, $p=0.017$
- Genel mortalitenin mutlak riskinde anlamlı azalma: metformin ile 13.5 olay/1,000 hasta-yıl; tek başına diyet ile 20.6 olay/1,000 hasta-yıl, ($p=0.011$) ve kombine sülfonilüre ve insülin monoterapi gruplarında 18.9 olay/1,000 hasta-yıl ($p=0.021$)
- Miyokard infarktüsünün mutlak riskinde anlamlı azalma: metformin 11 olay/1,000 hasta-yıl, tek başına diyet 18 olay/1,000 hasta-yıl ($p=0.01$).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

VELMETİA

Sağlıklı gönüllülerde yürütülen bir biyoeşdeğerlik çalışması VELMETİA (sitagliptin/metformin hidroklorür) kombinasyon tabletlerinin, sitagliptin fosfat ve metformin hidroklorürün ayrı tabletlerde eş zamanlı uygulanmasıyla biyoeşdeğer olduğunu göstermiştir.

Aşağıdaki bölümler VELMETİA'nın her bir etkin maddesinin farmakokinetik özelliklerini yansıtır.

Emilim:

Sitagliptin

Sağlıklı gönüllülere 100 mg dozu oral yolla uygulandıktan sonra sitagliptin hızla absorbe oldu ve pik plazma konsantrasyonlarına (medyan T_{maks}) dozdan sonra 1-4 saatte ulaşıldı; sitagliptinin ortalama plazma EAA'sı 8.52 $\mu M \cdot saat$, C_{maks} ise 950 nM'ydi. Sitagliptinin mutlak biyoyararlanım oranı yaklaşık %87'dir. Sitagliptinin yüksek yağ oranlı yemeklerle birlikte alınmasının ilacın farmakokinetiği üzerine etkisi olmadığından sitagliptin yiyeceklerle birlikte veya açken alınabilir.

Sitagliptinin plazma EAA değeri doz ile orantılı olarak artmaktadır. Orantısız doz C_{maks} ve C_{24saat} için saptanmamıştır (C_{maks} doz ile orantılı biçimden daha fazla artmıştır ve C_{24saat} doz ile orantılı biçimden daha az artmıştır).

Metformin

Metforminin oral bir dozundan sonra, T_{maks} 'a 2.5 saatte ulaşılır. 500 mg metformin tabletinin mutlak biyoyararlanımı sağlıklı gönüllülerde yaklaşık %50-60'dır. Oral dozdan sonra, feçesle atılan emilmemiş kısım %20-30'dır.

Oral uygulamadan sonra metformin emilimi doyma noktasına ulaşır ve tam değildir. Metforminin emilim farmakokinetiğinin lineer olmadığı varsayılmaktadır. Klasik metformin dozları ve dozaj takvimleriyle, kararlı durum plazma konsantrasyonlarına 24-48 saatte ulaşılır ve genellikle 1 $\mu g/mL$ 'nin altındadır. Kontrollü klinik çalışmalarda maksimum plazma metformin düzeyleri (C_{maks}), en yüksek dozlarda bile 4 $\mu g/mL$ 'yi aşmamıştır.

Gıdalar metforminin emilim oranını azaltır ve emilimi hafifçe geciktirir. Açlık koşullarında uygulanan aynı tablet gücü ile karşılaştırıldığında, 850 mg'lık tek doz metformin tabletin yiyeceklerle beraber uygulanmasını takiben yaklaşık %40 daha düşük ortalama doruk plazma konsantrasyonu (C_{maks}), zaman eğrisine karşı plazma konsantrasyonunun (EAA) altındaki alanın %25 oranında azalması ve doruk plazma konsantrasyonuna ulaşma süresinin (T_{maks}) 35 dakika uzaması gibi durumlar ile gösterildiği üzere, yemek, metformin emilim miktarını azaltır ve emilimi biraz geciktirir. Bu düşüşlerin klinikle ilişkisi bilinmemektedir.

Dağılım:

Sitagliptin

Sağlıklı kişilerde sitagliptinin 100 mg'lık tek dozunun intravenöz olarak verilmesini izleyen durağan ortalama dağılım hacmi yaklaşık 198 litredir. Plazma proteinlerine geri dönüşümlü olarak düşük fraksiyonlarda bağlanır (%38).

Metformin

Plazma proteinlerine bağlanma ihmal edilebilir düzeydedir. Metformin eritrositlere dağılır. Kandaki pik düzey plazma pik düzeyinden düşüktür ve bu pik düzeylere yaklaşık olarak aynı sürede ulaşılır. Kırmızı kan hücreleri yüksek ihtimalle sekonder dağılım kompartmanını temsil eder. Ortalama V_d 63 – 276 litre arasındadır.

Biyotransformasyon:

Sitagliptin

Sitagliptin esas olarak idrarla değişmeden atılır ve metabolizması az olan bir yoldur. Sitagliptinin yaklaşık %79'u idrarla değişmeden atılır.

[^{14}C] sitagliptinin oral yoldan verilmesini takiben radyoaktivitenin yaklaşık %16'sı sitagliptin metaboliti olarak atılmıştır. Altı metabolit eser miktarda saptanmıştır ve sitagliptinin plazma DPP-4 inhibitör etkisine bir katkıda bulunması beklenmemektedir. *In vitro* çalışmalar sitagliptinin sınırlı metabolizması için esas enzim sorumluluğunun CYP2C8'in katkısıyla CYP3A4'de olduğunu göstermektedir.

In vitro veriler sitagliptinin CYP izoenzimleri CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 veya 2B6'nın inhibitörü olmadığını ve CYP3A4 ile CYP1A2'yi indüklediğini göstermektedir.

Metformin

Metformin idrarla değişmemiş olarak atılır. İnsanlarda hiçbir metabolit saptanmamıştır.

Eliminasyon:

Sitagliptin

Sağlıklı kişilere [¹⁴C] sitagliptinin oral yolla verilmesinden sonra, radyoaktivitenin yaklaşık %100'ünün, bir haftalık doz uygulama sırasında feçes (%13) veya idrarla (%87) elimine edildiği görülmüştür. 100 mg sitagliptin dozunun oral yoldan alınmasını takiben görünen terminal t_{1/2} yaklaşık 12.4 saattir. Sitagliptin çoklu dozlarda sadece minimal olarak birikir. Renal klerens yaklaşık 350 mL/dakikadır.

Sitagliptinin eliminasyonu esas olarak böbrekler yoluyla ve aktif tübüler sekresyonla gerçekleşir. Sitagliptin, renal eliminasyonunda rol oynayabilecek insan organik anyon taşıyıcısı-3 (hOAT-3) substratıdır. Sitagliptinin taşınmasında hOAT-3'ün klinik varlığı henüz anlaşılamamıştır. Sitagliptin kendisinin renal atılımı aracılığıyla ilgili p-glikoprotein substratıdır. Ancak bir p-glikoprotein inhibitörü olan siklosporin sitagliptinin renal atılımını azaltmaz. Sitagliptin OCT2 veya OAT1 veya PEPT1/2 taşıyıcılarının bir substratı değildir. *In vitro* koşullarda sitagliptin, terapötik olarak önemli plazma konsantrasyonlarında OAT3 (IC₅₀=160 µM) veya p-glikoprotein (250 µM'ye kadar) aracılı transportu inhibe etmemiştir. Bir klinik çalışmada sitagliptin plazma digoksin konsantrasyonları üzerinde küçük bir etki göstermiştir; bu, sitagliptinin p-glikoproteinin hafif bir inhibitörü olabileceğini gösterir.

Metformin

Metforminin renal klerensi > 400 mL/dak'dır; bu, metforminin glomerüler filtrasyon ve tübüler sekresyonla atıldığını gösterir. Oral dozdan sonra belirgin terminal eliminasyon yarı-ömrü yaklaşık 6.5 saattir. Böbrek fonksiyonu bozulduğunda, renal klerens kreatininle orantılı olarak azalır; buna bağlı olarak metforminin eliminasyon yarı-ömrü uzar ve plazmadaki düzeyleri yükselir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Sitagliptinin plazma EAA'sı dozla orantılı olarak arttı. C_{maks} ve C_{24saat} için dozla orantısallık saptanmadı (C_{maks} dozla orantılı olandan daha yüksek oranda arttı ve C_{24saat} dozla orantılı olandan daha düşük oranda arttı).

Metforminin emilim farmakokinetiğinin lineer olmadığı varsayılmaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Sağlıklı gönüllülerde ve tip 2 diyabet hastalarında sitagliptinin farmakokinetik özellikleri genel olarak benzerdir.

Böbrek yetmezliği:

Tek doz, açık bir çalışmada sitagliptinin (50 mg doz), normal sağlıklı bireylerle, değişik derecelerde kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda, farmakokinetik özellikleri karşılaştırılmıştır. Çalışmada yer alan böbrek yetmezliği olan hastaların, kreatin klerens değerleri temel alınarak hafif (50 ile < 80 mL/dak), orta dereceli (30 ile < 50 mL/dak), şiddetli (< 30 mL/dak) böbrek yetmezliği ve hemodiyalizde olan son evre böbrek hastalığı olarak sınıflandırılmaları yapılmıştır.

Hafif böbrek yetmezliği olan hastalarda, normal sağlıklı kontrol bireyleri ile karşılaştırıldığında sitagliptinin plazma konsantrasyonunda klinik olarak anlamlı bir artış olmadığı görülmüştür.

Normal sağlıklı bireyler ile karşılaştırıldığında orta dereceli böbrek yetmezliği olan hastalarda sitagliptinin plazma EAA değerinde yaklaşık 2 katı, şiddetli böbrek yetmezliği olanlarda ve hemodiyalizde olan son evre böbrek hastalığı hastalarında 4 katı kadar bir artış gözlenmiştir. Sitagliptin hemodiyalizle orta derecede atılır (Doz alımından 4 saat sonrasında başlayarak 3–4 saat süreyle yapılan bir hemodiyaliz işlemi sonrasında %13.5 oranında atılım olur). Plazma konsantrasyonlarına ulaşım normal böbrek fonksiyonu olan hastalarda, düşük doz alan son evre böbrek hastalığı dahil orta dereceli ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda deneyim çok sınırlı olduğundan sitagliptinin bu hastalarda kullanımı önerilmemektedir (bkz. bölüm 4.2.).

Karaciğer yetmezliği:

Hafif ve orta dereceli karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child-Pugh skor ≤ 9) doz ayarlaması gerekmemektedir. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarla yapılmış klinik çalışma bulunmamaktadır (Child-Pugh skor >9). Esas olarak böbreklerden atılması nedeniyle, şiddetli karaciğer yetmezliğinde sitagliptinin farmakokinetiğinin etkilenmediği düşünülmektedir.

Yaşlılar:

Yaşa bağlı olarak doz ayarlaması gerekmemektedir. Faz I ve Faz II çalışma verilerinin popülasyon farmakokinetik analizleri temel alındığında, yaşın sitagliptinin farmakokinetiğinde klinik olarak anlamlı bir etki oluşturmadığı görülmektedir. Yaşlı kişilerde (65–80 yaş), gençlerle karşılaştırıldığında plazma konsantrasyonlarının %19 daha fazla olduğu görülmüştür.

Çocuklar:

Pediyatrik hastalarda sitagliptin ile çalışma yapılmamıştır.

Diğer hasta özellikleri

Cinsiyet, ırk ya da vücut kütle indeksini temel alan bir doz değişikliği gerekmemektedir. Vücut kütle indeksinin, Faz I ve Faz II çalışma verilerinin popülasyon farmakokinetik analizlerine ve Faz I farmakokinetik verilerin kompozit analizine bağlı olarak sitagliptinin farmakokinetiğine klinik olarak anlamlı etkisi saptanmamıştır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

VELMETIA ile hayvanlarda hiçbir çalışma yürütülmemiştir.

Köpeklerin tek başına metformin veya metformin ve sitagliptin kombinasyonu ile tedavi edildiği 16 haftalık çalışmalarda, kombinasyona bağlı ilave toksisite gözlenmemiştir. Bu çalışmalarda NOEL (hiç etki gözlenmeyen düzey) insanlardaki maruz kalımın yaklaşık 6 katı sitagliptin maruz kalımlarında ve insanlardaki maruz kalımın yaklaşık 2.5 katı metformin maruz kalımlarında gözlenmiştir.

Aşağıdaki veriler sitagliptin veya metformin ile ayrı ayrı yapılan çalışmalardan elde edilen bulgulardır.

Sitagliptin

İnsandaki maruz kalım düzeyinden 58 kat daha yüksek sistemik maruz kalım değerlerinde kemirgenlerde karaciğer ve böbrek toksisitesi gözlenmiştir; ancak hiçbir etkinin gözlenmediği düzeyin insandaki maruz kalım düzeyinin 19 katı olduğu saptanmıştır. Sıçanlarda klinik maruz kalım düzeyinden 67 kat daha yüksek maruz kalım düzeylerinde kesici dişlerde anormallikler gözlenmiştir; 14 haftalık sıçan çalışmasına dayanarak bu bulgu için hiç etki saptanmayan düzeyin 58 kat olduğu saptanmıştır. Bu bulguların insanlar için önemi bilinmemektedir. Bazıları nöral toksisiteyi düşündüren, ağızdan solunum, tükürük salgısında artış, beyaz köpüklü kusma, ataksi, titreme, aktivitede azalma ve/veya kambur postür gibi tedaviye bağlı geçici fiziksel

bulgular köpeklerde klinik maruz kalım düzeyinden yaklaşık 23 kat daha yüksek maruz kalım düzeylerinde gözlenmiştir. Ayrıca, insandaki maruz kalım düzeyinden yaklaşık 23 kat daha yüksek sistemik maruz kalım düzeylerine yol açan dozlarda histolojik olarak iskelet kasında çok hafif ile hafif arasında değişen şiddette dejenerasyon da gözlenmiştir. Bu bulgular için hiç etki saptanmayan düzeyin klinik maruz kalım düzeyinin 6 katı olduğu saptanmıştır.

Klinik öncesi çalışmalarda sitagliptinin genotoksik olduğu gösterilmemiştir. Sitagliptin farelerde karsinojenik değildir. Sıçanlarda insandaki maruz kalım düzeyinden 58 kat daha yüksek sistemik maruz kalım düzeylerinde karaciğer adenomları ve karsinomlarının insidansında artış görülmüştür. Karaciğer toksisitesinin sıçanlarda hepatik neoplazi indüksiyonuyla ilişkili olduğu gösterildiğinden, sıçanlarda karaciğer tümörlerinin insidansındaki bu artış bu yüksek dozda muhtemelen kronik hepatik toksisiteye kıyasla sekonderdir. Yüksek güvenilirlik aralığı (hiç etki saptanmayan bu düzeyde 19 kat) nedeniyle, bu neoplastik değişikliklerin insanlar için önemli olduğu düşünülmemektedir.

Çiftleşmeden önce ve çiftleşme süresince sitagliptin verilen erkek ve dişi sıçanlarda fertilitateyle ilgili hiçbir advers etki gözlenmemiştir.

Sıçanlarda gerçekleştirilen bir doğum öncesi/sonrası gelişim çalışmasında tedaviyle ilişkili etkiler görülmemiştir.

Üreme toksisitesi çalışmaları insandaki maruz kalım düzeylerinden >29 kat daha yüksek sistemik maruz kalım düzeylerinde sıçanların yavrularında fetal kaburga malformasyonlarının (kaburgalar yok, hipoplastik ve dalgalı kaburga) insidansında tedaviye bağlı küçük bir artış gözlenmiştir. Tavşanlarda insandaki maruz kalım düzeylerinden >29 kat daha yüksek maruz kalım düzeylerinde maternal toksisite gözlenmiştir. Yüksek güvenilirlik aralığı nedeniyle bu bulgular insanlarda üreme yönünden bir riske işaret etmemektedir. Sitagliptin emziren sıçanların sütüne önemli miktarlarda geçer (süt/plazma oranı: 4:1).

Metformin

Metforminin klinik öncesi verileri, güvenilirlik farmakolojisi, tekrarlı doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel ve üreme toksisitesini inceleyen klasik çalışmalarda insanlar için özel bir tehlikenin varlığını göstermemektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz (E460)

Polivinilpirrolidon (E1201)

Sodyum lauril sülfat

Sodyum stearil fumarat

Polivinil alkol

Poliyeten glikol

Talk (E553b)

Titanyum dioksit (E171)

Kırmızı demiroksit (E172)

Siyah demiroksit (E172)

6.2. Geçimsizlikler

Bildirilmemiştir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda 56 film kaplı tablet içeren PVDC/Alüminyum blister ambalajlarda sunulmaktadır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

BİLİM İLAÇ SAN. ve TİC. A.Ş.
34398 Şişli-İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

133/90

9. RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 16.08.2012

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ