

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

JANUVIA® 25 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde:

Sitagliptin 25 mg (32.13 mg sitagliptin fosfat monohidrat olarak).

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORMU

Film kaplı tablet

Yuvarlak, pembe renkli, bir yüzü "221" baskılı film kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Sitagliptin Tip II diyabet hastalarında;

- Diyet ve egzersizle birlikte metforminin tek başına yeterli glisemik kontrolü sağlayamadığı durumda metforminle kombine kullanılarak glisemik kontrolü geliştirmek,
- Diyet ve egzersizle birlikte maksimal tolere edilebilir dozda sülfonilürenin tek başına yeterli glisemik kontrolü sağlayamadığı durumda ve metforminin kontrendikasyonlar veya intolerans nedeni ile uygun olmadığı durumlarda sülfonilüre ile kombine kullanımda glisemik kontrolü geliştirmek,
- Diyet ve egzersizle birlikte ikili sülfonilüre + metformin tedavisinin yeterli glisemik kontrolü sağlayamadığı durumlarda sitagliptinin sülfonilüre ve metformin ile kombine kullanılarak glisemik kontrolü geliştirmek,
- Diyet ve egzersizle birlikte insülinin stabil dozajı ile yeterli glisemik kontrol sağlanamadığında insüline ilave tedavi (metformin ile birlikte veya metformin olmaksızın) olarak da kullanımı için endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji

Sitagliptin günde tek doz 100 mg olarak uygulanır. Metformin dozu korunmalı ve sitagliptin eş zamanlı olarak verilmelidir.

Sitagliptin sülfonilüre ile ya da insülin ile kombine olarak kullanıldığında, sülfonilürenin neden olabileceği hipoglisemi riskini azaltmak için sülfonilürenin ya da insülinin dozunu düşürmek düşünülebilir (bkz. bölüm 4.4).

Eğer sitagliptinin bir dozu atlanırsa, hasta hatırlar hatırlamaz ilacı almalıdır. Aynı gün içinde çift doz alınmamalıdır.

Uygulama şekli

Sitagliptin yiyeceklerle birlikte veya açken alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği

Hafif böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatin klerensi \geq 50 ml/dak) doz ayarlaması yapmaya gerek yoktur.

Orta dereceli veya şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda sitagliptin ile klinik çalışma deneyimi sınırlıdır. Bu nedenle bu hasta popülasyonunda sitagliptin kullanımı önerilmemektedir (bkz. bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği

Hafif ve orta dereceli karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir.

Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarla yapılmış klinik çalışma bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon

18 yaşından küçük çocuklarda sitagliptinin etkililik ve güvenliliğine dair yeterli bilgi bulunmamaktadır.

Geriatrik popülasyon

Yaşa bağlı doz ayarlamasına gerek yoktur. 75 yaş ve üstü hastalarda sınırlı güvenlilik verisi bulunmaktadır. Bu hastalar yakından izlenmelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Sitagliptin bileşimindeki maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendikedir (bkz. bölüm 4.4 ve 4.8).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Genel uyarılar

Tip I diyabetli hastalarda veya diyabetik ketoasidozu olan hastaların tedavisinde kullanılmamalıdır.

Diğer anti-hiperglisemik ajanlarla kombine edilerek kullanıldığında hipoglisemi

Sitagliptin ile monoterapi ve hipoglisemiye sebep olup olmadığı bilinmeyen (ör. metformin) ajanlarla beraber kombine tedavide, oluşan hipoglisemi oranı, plasebo alan hastalarda oluşan hipoglisemi oranıyla benzer bulunmuştur. Sitagliptin, sülfonilüre ile ya da insülinle yapılan tedaviye eklendiğinde, hipogliseminin sıklığı plasebo grubuna göre daha fazla olarak bulunmuştur (bkz. bölüm 4.8). Bu nedenle hipoglisemi riskini azaltmak için daha düşük dozda sülfonilüre ya da insülin kullanımı düşünülmelidir (bkz. bölüm 4.2).

Böbrek yetmezliği

Orta dereceli veya şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda deneyim sınırlı olduğundan bu hastalar sitagliptin ile tedavi edilmemelidir (bkz. bölüm 5.2).

Hipersensitivite reaksiyonları

Sitagliptin ile tedavi edilen hastalarda pazarlama sonrası ciddi hipersensitivite reaksiyonları bildirilmiştir. Bu reaksiyonlar anaflaksi, anjiyoödem ve Stevens-Johnson sendromu dahil ekfoliyatif 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).

Pankreatit

Sitagliptin kullanan hastalarda pazarlama sonrası spontan olarak bildirilen akut pankreatit olguları bildirilmiştir. Hastalar akut pankreatitin karakteristik semptomları açısından bilgilendirilmelidir: persistan, şiddetli abdominal ağrı. Sitagliptin tedavisine son verildikten sonra pankreatit gözlemlenmiştir (ek tedaviyle ya da ek tedavisiz); ama nekrotizan ya da

hemorajik pankreatitin çok nadir vakaları ve/veya ölüm bildirilmiştir. Pankreatit şüphesi varsa, JANUVIA ya da diğer potansiyel şüpheli tedaviler bırakılmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer ilaçların sitagliptin üzerine etkileri

Aşağıdaki klinik verilerde sitagliptin ile birlikte uygulanan ilaçların klinik olarak anlamlı etkileşim oluşturma riskinin düşük olduğu belirtilmektedir.

Metformin: 50 mg sitagliptinin günde 2 defa çoklu dozlarda 1000 mg metformin ile beraber kullanımı, tip II diyabetli hastalarda metforminin farmakokinetiğini anlamlı olarak değiştirmemiştir.

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

In vitro çalışmalar sitagliptinin sınırlı metabolizmasından sorumlu olan primer enzimin CYP2C8'in katkısıyla CYP3A4 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 sitagliptinin 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.

Sitagliptinin diğer ilaçlar üzerine etkileri

In vitro veriler sitagliptinin CYP450 izoenzimlerini inhibe etmediğini ve indüklediğini göstermiştir. Klinik çalışmalarda, sitagliptinin; metformin, gliburid, simvastatin, rosiglitazon, varfarin veya oral kontraseptiflerin farmakokinetik özelliklerine klinik olarak anlamlı bir etkisi olmadığı saptanmıştır. Bu çalışmalar CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 ve organik katyonik taşıyıcıların (OKT) substratları ile ilaç etkileşimlerine neden olma eğiliminin düşük olduğunu gösteren *in vivo* kanıtlar sağlamıştır.

Sitagliptinin plazma digoksin konsantrasyonları üzerine etkisi azdır ve *in vivo* olarak p-glikoprotein 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 eğrisi altında kalan alanında (EAA) %11 ve ortalama doruk ilaç konsantrasyonunda (C_{maks}) %18 artış saptanmıştır. Digoksin veya sitagliptin için özel bir doz ayarlaması gerekmemektedir. Ancak sitagliptin ve digoksin eş zamanlı kullanıldığında digoksin toksisitesi riski altında olan hastalar düzenli olarak takip edilmelidir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C.

JANUVIA'nın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar yüksek dozlarda üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. JANUVIA gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Gebelik dönemi

Organogenez döneminde, sıçanlara oral yoldan 250 mg/kg doza kadar veya tavşanlara 125 mg/kg'a kadar verilen sitagliptin teratojenik değildir (önerilen günlük 100 mg'lık yetişkin dozu temel alınarak, insanın 20 ve 30 defaya kadar maruz kaldığı dozdur).

Sıçanlarda oral yoldan günde 1000 mg/kg (önerilen günlük 100 mg'lık yetişkin dozu temel alınarak insanın yaklaşık 100 defa maruz kaldığı doz) doz alımında fetal göğüs kafesi malformasyonlarının (kaburgaların oluşmaması, hipoplastik ve kıvrımlı kaburga) sıklığında hafif artış saptanmıştır.

Hamilelerde yeterli sayıda ve kontrollü yapılmış çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle Sitagliptinin hamilelerdeki güvenliliği bilinmemektedir. Sitagliptin diğer oral antihiperglisemik ilaçlar gibi gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Yeni doğan sıçanlarda oral yoldan günlük 1000 mg/kg doz verildiğinde her iki cinsiyette emzirme sonlandırılmadan önce ortalama vücut ağırlıklarının hafifçe düştüğü, erkek sıçanlarda ise emzirme sonlandırıldıktan sonra vücut ağırlıklarının arttığı gözlenmiştir. Ancak hayvan üreme çalışmaları, insanların oluşturacağı cevaplar için daima ön bir ölçü oluşturmayabilir.

Sitagliptinin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, sitagliptinin sütle atıldığını göstermektedir. JANUVIA laktasyon döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite

Sitagliptinin insanlar üzerindeki üreme yeteneğine ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımına etkisi ile ilgili çalışma yapılmamıştır. Ancak araç ve makine kullanımı sırasında baş dönmesi ve uyku hali görülebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

İki yıla kadar devam eden 11 büyük klinik çalışmada, 3200'den fazla hasta tek başına veya metformin veya bir sülfonilüre (metformin ile birlikte veya hariç) veya bir PPARγ ajanı (metformin ile birlikte veya hariç), insülin (metformin ile birlikte veya hariç) ile kombine olarak günde bir kez sitagliptin 100 mg almıştır. Bu çalışmalardan 9'unun birleştirildiği bir analizde, ilaca bağlı olduğu kabul edilen istenmeyen olaylar nedeniyle tedaviyi bırakma oranı günde 100 mg ile %0.8 ve diğer tedavilerde %1.5'di. Sitagliptin ile tedavi edilen hastalarda, kontrolle tedavi edilen hastalara göre daha sık (>%0.2 ve fark >1 hasta) ortaya çıkan, ilaca bağlı olduğu kabul edilmiş istenmeyen reaksiyon bildirilmemiştir.

Sitagliptin ile tedavi edilen hastalarda, plaseboyla tedavi edilen hastalara göre daha sık (>%0.2 ve fark >1 hasta) bildirilen, ilaca bağılı olduğu kabul edilen istenmeyen reaksiyonlar aşağıda Tablo 1’de sistem organ sınıfı ve sıklığa göre listelenmiştir:

Sıklıklar şu şekilde tanımlanmıştır: çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) ve çok seyrek ($< 1/10000$).

Tablo 1.Plasebo kontrollü klinik çalışmalardan tanımlanan istenmeyen reaksiyon sıklığı

İstenmeyen etkiler	Tedavi rejimi ile istenmeyen etki sıklığı			
	Sitagliptin ile Metformin ¹	Sitagliptin ile bir Sülfonilüre ²	Sitagliptin ile bir Sülfonilüre ve Metformin ³	Sitagliptin ile İnsülin (+/-) Metformin ⁴
Zaman noktası	24 hafta	24 hafta	24 hafta	24 hafta
Enfeksiyon ve enfestasyonlar				
İnfluenza				Yaygın
Metabolizma ve beslenme hastalıkları				
Hipoglisemi*		Yaygın	Çok yaygın	Yaygın
Sinir sistemi hastalıkları				
Baş ağrısı				Yaygın
Uyku hali	Yaygın olmayan			
Gastrointestinal hastalıkları				
Diyare	Yaygın olmayan			
Ağız kuruluğu				Yaygın olmayan
Bulantı	Yaygın			
Kabızlık			Yaygın	Yaygın olmayan
Üst abdominal ağrı	Yaygın olmayan			
Araştırmalar				
Kan glukozunda azalma	Yaygın olmayan			

JANUVIA’nın monoterapi şeklinde ve sitagliptinin metformin ve/veya bir PPAR γ ajan ile kombine tedavinin bir parçası olarak uygulandığı klinik çalışmalarda, sitagliptin ile bildirilen hipoglisemi oranları plasebo alan hastalardaki oranlarla benzerdi.

¹Metformin ile kombine günde tek doz sitagliptin 100 mg ile yapılan 24 haftalık plasebo-kontrollü çalışmada, sitagliptin/metformin ile tedavi edilen hastalarda ilaca bağılı olduğu kabul edilen istenmeyen reaksiyonların sıklığı plasebo/metformin ile tedavi edilen hastalarda oluşan istenmeyen reaksiyon sıklığı ile karşılaştırıldığında oranlar sırasıyla %9.3 ve %10.1 olarak bulunmuştur.

Günde tek doz sitagliptin 100 mg ile metforminin kombine olarak kullanıldığı 1 yıllık ek bir çalışmada, sitagliptin/metformin ile tedavi edilen hastalarda ve sülfonilüre/metformin ile

tedavi edilen hastalarda ilaca bağlı olduğu kabul edilen istenmeyen reaksiyonların insidansı sırasıyla %14.5 ve %30.3 olarak bulunmuştur.

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 istenmeyen reaksiyonlar aşağıda listelenmiştir:

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:

Anoreksi (yaygın olmayan)

Araştırmalar:

Kilo kaybı (yaygın olmayan)

² Glimepirid ile kombine günde tek doz alınan sitagliptin 100 mg ile yapılan 24 haftalık bu çalışmada, sitagliptin/glimepirid ile tedavi edilen hastalarda ilaca bağlı olduğu düşünölen istenmeyen reaksiyonların sıklığı plasebo/glimepirid ile tedavi edilen hastalarda oluşın istenmeyen reaksiyon sıklığı ile karşılaştırıldığında oranlar sırasıyla % 11.3 ve % 6.6 olarak bulunmuştur.

³ Glimepirid ve metformin ile kombine günde tek doz alınan sitagliptin 100 mg ile yapılan 24 haftalık bu çalışmada, glimepirid/metformin ile kombine sitagliptin ile tedavi edilen hastalarda ilaca bağlı olduğu düşünölen istenmeyen reaksiyonların sıklığı glimepirid/metformin ile kombine plasebo ile tedavi edilen hastalarda oluşın istenmeyen reaksiyon sıklığı ile karşılaştırıldığında oranlar sırasıyla % 18.1 ve % 7.1 olarak bulunmuştur.

⁴İnsölin tedavisine (metformin ile birlikte veya metformin olmaksızın) ilave tedavi olarak günde bir kez sitagliptin 100 mg'yi inceleyen bu 24 haftalık çalışmada, sitagliptin/insölin (metformin ile birlikte veya metformin olmaksızın) ile tedavi edilen hastalarda bildirilen, ilaca bağlı olduğu kabul edilen istenmeyen reaksiyonların insidansı plasebo/insölin (metformin ile birlikte veya metformin olmaksızın) tedavisine kıyasla sırasıyla %15.5 ve %8.5'di. Bu çalışmada sitagliptin/insölin tedavisi alan hastaların %0.9'u ve plasebo/insölin tedavisi alan hastaların %0.0'ı tedaviyi ilaca bağlı kabul edilen istenmeyen reaksiyonlar nedeniyle bırakmıştır.

Ayrıca, tek başına günde 100 mg sitagliptini plaseboya göre inceleyen 24 haftaya kadar devam eden monoterapi çalışmalarında, sitagliptin ile tedavi edilen hastalarda plasebo alan hastalara göre daha yüksek sıklıkta (> %0.2 ve fark > 1 hasta) bildirilen, ilaca bağlı olduğu kabul edilen istenmeyen reaksiyonlar baş ağrısı, hipoglisemi, konstipasyon ve baş dönmesidir.

Yukarıda belirtilen ilaca bağlı istenmeyen 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 istenmeyen olaylar üst solunum yolu enfeksiyonu ve nazofarenjitir. 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) istenmeyen olaylar osteoartrit ve ekstremitte ağrısıdır.

Günde iki kez uygulanan sitagliptin ve metformin ile başlangıç kombinasyon tedavisini inceleyen 24 haftalık bir çalışmada (sitagliptin/metformin 50 mg/500 mg veya 50 mg/1000 mg), sitagliptin ve metformin kombinasyonu ile tedavi edilen hastalarda ilaca bağlı olduğu kabul edilen istenmeyen reaksiyonların genel insidansı plaseboya kıyasla sırasıyla %14.0 ve

%9.7'ydı. Sitagliptin ve metformin kombinasyonu ile tedavi edilen hastalarda ilaca bağlı olduğu kabul edilen istenmeyen reaksiyonların genel insidansı tek başına metforminin insidansı ile benzer (her biri %14.0) ve tek başına sitagliptinin insidansından (%6.7) daha yüksekti. Tek başına sitagliptine göre farklar ağırlıklı olarak gastrointestinal istenmeyen reaksiyonlardan kaynaklanmıştır.

Klinik çalışmalarda nötrofillerde artışa bağlı olarak beyaz hücre sayısında (WBC) küçük bir artış görülmüştür (plaseboya göre yaklaşık 200 hücre/mikrol fark; başlangıçtaki ortalama WBC yaklaşık 6600 hücre/mikrol). Bu bulgu tüm çalışmalarda olmasa da çoğunda gözlenmiştir. Laboratuvar parametrelerindeki bu değişiklik klinik yönden önemli kabul edilmemektedir.

JANUVIA tedavisiyle yaşamsal bulgularda veya EKG'de (QTc aralığı dahil) klinik yönden anlamlı değişiklikler gözlenmemiştir.

Pazarlama sonrası deneyim:

Pazarlama sonrası deneyimde aşağıdaki ilave yan etkiler bildirilmiştir (sıklıkları bilinmemektedir): Anaflaksiyi içeren aşırı duyarlılık reaksiyonları, anjiyoödem, döküntü, ürtiker, kutanöz vaskülit ve Stevens-Johnson sendromu dahil ekfoliyatif deri reaksiyonları, akut pankreatit, ölümcül ya da ölümcül olmayan hemorajik ve nekrotizan pankreatit dahil (bkz. bölüm 4.4). Akut renal bozukluk (bazen diyaliz gerektiren) dahil renal fonksiyonlarda bozulma, kusma.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Sağlıklı bireylerde yapılan kontrollü klinik çalışmalarda, 800 mg'a kadar alınan sitagliptinin tek başına kullanımı 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 güne varan sürelerle günde 600 mg'ye kadar ve 28 güne varan sürelerle günde 400 mg dozlarıyla uygulanan sitagliptin ile doza bağlı klinik istenmeyen reaksiyonlar gözlenmemiştir.

Aşırı doz alımında, bilinen genel yöntemlerle destekleyici tedaviler yapılmalıdır, örneğin: gastrointestinal kanaldan emilmemiş olan materyalin uzaklaştırılması, klinik olarak içinde elektrokardiyogram (EKG)'yi de içeren takipler yapılmalı ve eğer gerekirse hastanede destek tedavisi uygulanmalıdır.

Sitagliptin az miktarda 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.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: DPP-4 İnhibitörü

ATC kodu: A10BH01.

Etki mekanizması

Sitagliptin, dipeptil peptidaz 4 (DPP-4) inhibitörü olarak adlandırılan oral antihiperglisemik ilaç sınıfının bir üyesidir. Bu ilaçla birlikte glisemik kontrolde gözlenen gelişme, aktif inkretin hormonlarının seviyelerinin artması aracılığıyla olabilmektedir.

Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) ve glukoz bağımlı insülinotropik polipeptid (GIP) gibi inkretin hormonlar, gün boyunca barsak tarafından salgılanır ve yemek yenmesine yanıt olarak düzeyleri yükselir. Inkretinler glukoz homeostazının fizyolojik olarak düzenlenmesinden sorumlu endojen sistemin bir parçasıdır. Kan glukoz konsantrasyonları normal veya yüksek olduğunda, GLP-1 ve GIP insülin sentezini artırır ve siklik AMP dahil hücre içi sinyalleme yolları aracılığıyla pankreastaki beta hücrelerinden insülin salıverilmesi artar. Tip II diyabetli hayvan modellerinde, GLP-1 veya DPP-4 inhibitörleri ile tedavinin glukoz beta hücre cevabını geliştirdiği ve insülin biyosentezini ve salıverilmesini uyardığı kanıtlanmıştır. İnsülin seviyeleri daha yüksek olduğunda, dokuya glukoz alımı artar. Ek olarak, GLP-1 pankreas alfa hücrelerinden glukagon salgısını azaltır. Glukagon konsantrasyonlarının azalması ve insülin seviyelerinin yükselmesi ile karaciğerdeki glukoz üretimi azalır ve bunun sonucunda kandaki glukoz seviyeleri düşer. GLP-1 ve GIP'in etkileri glukoz bağımlıdır. Kandaki glukoz konsantrasyonları düşük olduğunda insülin salıverilmesinin uyarılması ve GLP-1 ile glukagon salgısının baskılanması gözlenmez.

Glukoz seviyesi normal konsantrasyonların üstüne çıktığında hem GLP-1 hem de GIP, insülin salıverilmesinin uyarımını artırır. GLP-1 ayrıca, hipoglisemiye normal glukagon cevabı oluşumuna zarar vermez. GLP-1 ve GIP'in etkisi DPP-4 enzimi ile sınırlıdır. DPP-4 enzimi, inkretin hormonları hızlı bir şekilde hidrolize ederek inaktif maddeler üretir. Sitagliptin, DPP-4'ün inkretin hormonları hidrolize etmesini önler, böylece GLP-1 ve GIP'in aktif formlarının plazma konsantrasyonları artar. Artan aktif inkretin seviyeleri ile, sitagliptin insülin salıverilmesini artırır ve glukoz bağımlı olarak glukagon seviyelerini düşürür. Hiperglisemisi olan tip II diyabet hastalarında, insülindeki bu değişiklikler ve glukagon seviyeleri hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) azalmasına ve açlık ve yemek sonrası glukoz konsantrasyonlarının düşmesine sebep olur. Sitagliptinin glukoz bağımlı mekanizması, sülfonilüre mekanizmasından farklıdır. Sitagliptin, glukoz seviyeleri düşük olsa bile insülin salgılanmasını artırır ve bu da normal bireylerde ve tip II diyabet hastalarında hipoglisemiye sebep olabilir. Sitagliptin DPP-4 enziminin yüksek seçiciliği olan ve güçlü bir inhibitördür. Yakın ilişkili enzimler olan DPP-8 veya DPP-9'u terapötik konsantrasyonlarda inhibe etmez.

Sağlıklı gönüllülerde yürütülen iki günlük bir çalışmada, tek başına sitagliptin aktif GLP-1 konsantrasyonlarını yükseltmiş, buna karşılık tek başına metformin aktif ve toplam GLP-1 konsantrasyonlarını benzer derecelerde yükseltmiştir. Sitagliptin ile metforminin eş zamanlı uygulanması aktif GLP-1 konsantrasyonları üzerinde aditif bir etki göstermiştir. Sitagliptin aktif GIP konsantrasyonlarını yükseltirken, metformin yükseltmemiştir.

Genel olarak sitagliptin monoterapi şeklinde veya kombinasyon tedavisinde kullanıldığında glisemik kontrolü iyileştirmiştir (bkz. Tablo 2).

Sitagliptin ile monoterapinin etkinlik ve güvenliliğini değerlendirmek için iki çalışma yürütülmüştür. Monoterapi olarak günde bir defa 100 mg sitagliptin ile tedavi bir tanesi 18 ve bir tanesi de 24 haftalık iki çalışmada plasebo ile karşılaştırıldığında, HbA_{1c}, açlık plazma glukozu ve yemekten 2 saat sonrası tokluk glukozunda önemli gelişmeler sağlanmıştır. HOMA- β (homeostasis model değerlendirmesi - β), proinsüline insülin oranı, sık aralıklarla örnek alınan öğün toleransı testine beta hücre yanıtı ölçümü dahil olmak üzere beta hücresi fonksiyonunun yerine geçen marker'larda gelişme gözlenmiştir. Hipoglisemi insidansı, sitagliptin ile tedavi edilen hastalar ile plasebo grubunda benzer olarak gözlenmiştir. Her iki çalışmada da sitagliptin tedavisi ile vücut ağırlığında başlangıca göre artış görülmemiştir ve plasebo verilen hastalarda küçük bir azalma oluşmuştur.

Tip II diyabetli ve kronik böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi < 50 ml/dak) olan hastalardaki çalışmada, sitagliptinin azaltılmış dozlarının tolerabilitesi ve güvenliliği araştırılmış ve genellikle plasebo grubuna benzer bulunmuştur. Ek olarak, sitagliptinle tedavideki açlık kan

glukoza ve HbA_{1c}'deki düşüşler plasebo grubu ile karşılaştırıldığında, normal böbrek fonksiyonu olan hastalarla yapılan diğer monoterapi çalışmalarında gözlemlendiği gibi genellikle benzer (bkz. bölüm 5.2) bulunmuştur. Sitagliptinin bu gibi hastalarda güvenli kullanımının onaylanabilmesi için çalışmada ki orta dereceli ve ağır böbrek yetmezliği olan hastaların sayısı yeterli değildir.

Günde tek doz sitagliptin 100 mg'ın birinde metforminle diğerinde pioglitazon ile kombine kullanıldığı 24 haftalık iki sitagliptin ek-tedavi çalışmasında plasebo ile karşılaştırıldığında glisemik parametreler açısından önemli gelişmeler sağlandığı saptanmıştır. Vücut ağırlığındaki başlangıca göre değişiklik sitagliptinle tedavi edilen hastalarda plasebo ile tedavi edilenlere benzer bulunmuştur. Bu çalışmalarda sitagliptin veya plasebo ile tedavi edilen hastalarda hipoglisemi sıklığı benzer oranlarda bildirilmiştir.

Tek başına glimepirid veya glimepirid ile metformin kombinasyonuna eklenen sitagliptinin (100 mg günde tek doz) etkisi ve güvenliliğini değerlendirmek için 24 haftalık plasebo kontrollü çalışma planlanmıştır. Sitagliptinin tek başına glimepirid veya glimepirid ve metformin kombinasyonuna eklenmesi glisemik parametrelerde önemli gelişmeler sağlamıştır. Sitagliptin ile tedavi edilen hastalar plasebo verilenlerle karşılaştırıldığında vücut ağırlığında az miktarda artış olmuştur.

Başlangıç tedavisinin 24 haftalık plasebo kontrollü faktoriyel çalışmasında, metformin (500 mg veya 1000 mg günde iki defa) ile kombine günde iki defa kullanılan 50 mg sitagliptinin monoterapi ile glisemik parametreler açısından karşılaştırıldığında önemli gelişmeler sağladığı saptanmıştır. Sitagliptin ve metformin kombinasyonundaki vücut ağırlığındaki azalma metformin tek başına veya plasebo kullanıldığı zaman elde edilen değere benzer bulunmuştur. Tek başına sitagliptin alan hastalarda başlangıca göre değişiklik saptanmamıştır. Hipoglisemi insidansı tedavi grubuna karşı benzer bulunmuştur.

Rosiglitazon ve metformin kombinasyonuna eklenen sitagliptinin (günde bir kez 100 mg) etkinliğini ve güvenilirliğini değerlendirmek amacıyla 54 haftalık, plasebo-kontrollü bir çalışma tasarlanmıştır. Sitagliptinin rosiglitazon ve metformine eklenmesi primer zaman noktası olan 18. haftada glisemik parametrelerde anlamlı iyileşmeler sağlamış ve bu iyileşmeler çalışmanın sonuna kadar devam etmiştir. Vücut ağırlığında başlangıca göre değişim sitagliptin ile tedavi edilen hastalarda plasebo ile benzerdir (1.9 kg'a karşı 1.3 kg).

Metformin ile birlikte veya metformin olmaksızın (en az 1500 mg) insülin tedavisine (en az 10 hafta stabil dozda) eklenen sitagliptinin (günde bir kez 100 mg) etkinliğini ve güvenilirliğini değerlendirmek amacıyla 24 haftalık, plasebo-kontrollü bir çalışma tasarlanmıştır. Premiks insülin alan hastalarda ortalama günlük doz 70.9 U/gündür. Premiks olmayan insülin (orta/uzun etkili) alan hastalarda, ortalama günlük doz 44.3 U/gündü. Sitagliptinin insüline eklenmesi glisemik parametrelerde anlamlı iyileşmeler sağlamıştır. İki gruptan herhangi birinde vücut ağırlığında başlangıca göre anlamlı değişiklikler olmamıştır.

Başlangıç tedavisini inceleyen 24 haftalık plasebo-kontrollü, faktöryel bir çalışmada, günde iki kez 50 mg sitagliptin ile metformin kombinasyonu (günde iki kez 500 mg veya 1000 mg) monoterapiye kıyasla glisemik parametrelerde anlamlı iyileşmeler sağlamıştır. Sitagliptin ve metformin kombinasyonu ile vücut ağırlığında azalma, tek başına metformin veya plaseboyla gözlenen azalmayla benzerdi; tek başına sitagliptin alan hastalarda başlangıca göre hiçbir değişim olmamıştır. Hipoglisemi insidansı tedavi gruplarında benzerdir.

Tablo 2. Kombine tedavi çalışmalarında ve plasebo kontrollü monoterapide HbA_{1c} sonuçları

Çalışma	Ortalama başlangıç HbA _{1c} (%)	Hafta 24'de başlangıç HbA _{1c} (%)den ortalama değişiklik [†]	Hafta 24'de plasebo düzeltmeli ortalama HbA _{1c} değişikliği [†] (% 95 CI)
Monoterapi çalışmaları			
Günde tek doz sitagliptin 100 mg [§] (N=193)	8.0	-0.5	-0.6 [‡] (-0.8, -0.4)
Günde tek doz sitagliptin 100 mg (N=229) ¹	8.0	-0.6	-0.8 [‡] (-1.0, -0.6)
Kombine tedavi çalışmaları			
Günde tek doz sitagliptin 100 mg devam eden metformin tedavisine eklenen (N=453) ¹	8.0	-0.7	-0.7 [‡] (-0.8, -0.5)
Günde tek doz sitagliptin 100 mg devam eden glimeperid tedavisine eklenen (N=102) ¹	8.4	-0.3	-0.6 [‡] (-0.8, -0.3)
Günde tek doz sitagliptin 100 mg devam eden glimeperid + metformin tedavisine eklenen (N=115) ¹	8.3	-0.6	-0.9 [‡] (-1.1, -0.7)
Başlangıç tedavisi (günde iki defa) : Sitagliptin 50 mg + metformin 500 mg (N=183) ¹	8.8	-1.4	-1.6 [‡] (-1.8, -1.3)
Başlangıç tedavisi (günde iki defa) : Sitagliptin 50 mg + metformin 1000 mg (N=178) ¹	8.8	-1.9	-2.1 [‡] (-2.3, -1.8)
Günde tek sitagliptin 100 mg devam eden doz insülin tedavisine eklenen (+/- metformin) tedavisi ¹	8.7	-0.6 [†]	-0.6 ^{‡¶} (-0.7, -0.4)

* Tüm tedavi edilen hastalar (tedavisi planlanan hastaların analizi, tedavi amaçlı analiz)

[†] En küçük kareler başlangıç değeri ve antihiperглиsemik tedavi durumundan öncesi için ayarlanmış ortalamalar demektir. İstatistiksel ortalama, önceki antihiperглиsemik tedavi durumu ve başlangıç değerine göre ayarlanır.

¹ HbA_{1c} (%) 24. haftada

[‡] p<0.001 plasebo ile veya plasebo + kombinasyon tedavisi karşılaştırılan

[§] 18. Hafta'da (%) HbA_{1c}

[¶] En küçük kareler metformin kullanımı için Vizit 1 (yes/no), insülin kullanımı Vizit 1 (pre-miks karşı pre-miks olmayan ara ya da uzun süreli etkili) ve başlangıç değerine göre düzeltilmiştir. Sıralı tedaviyle (metformin ve insülin kullanımı) etkileşimler anlamlı değildir (p>0.10).

Antihiperглиsemik tedavi almayan (en az 4 aydır tedavi almayan) ve diyet/egzersiz ile glisemik kontrolü yetersiz olan hastalarda günde bir kez 100 mg sitagliptinin (N=528) etkinliğini ve güvenilirliğini metformin (N=522) ile karşılaştırmak amacıyla 24 haftalık aktif (metformin) kontrollü bir çalışma tasarlanmıştır. Ortalama metformin dozu günde yaklaşık 1900 mg'dı. Başlangıç değerlerine (%7.2) göre HbA_{1c}'de azalma sitagliptin için -%0.38 ve metformin için -%0.55'di. Sitagliptin ile tedavi edilen hastalarda ilaca bağlı olduğu kabul edilen gastrointestinal istenmeyen reaksiyonların genel insidansı %2.7 iken, metformin ile tedavi edilen hastalarda %12.6'ydı. Tedavi grupları arasında hipoglisemi insidansı anlamlı olarak farklı değildi (sitagliptin, %1.3; metformin, %1.9). Her iki grupta vücut ağırlığı başlangıca göre azalmıştır (sitagliptin, -0.6 kg; metformin -1.9 kg). Metformin monoterapisiyle glisemik kontrolü yetersiz olan hastalarda tedaviye günde bir kez 100 mg JANUVIA veya glipizid (bir sülfonilüre ajan) eklenmesinin etkinliğini ve güvenilirliğini karşılaştıran bir çalışmada sitagliptin HbA_{1c}'yi azaltma bakımından glipizid ile benzerdi. Karşılaştırma grubunda kullanılan ortalama glipizid dozu günde 10 mg'dı ve hastaların

yaklaşık %40'ı çalışma döneminde günde ≥ 5 mg glipizid dozuna ihtiyaç duydu. Ancak sitagliptin grubunda etkinlik yokluğu nedeniyle tedaviyi bırakan hastaların sayısı glipizid grubuna göre daha yüksekti. Sitagliptin ile tedavi edilen hastaların vücut ağırlığında başlangıca göre anlamlı bir ortalama azalma gözlenirken, glipizid uygulanan hastalarda anlamlı kilo artışı gözlenmiştir (-1.5 kg'a karşı +1.1 kg). Bu çalışmada proinsülin/ insülin oranı (insülin sentezi ve salınımının etkinliğini gösteren bir marker) sitagliptin ile iyileşmiş, glipizid ile kötüleşmiştir. Sitagliptin grubunda hipoglisemi insidansı (%4.9) glipizid grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü (%32.0).

Yapılan bir çalışmada sitagliptinin etkililiği ve güvenliliği, metformini monoterapi olarak alan ve yeterli glisemik kontrolü olmayan hastalarda tedaviye glipizid (sülfolilüre ajanı) veya günde tek doz 100 mg sitagliptinin eklenmesiyle karşılaştırılmıştır. Sitagliptinin HbA_{1c}'yi düşürme oranı glipizidinin düşürme oranı ile benzer bulunmuştur. Karşılaştırma grubunda ortalama kullanılan glipizid dozu günlük 10 mg olup hastaların yaklaşık % 40'ı çalışma boyunca glipizid dozu olarak günde ≤ 5 mg almıştır. Ancak sitagliptin grubunda etkinliğin az olması nedeni ile, glipizid grubuna göre daha çok sayıda hasta çalışmayı bırakmıştır. Sitagliptin ile tedavi edilen hastalar glipizid (-1.5'a karşı + 1.1 kg) alan hastalardaki önemli kilo artışı ile karşılaştırıldığında, sitagliptinle tedavi edilen hastalarda başlangıç vücut ağırlığında önemli derecede düşme görülmüştür. Bu çalışmada proinsülinin insüline oranı, insülin sentezi ve salımı için bir etkinlik işaretidir. Bu oran sitagliptin ile gelişir ve glipizid tedavisi ile bozulur. Sitagliptin grubunda (% 4.9) hipoglisemi insidansı, glipizid grubuna (% 32.0) göre daha düşük bulunmuştur.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Sitagliptinin farmakokinetik özellikleri, sağlıklı bireylerde ve tip II diyabet hastalarında benzerdir.

Emilim:

Sağlıklı bireylere 100 mg oral uygulama sonrasında, sitagliptinin hızlıca emildiği ve doz uygulamasından sonraki bir ile dört saatlik süre içinde plazma doruk seviyelerine (medyan T_{maks}) ulaştığı, ortalama plazma EAA değeri 8.52 $\mu\text{M}\cdot\text{saat}$, C_{maks} 950 nM olduğu gözlenmektedir. 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_{24sa} için saptanmamıştır (C_{maks} doz ile orantılı biçimden daha fazla artmıştır ve C_{24sa} doz ile orantılı biçimden daha az artmıştır).

Dağılım:

Sağlıklı kişilerde intravenöz tek doz 100 mg olarak verilmesini izleyen kararlı durumda ortalama dağılım hacmi 198 litredir. Plazma proteinlerine geçici olarak bağlanan fraksiyonları düşüktür (%38).

Biyotransformasyon:

Sitagliptin esas olarak idrardan değişmeden atılır. Metabolizma ise minör bir yoldur.

Sitagliptinin yaklaşık %79'u idrarla değişmeden atılır.

[¹⁴C] ile işaretli sitagliptinin oral yoldan verilmesini takiben radyoaktivitenin yaklaşık %16'sı metabolit olarak atılmıştır. Altı metabolit eser miktarda saptanmıştır ve sitagliptinin plazma DDP-4 inhibitör etkisine bir katkıda bulunmadığı düşünülmektedir. *In vitro* çalışmalar

sitagliptinin sınırlı metabolizması için esas enzim sorumluluğunun CYP2C8'in katkısıyla CYP3A4'de olduğunu göstermektedir.

In vitro veri sitagliptinin CYP izoenzimleri olan CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 veya 2B6'nin inhibitörü olmadığını ve CYP3A4'ün ve CYP1A2'nin indükleyicisi olmadığını göstermiştir.

Eliminasyon:

Sağlıklı kişilere [¹⁴C] ile işaretli sitagliptinin oral yolla verilmesinden sonra, radyoaktivitenin yaklaşık %100'ünün bir haftalık kullanım sırasında feçes (%13) veya idrarla (%87) eliminasyonu görülmüştür. 100 mg dozun oral yoldan alınmasını takiben oluşan 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 olur. Sitagliptin, renal eliminasyonda rol oynayabilecek insan organik anyon taşıyıcısı-3 (hOAT-3) substratıdır. Sitagliptinin transportundaki hOAT-3'ün klinik olarak ilişkilendirilebilirliği 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 taşıyıcıları için substrat değildir. *In vitro* olarak sitagliptinin ilgili terapötik plazma konsantrasyonlarında OAT3 (IC₅₀=160 µM) veya p-glikoproteini (250 µM'e kadar) transport aracılığıyla inhibe etmemektedir. Sitagliptin klinik çalışmasında sitagliptinin p-glikoproteinin hafif inhibitörü olabileceğini gösteren plazma digoksin konsantrasyonları üzerine küçük etkileri bulunmaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

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 derece 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.

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:

Çocuk hastalarda sitagliptin ile çalışma yapılmamıştır.

Diğer hasta özellikleri:

Vücut kütle indeksini (VKI), ırk ve cinsiyeti temel alan bir doz ayarlaması gerekmemektedir. Bu hasta özelliklerinin Faz I ve Faz II çalışma verilerinin popülasyon farmakokinetik analizlerine ve Faz I farmakokinetik verilerin kompozit analizine bağlı olarak sitagliptinin farmakokinetiğine klinik olarak anlamlı bir etkisi saptanmamıştır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

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 karsinogenik 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 güvenlilik aralığı (hiç etki saptanmayan bu düzeyde 19 kat) nedeniyle, bu neoplastik değişikliklerin insanlar için önemli olduğu düşünülmektedir.

Çiftleşmeden önce ve çiftleşme süresince sitagliptin verilen erkek ve dişi sıçanlarda fertilitéyle ilgili hiçbir istenmeyen etki gözlenmemiştir. Sıçanlarda gerçekleştirilen bir doğum öncesi/sonrası gelişim çalışmasında istenmeyen 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 hafif 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).

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz (E 460)
Susuz dibazik kalsiyum fosfat (E 341)
Kroskarmelloz sodyum (E 468)
Magnezyum stearat (E 470b)
Sodyum stearil fumarat

Film kaplama

Polivinil alkol
Polietilen glikol (makrogol 3350)
Talk (E553b)
Titanyum dioksit (E 121)
Kırmızı demiroksit (E 172)
Sarı demiroksit (E 172)

6.2. Geçimsizlikler

Bildirilmemiştir.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda 28 film kaplı tablet içeren PVDC blister ambalajlarda.

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

Merck Sharp Dohme İlaçları Ltd. Şti.
Büyükdere Cad. Astoria Kuleleri
No:127 B Blok Kat:8
Esentepe 34394 İSTANBUL
Telefon : (212) 336 10 00
Faks : (212) 215 27 33

8. RUHSAT NUMARASI

124/6

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 31.01.2008

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ