

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

JANUVIA® 50 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Sitagliptin 50 mg (64.25 mg sitagliptin fosfat monohidrat olarak)

Yardımcı maddeler:

Kroskarmelloz sodyum 4,00 mg

Sodyum stearil fumarat 6,00 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Yuvarlak, açık bej renkli, bir yüzü "112" baskılı film kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

JANUVIA Tip II diyabet hastalarında;

Metformin ile Kombinasyon

Diyet ve egzersizle birlikte metforminin tek başına yeterli glisemik kontrolü sağlayamadığı durumda metforminle kombine kullanılarak glisemik kontrolü geliştirmek için endikedir.

Sülfonilüre ile Kombinasyon

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 için endikedir.

PPAR γ agonisti ile Kombinasyon

Diyet ve egzersizle birlikte PPAR γ agonistinin (tiazolidindionlar) tek başına yeterli glisemik kontrolü sağlayamadığı durumlarda PPAR γ agonistiyle (tiazolidindionlar) kombine kullanılarak glisemik kontrolü iyileştirmek için endikedir.

Metformin ve Sülfonilüre ile Kombinasyon

Diyet ve egzersizle birlikte ikili sülfonilüre + metformin tedavisinin yeterli glisemik kontrolü sağlayamadığı durumlarda JANUVIA sülfonilüre ve metformin ile kombine kullanılarak glisemik kontrolü geliştirmek için endikedir.

Metformin ve PPAR γ agonisti ile Kombinasyon

Diyet ve egzersizle birlikte ikili metformin + PPAR γ agonisti (tiazolidindionlar) tedavisinin yeterli glisemik kontrolü sağlayamadığı durumlarda JANUVIA metformin ve PPAR γ agonisti ile kombine kullanılarak glisemik kontrolü geliştirmek için endikedir.

İnsülin ile Kombinasyon

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/Uygulama sıklığı ve süresi

Metformin, sülfonilüre, insülin (metformin ile birlikte veya metformin olmaksızın), PPAR γ agonisti (tiazolidindionlar), metformin + sülfonilüre veya metformin + PPAR γ agonisti ile kombine tedavi olarak kullanıldığında JANUVIA için önerilen doz günde bir kez 100 mg'dır. Metformin dozu korunmalı ve sitagliptin eş zamanlı olarak verilmelidir.

JANUVIA 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 JANUVIA'nın bir dozu atlanırsa, hasta hatırlar hatırlamaz ilacı almalıdır. Aynı gün içinde çift doz alınmamalıdır.

Uygulama şekli

JANUVIA yiyeceklerle birlikte veya açken alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği

JANUVIA'nın başka bir antidiyabetik ürünle kombine kullanımı düşünülürken, diğer ürünün böbrek bozukluğu olan hastalarda kullanım koşullarının gözden geçirilmesi gerekir.

Hafif böbrek bozukluğu olan hastalarda (kreatinin klerensi [KrKl] \geq 50 ml/dak), JANUVIA dozunda ayarlama yapılması gerekmez.

Orta derecede böbrek bozukluğu olan hastalarda (KrKl \geq 30 ila $<$ 50 mL/dak), JANUVIA dozu günde bir kez 50 mg'dır.

Ciddi böbrek bozukluğu olan (KrKl $<$ 30 mL/dak) veya hemodiyaliz ya da periton diyalizi gereken son evre böbrek hastalığı (SEBH) olan hastalarda JANUVIA dozu günde bir kez 25 mg'dır. JANUVIA diyalize girilen zamandan bağımsız olarak uygulanabilir.

Böbrek fonksiyonuna bağlı doz ayarlaması gerektiğinden, böbrek fonksiyonunun JANUVIA'ya başlamadan önce ve başladıktan sonra periyodik olarak değerlendirilmesi tavsiye edilir.

Karaciğer yetmezliği

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

Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarla yapılmış klinik çalışma bulunmamaktadır.

Geriatrik popülasyon

Yaşa bağlı doz ayarlamasına gerek yoktur. 75 yaş ve üstü hastalarda sınırlı güvenilirlik verisi bulunmaktadır ve bu hastalarda dikkatli olunmalıdır

Pediyatrik popülasyon

18 yaşından küçük çocuklarda JANUVIA'nın etkililik ve güvenliliğine dair yeterli bilgi bulunmadığından bu yaş grubunda kullanım önerilmez.

4.3. Kontrendikasyonlar

JANUVIA 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

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

Pankreatit

JANUVIA kullanan hastalarda pazarlama sonrası dönemde ölümcül ve ölüme yol açmayan hemorajik veya nekrotizan formları da içeren akut pankreatit advers reaksiyonları spontan olarak bildirilmiştir. Bu raporlar büyüklüğü bilinmeyen bir popülasyondan gönüllü olarak alındığından, bu olayların sıklığını güvenilir şekilde hesaplamak veya ilaca maruz kalımla nedensel ilişkiyi ortaya koymak genellikle mümkün olmamaktadır. Hastalar akut pankreatitin karakteristik semptomları açısından bilgilendirilmelidir: persistan şiddetli abdominal ağrı. JANUVIA tedavisine son verildikten sonra pankreatitte düzelme gözlemlenmiştir (ek tedaviyle ya da ek tedavisiz). Pankreatit şüphesi varsa, JANUVIA ya da diğer potansiyel şüpheli tedaviler bırakılmalıdır.

Diğer anti-hiperglisemik ajanlarla kombine kullanıldığında hipoglisemi

JANUVIA'nın monoterapi şeklinde ve hipoglisemiye yol açmadığı bilinen ajanlarla (metformin veya bir PPAR γ agonisti (tizolidindionlar)) kombine tedavinin bir parçası olarak verildiği klinik çalışmalarda, sitagliptin ile bildirilen hipoglisemi oranları plasebo alan hastalardaki oranlarla benzerdi. Diğer antihiperglisemik ajanlarda olduğu gibi, sitagliptin sülfonilüre veya insülin gibi hipoglisemiye yol açtığı bilinen ilaçlarla birlikte kullanıldığında sülfonilüreye veya insüline bağlı hipoglisemi insidansı plaseboya göre daha yüksek bulunmuştur. Dolayısıyla, sülfonilüreye veya insüline bağlı hipoglisemi riskini azaltmak için sülfonilürenin veya insülinin daha düşük bir dozunun kullanımı düşünülebilir.

Böbrek yetmezliği

JANUVIA böbrekler yoluyla atılır. Böbrek fonksiyonu normal olan hastalardakiyle benzer plazma JANUVIA konsantrasyonlarına ulaşmak için, orta derecede ve şiddetli böbrek bozukluğu olan hastalarda ve hemodiyaliz veya periton diyalizi gereken SEBH'li hastalarda daha düşük dozlar tavsiye edilir (bkz. bölüm 4.2 ve 5.2).

JANUVIA'nın başka bir antidiyabetik ürünle kombine kullanımı düşünülürken, diğer ürünün böbrek bozukluğu olan hastalarda kullanım koşullarının gözden geçirilmesi gerekir.

Hipersensitivite reaksiyonları

JANUVIA ile tedavi edilen hastalarda pazarlama sonrası ciddi hipersensitivite reaksiyonları bildirilmiştir. Bu reaksiyonlar anafilaksi, anjiyoödem ve Stevens-Johnson sendromu dahil ekfoliyatif deri reaksiyonlarıdır. Bu raporlar büyüklüğü bilinmeyen bir popülasyondan gönüllü olarak alındığından, bu olayların sıklığını güvenilir şekilde hesaplamak veya ilaca maruz kalımla nedensel ilişkiyi ortaya koymak genellikle mümkün olmamaktadır. Reaksiyonların başlangıcı JANUVIA ile tedaviye başlanmasından sonraki ilk 3 ayda, bazıları ilk dozdan sonra görülmüştür. Eğer bir hipersensitivite reaksiyonundan şüpheleniliyorsa JANUVIA kullanımına devam edilmemeli, reaksiyonların diğer potansiyel nedenleri değerlendirilmeli ve gerekiyorsa alternatif bir diyabet tedavisine başlanmalıdır (bkz. bölüm 4.8).

Yardımcı maddeler

Bu tıbbi ürün her tabletinde 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum (4,00 mg kroskarmelloz sodyum ve 6,00 mg sodyum stearil fumarat) ihtiva eder; yani esasında “sodyum içermez”. Sodyuma bağlı herhangi bir uyarı gerekmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

İlaç etkileşim çalışmalarında sitagliptinin; metformin, rosiglitazon, gliburid, simvastatin, varfarin ve oral kontraseptiflerin farmakokinetik özelliklerine klinik olarak anlamlı bir etkisi olmadığı saptanmıştır. Bu verilere göre sitagliptin CYP izozimleri CYP3A4, CYP2C8 ve CYP2C9'u inhibe etmemektedir. İn vitro verilere göre sitagliptinin CYP2D6, CYP1A2, CYP2C19 veya CYP2B6'yı inhibe etmesi veya CYP3A4'ü indüklemesi de beklenmemektedir.

Günde iki defa birlikte verilen sitagliptin ve metforminin çoklu dozları, Tip II diyabetli hastalarda sitagliptinin farmakokinetiklerini anlamlı şekilde değiştirmemiştir.

Tip II diyabetli hastalarda popülasyon farmakokinetiği analizleri yapılmıştır. Eş zamanlı kullanılan ilaçlar sitagliptinin farmakokinetik özelliklerini klinik yönden anlamlı şekilde etkilememiştir. İncelenen ilaçlar, Tip II diyabetli hastalara yaygın şekilde uygulanan ilaçlardı: kolesterol düşürücü ajanlar (örn., statinler, fibratlar, ezetimib), anti-trombotik ilaçlar (örn., klopidogrel), antihipertansifler (örn., ACE inhibitörleri, angiotensin reseptör blokerleri, beta-blokerler, kalsiyum kanal blokerleri, hidroklorotiyazid), analjezikler ve non-steroid anti-enflamatuvar ajanlar (örn., naproksen, diklofenak, selekoksib), antidepresanlar (örn., bupropion, fluoksetin, sertralin), antihistaminikler (örn., setirizin), proton pompa inhibitörleri (örn., omeprazol, lansoprazol) ve erektil disfonksiyon ilaçları (örn., sildenafil).

Sitagliptin ile beraber kullanıldığında, digoksinin eğri altında kalan alanında (EAA) %11 ve ortalama doruk ilaç konsantrasyonunda (C_{maks}) %18'lik hafif bir artış saptanmıştır. Bu artışlar klinik yönden anlamlı kabul edilmemektedir. Digoksin alan hastalar uygun şekilde takip edilmelidir. Digoksin veya JANUVIA dozunda ayarlama yapılması tavsiye edilmemektedir.

P-glikoproteinin güçlü bir prob inhibitörü olan siklosporinin oral 600 mg tek dozunun ve yine oral yoldan tek doz 100 mg sitagliptinin birlikte alınmasıyla sitagliptinin EAA ve C_{maks} değerleri sırasıyla yaklaşık %29 ve %68 oranında artmıştır. Sitagliptinin farmakokinetik özelliklerinde gözlenen değişikliklerin klinik yönden anlamlı olduğu düşünülmemektedir. Siklosporin veya diğer glikoprotein inhibitörleri (örn., ketokonazol) ile birlikte uygulandığında JANUVIA dozunda ayarlama yapılması tavsiye edilmemektedir.

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.

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 diğer oral antihipertansif ilaçlar gibi gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
JANUVIA tedavisi sırasında çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlara etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmaları önerilmektedir.

Gebelik dönemi

Hamilelerde yeterli sayıda ve kontrollü yapılmış çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle JANUVIA'nın hamilelerdeki güvenliliği bilinmemektedir. JANUVIA diğer oral antihiperglisemik ilaçlar gibi gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneği / Fertilite

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

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

JANUVIA'nın araç ve makine kullanma becerisi üzerinde bilinen bir etkisi yoktur. Ancak araç ve makine kullanımı sırasında baş dönmesi ve uyku hali görülebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Ayrıca, JANUVIA bir sülfonilüre ya da insülinle kombine olarak kullanıldığında, hastalar hipoglisemi riskine karşı uyarılmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Pankreatit ve aşırı duyarlılık reaksiyonlarını içeren ciddi advers reaksiyonlar bildirilmiştir. Sülfonilüre (%4.7-%13.8) ve insülin (%9.6) ile kombine kullanımda hipoglisemi bildirilmiştir. İki yıla kadar devam eden 11 büyük klinik çalışmada, 3200'den fazla hasta tek başına veya metformin, bir sülfonilüre (metformin ile birlikte veya hariç) veya, bir PPAR γ ajanı (metformin ile birlikte veya hariç) veya 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 tedavilerle %1.5'di.

İstenmeyen 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 ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10000$) ve bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Tablo 1.Plasebo-kontrollü klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası kullanımda belirlenen reaksiyonların sıklığı

| İstenmeyen etkiler | Tedavi rejimine göre istenmeyen reaksiyon sıklığı | | | | | | |
|-------------------------------------|---|---------------------------|--|---|---|---|--|
| | Sitagliptin Monoterapisi | Sitagliptin ile Metformin | Sitagliptin ile birlikte bir Sülfonilüre | Sitagliptin ile birlikte bir Sülfonilüre ve Metformin | Sitagliptin ile birlikte bir PPAR γ Ajan (pioglitazon) | Sitagliptin ile birlikte bir PPAR γ Ajan (rosiglitazon) ve Metformin | Sitagliptin ile Birlikte İnsülin (+/-) Metformin |
| Zaman noktası | 24 hafta | 24 hafta | 24 hafta | 24 hafta | 24 hafta | 18 hafta | 24 hafta |
| Enfeksiyon ve enfestasyonlar | | | | | | | |
| İnfluenza | | | | | | | Yaygın |

| | | | | | | | |
|---|--------------------------------|--------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|
| Üst solunum yolu enfeksiyonu | Yaygın [†] | | | | | Yaygın [§] | |
| Nazofarenjit | Yaygın [†] | | | | | | |
| Deride mantar enfeksiyonu | | | | | | Yaygın değil [§] | |
| Bağışıklık sistemi hastalıkları | | | | | | | |
| Anafilaktik yanıtları içeren aşırı duyarlılık reaksiyonları (bkz. bölüm 4.4) ^{‡,} | Sıklık bilinmiyor | | | | | | |
| Metabolizma ve beslenme hastalıkları | | | | | | | |
| Hipoglisemi | | | Yaygın | Çok yaygın | | | Yaygın |
| Sinir sistemi hastalıkları | | | | | | | |
| Baş ağrısı | Yaygın | | | | | Yaygın | Yaygın |
| Uyku hali | | Yaygın değil | | | | | |
| Baş dönmesi | Yaygın değil | | | | | | |
| Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar | | | | | | | |
| Öksürük | | | | | | Yaygın [§] | |
| İnterstisyel akciğer hastalığı | Sıklık bilinmiyor | | | | | | |
| Gastrointestinal hastalıklar | | | | | | | |
| Diyare | | Yaygın değil | | | | Yaygın | |
| Ağız kuruluğu | | | | | | | Yaygın değil |
| Bulantı | | Yaygın | | | | | |
| Karında gaz | | Yaygın | | | Yaygın | | |
| Kabızlık | Yaygın değil | Yaygın değil | | Yaygın | | | Yaygın değil |
| Üst abdominal ağrı | | Yaygın değil | | | | | |
| Kusma | Sıklık bilinmiyor [‡] | Yaygın | Sıklık bilinmiyor [‡] | Sıklık bilinmiyor [‡] | Sıklık bilinmiyor [‡] | Yaygın | Sıklık bilinmiyor [‡] |
| Akut pankreatit ^{‡,} | Sıklık bilinmiyor | | | | | | |
| Ölümcül ve ölüme yol açmayan hemorajik ve nekrotizan pankreatit ^{‡,} | Sıklık bilinmiyor | | | | | | |
| Deri ve deri altı doku hastalıkları | | | | | | | |
| Anjiyoödem ^{‡,} | Sıklık bilinmiyor | | | | | | |
| Döküntü ^{‡,} | Sıklık bilinmiyor | | | | | | |
| Ürtiker ^{‡,} | Sıklık bilinmiyor | | | | | | |
| Kütanöz vaskülit ^{‡,} | Sıklık bilinmiyor | | | | | | |
| Stevens-Johnson sendromunu içeren eksfoliyatif deri hastalıkları ^{‡,} | Sıklık bilinmiyor | | | | | | |
| Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları | | | | | | | |
| Osteoartrit | Yaygın [†] | | | | | | |
| Ekstremitte ağrısı | Yaygın [†] | | | | | | |
| Eklem ağrısı [‡] | Sıklık bilinmiyor | | | | | | |
| Kas ağrısı [‡] | Sıklık bilinmiyor | | | | | | |
| Böbrek ve idrar yolu hastalıkları | | | | | | | |
| Böbrek fonksiyon | Sıklık bilinmiyor | | | | | | |

| | | | | | | | |
|--|-------------------|--|--|--|--|--------|---------------------|
| bozukluğu [†] | | | | | | | |
| Akut böbrek yetmezliği [‡] | Sıklık bilinmiyor | | | | | | |
| Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar | | | | | | | |
| Periferik ödem | | | | | | Yaygın | Yaygın [§] |
| Araştırmalar | | | | | | | |
| Kan glukozunda azalma | Yaygın değil | | | | | Yaygın | |

[†] Nedensel ilişkiden bağımsız olarak insidansa dayalıdır.

[‡] Advers reaksiyonlar pazarlama sonrası takiple belirlenmiştir.

[§] 54. hafta zaman noktası.

^{||}Bkz. bölüm 4.4.

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

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Sağlıklı bireylerde yapılan kontrollü klinik çalışmalarda, 800 mg'a kadar tekli dozlar halinde alınan sitagliptin genellikle iyi tolere edilmiştir. 800 mg sitagliptin dozu kullanılarak yapılan bir çalışmada QTc' deki minimal artışlar klinik açıdan önemli görülmemiştir. Klinik çalışmalarda 800 mg'dan yüksek dozlarla elde edilen deneyim yoktur. 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 destekleyici yöntemleri uygulamak (örneğin: gastrointestinal kanaldan emilmemiş olan materyalin uzaklaştırılması), elektrokardiyogramı (EKG) da içeren klinik takiplerin yapılması ve gerekirse hastanede destek tedavisi uygulanması mantıklıdır.

Sitagliptin az miktarda diyaliz edilebilir. Klinik çalışmalarda, 3 ile 4 saatlik hemodiyaliz işlemi sırasında, 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: Oral antidiyabetik ilaçlar, Dipeptidil peptidaz 4 (DPP-4) İnhibitörleri

ATC kodu: A10BH01.

JANUVIA, 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 polipeptidi (GIP) içeren inkretin hormonlar, gün boyunca barsak tarafından salgılanır ve yemek yenmesine yanıt olarak düzeyleri yükselir. İncretinler 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 beta hücrelerinin glukoz cevabını iyileştirdiği 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 glukagon salgısının GLP-1 ile 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 aktivitesi DPP-4 enzimi ile sınırlanır. 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. Aktif inkretin seviyelerini yükselterek, sitagliptin insülin salıverilmesini artırır ve glukoz bağımlı olarak glukagon seviyelerini düşürür. Hiperglisemisi olan Tip II diyabet hastalarında, insülin ve glukagon seviyelerindeki bu değişiklikler Hemogloblin A_{1c} (HbA_{1c}) azalmasına ve açlık ve yemek sonrası glukoz konsantrasyonlarının düşmesine sebep olur. Sitagliptinin glukoz bağımlı mekanizması, sülfonilürelerin mekanizmasından farklıdır. Sülfonilüreler 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 düzeyde seçici ve güçlü bir inhibitörüdür. 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.

Klinik etkinlik ve güvenlilik

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

JANUVIA monoterapisinin etkililik ve güvenliliğini değerlendirmek amacıyla iki çalışma yürütülmüştür. Monoterapi olarak günde bir kez 100 mg sitagliptin ile tedavi, biri 18 haftalık ve diğeri 24 haftalık iki çalışmada HbA_{1c}, açlık kan şekeri (AKŞ) ve öğünden 2 saat sonraki tokluk kan şekeri (2 saatteki TKŞ) plaseboya göre anlamlı iyileşmeler sağlamıştır. HOMA- β (Homeostasis Model Değerlendirmesi - β), proinsülinin insüline oranı ve sık aralıklarla örnek alınan öğün toleransı testine beta hücre yanıtı ölçümü dahil olmak üzere beta hücresi fonksiyonunun dolaylı markerlerinde iyileşme gözlenmiştir. JANUVIA ile tedavi edilen hastalarda gözlenen hipoglisemi plasebo ile benzer bulunmuştur. Her iki çalışmada da sitagliptin tedavisi ile vücut ağırlığında başlangıca göre artış görülmemiştir ve plasebo verilen hastalarda vücut ağırlığında küçük bir azalma olmuştur.

Sitagliptinin birinde metforminle diğesinde pioglitazon ile kombine kullanıldığı 24 haftalık iki çalışmada günde bir kez sitagliptin 100 mg glisemik parametrelerde plaseboya kıyasla anlamlı iyileşmeler sağlamıştır. Vücut ağırlığında başlangıca göre değişiklik sitagliptinle tedavi edilen hastalarda plasebo ile tedavi edilenlerle benzer bulunmuştur. Bu çalışmalarda sitagliptin veya plasebo ile tedavi edilen hastalarda benzer hipoglisemi insidansı bildirilmiştir.

Tek başına glimepirid veya glimepirid ile metformin kombinasyonuna eklenen sitagliptinin (günde bir kez 100 mg) etkinliğini ve güvenliliğini değerlendirmek için 24 haftalık plasebo-kontrollü bir çalışma tasarlanmıştır. Sitagliptinin tek başına glimepirid veya glimepirid ve metformin kombinasyonuna eklenmesi glisemik parametrelerde anlamlı iyileşmeler sağlamıştır. Sitagliptin ile tedavi edilen hastaların vücut ağırlığında plasebo verilenlerle karşılaştırıldığında küçük bir artış olmuştur.

Rosiglitazon ve metformin kombinasyonuna eklenen sitagliptinin (günde bir kez 100 mg) etkinliğini ve güvenliliğini 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 güvenliliğini değerlendirmek amacıyla 24 haftalık, plasebo-kontrollü bir çalışma tasarlanmıştır. Premiks insülin alan hastalarda ortalama günlük doz 70.9 U/gündü. 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 (günde iki kez 500 mg veya 1000 mg) kombinasyonu monoterapiye kıyasla glisemik parametrelerde anlamlı iyileşmeler sağlamıştır. Sitagliptin ve metformin kombinasyonu 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 benzer bulunmuştur.

Tablo 2. Plasebo-kontrollü monoterapi ve kombine tedavi çalışmalarında HbA_{1c} sonuçları *

| Çalışma | Başlangıçtaki ortalama HbA _{1c} (%) | Başlangıçtaki HbA _{1c} 'ye göre ortalama değişim (%) [†] | HbA _{1c} 'de plaseboya göre düzeltilmiş ortalama değişim (%) [†] (%95 GA) |
|--|--|--|---|
| Monoterapi Çalışmaları | | | |
| Günde bir kez Sitagliptin 100 mg [§] (N= 193) | 8.0 | -0.5 | -0.6 [‡] (-0.8, -0.4) |
| Günde bir kez Sitagliptin 100 mg [%] (N= 229) | 8.0 | -0.6 | -0.8 [‡] (-1.0, -0.6) |

| Kombine Tedavi Çalışmaları | | | |
|--|-----|-------------------|-------------------------------------|
| Devam eden metformin tedavisine eklenen günde bir kez sitagliptin 100 mg % (N=453) | 8.0 | -0.7 | -0.7 [‡] (-0.8, -0.5) |
| Devam eden pioglitazon tedavisine eklenen günde bir kez Sitagliptin 100 mg % (N=163) | 8.1 | -0.9 | -0.7 [‡] (-0.9, -0.5) |
| Devam eden glimepirid tedavisine eklenen günde bir kez Sitagliptin 100 mg % (N=102) | 8.4 | -0.3 | -0.6 [‡] (-0.8, -0.3) |
| Devam eden glimepirid + metformin tedavisine eklenen günde bir kez Sitagliptin 100 mg % (N=115) | 8.3 | -0.6 | -0.9 [‡] (-1.1, -0.7) |
| Devam eden pioglitazon + metformin tedavisine eklenen günde bir kez Sitagliptin 100 mg % (N=152) | 8.8 | -1.2 | -0.7 [‡] (-1.0, -0.5) |
| Başlangıç tedavisi (günde iki kez) [§] : Sitagliptin 50 mg + metformin 500 mg (N=183) | 8.8 | -1.4 | -1.6 [‡] (-1.8, -1.3) |
| Başlangıç tedavisi (günde iki kez) [§] : Sitagliptin 50 mg + metformin 1,000 mg (N=178) | 8.8 | -1.9 | -2.1 [‡] (-2.3, -1.8) |
| Devam eden insülin (+/- metformin) tedavisine eklenen günde bir kez Sitagliptin 100 mg % (N=305) | 8.7 | -0.6 [¶] | -0.6 ^{‡,¶} (-0.7, -0.4) |

* Tedavi edilen tüm hastalar popülasyonu (tedavi amaçlı analiz).

[†] Başlangıç değeri ve önceki antihiperlipidemik tedavi durumuna göre düzeltilmiş en küçük kare ortalamalar.

[‡] Plaseboya veya plasebo + kombine tedaviye göre p<0.001.

[§] 18. haftadaki HbA_{1c} (%).

[¶] 24. haftadaki HbA_{1c} (%).

[¶] Vizit 1'de metformin kullanımı (evet/hayır), Vizit 1'de insülin kullanımı (pre-miks veya pre-miks olmayan [ara ya da uzun süreli etkili]) ve başlangıç değerine göre düzeltilmiş en küçük kare ortalama. Tedavi ile hastanın yerleştirildiği sınıf (metformin ve insülin kullanımı) arasındaki etkileşimler anlamlı değildir (p > 0.10).

Antihiperglisemik 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 güvenliliğini metformin (N=522) ile karşılaştırmak amacıyla 24 haftalık aktif (metformin) kontrollü bir çalışma tasarlanmıştır. Ortalama metformin dozu günde yaklaşık 1900 mg'dı. Ortalama başlangıç değerlerine (%7.2) göre HbA_{1c}'de azalma sitagliptin için -%0.43 ve metformin için -%0.57'ydi (Protokolde Tanımlanan Analiz). 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 gruplarında 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 monoterapiyle glisemik kontrolü yetersiz olan hastalarda tedaviye günde bir kez 100 mg JANUVIA veya glipizid (bir sülfonilüre) eklenmesinin etkinliğini ve güvenliliğini karşılaştıran bir çalışmada sitagliptin HbA_{1c}'yi azaltma bakımından glipizid ile benzer bulunmuştur. 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 etkisizlik nedeniyle tedaviyi bırakan hastaların sayısı glipizid grubuna göre daha yüksekti. Sitagliptin ile tedavi edilen hastaların vücut ağırlığında başlangıca göre anlamlı bir 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 belirleyici) sitagliptin ile iyileşmiş, glipizid ile kötüleşmiştir. Sitagliptin grubunda hipoglisemi insidansı (%4.9) glipizid grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (%32.0).

Orta dereceden şiddetliye kadar değişen böbrek bozukluğu olan hastalarda günde bir kez 25 mg veya 50 mg sitagliptini günde 2.5- 20 mg glipizid ile karşılaştıran bir çalışma yürütülmüştür. Bu çalışma kronik böbrek bozukluğu (hesaplanan glomerüler filtrasyon hızı < 50 ml/dak) olan 423 hastayı içermiştir. 54 hafta sonra, HbA_{1c}'de başlangıca göre ortalama azalma sitagliptin ile -%0.75 ve glipizid ile -%0.64 olarak bulunmuştur (Protokolde Tanımlanan Analiz). Bu çalışmada, günde bir kez 25 mg veya 50 mg sitagliptinin etkinlik ve güvenlilik profili böbrek fonksiyonu normal olan hastalarda yürütülen diğer monoterapi çalışmalarında gözlenen profil ile genel olarak benzerdi. Sitagliptin grubunda hipoglisemi insidansı (%6.2) glipizid grubuna kıyasla anlamlı olarak daha düşüktü (%17.0). Ayrıca, başlangıçtaki vücut ağırlığına göre değişim bakımından da gruplar arasında anlamlı bir fark vardı (sitagliptin -0.6 kg; glipizid +1.2 kg).

Günde bir kez 25 mg sitagliptini günde 2.5- 20 mg glipizid ile karşılaştıran başka bir çalışma diyalize giren son evre böbrek hastalığı (SEBH) olan 129 hastada yürütülmüştür. 54 hafta sonra, HbA_{1c}'de başlangıca göre ortalama azalma sitagliptin ile -%0.72 ve glipizid ile -%0.88 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada günde bir kez 25 mg sitagliptinin etkinlik ve güvenlilik profili böbrek fonksiyonu normal olan hastalarda yürütülen diğer monoterapi çalışmalarında gözlenen profil ile genel olarak benzerdi. Hipoglisemi insidansı tedavi gruplarında birbirinden anlamlı olarak farklı değildi (sitagliptin, %6.3; glipizid, %10.8).

Kronik böbrek bozukluğu (kreatinin klerensi < 50 ml/dak) ve Tip 2 diyabeti olan 91 hastayı içeren diğer bir çalışmada, günde bir kez 25 mg veya 50 mg sitagliptin tedavisinin güvenlilik ve tolerabilitesi plaseboyla genel olarak benzer bulunmuştur. Ayrıca, 12 hafta sonra HbA_{1c}'de (sitagliptin -%0.59; plasebo -%0.18) ve açlık kan şekerinde (AKŞ) başlangıca göre ortalama azalmalar (sitagliptin -25.5 mg/dL; plasebo -3.0 mg/dL) böbrek fonksiyonu normal olan hastalarda yürütülen diğer monoterapi çalışmalarında gözlenenlerle genel olarak benzerdi (bkz.bölüm 5.2).

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, doz uygulamasından sonraki bir ile dört saatlik süre içinde plazma doruk seviyelerine (medyan T_{maks}) ulaştığı ve ortalama plazma EAA değeri $8.52 \mu M \cdot \text{saat}$, C_{maks} 950 nM olduğu gözlenmektedir. Sitagliptinin mutlak biyoyararlanım oranı yaklaşık %87'dir. JANUVIA'nın yüksek oranda yağ içeren yemeklerle birlikte alınmasının ilacın farmakokinetiği üzerine etkisi olmadığından sitagliptin yiyeceklerle birlikte veya açken alınabilir.

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

Dağılım:

Sağlıklı kişilere intravenöz yolla tek doz 100 mg olarak sitagliptin verilmesinden sonra kararlı durumda ortalama dağılım hacmi 198 litredir. Plazma proteinlerine geçici olarak bağlanan sitagliptin fraksiyonu düşüktür (%38).

Biyotransformasyon:

Sitagliptin esas olarak idrardan değişmeden atılır. Metabolizma ise minör bir yoldur. Sitagliptinin yaklaşık %79'u idrarla değişmeden atılır.

[^{14}C] ile işaretli sitagliptinin oral yoldan verilmesini takiben radyoaktivitenin yaklaşık %16'sı sitagliptin metabolitleri olarak atılmıştır. Altı metabolit eser miktarda saptanmıştır ve bunların 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 veriler 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 [^{14}C] ile işaretli sitagliptinin oral yolla verilmesinden sonra, radyoaktivitenin yaklaşık %100'ünün dozajdan sonraki 1 hafta içerisinde 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 tübül sekresyonla olur. Sitagliptin, renal eliminasyonda rol oynayabilecek insan organik anyon taşıyıcısı-3'ün (hOAT-3) bir substratıdır. Sitagliptinin transportunda hOAT-3'ün klinik olarak ilişkilendirilebilirliği henüz anlaşılabilir değildir. Sitagliptin kendisinin renal atılımına aracılık edebilen p-glikoprotein de substratıdır. Ancak bir p-glikoprotein inhibitörü olan siklosporin, sitagliptinin renal atılımını azaltmaz. Sitagliptin digoksinin p-glikoprotein aracılıklı transportunu inhibe etmez.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Tek doz, açık etiketli bir çalışmada sitagliptinin azaltılmış bir dozunun (50 mg doz) farmakokinetik özellikleri, normal sağlıklı bireylerde ve değişen derecelerde kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda 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 kat, şiddetli böbrek yetmezliği olanlarda ve hemodiyalizde olan son evre böbrek hastalığı olan hastalarda 4 kat kadar bir artış gözlenmiştir.

Sitagliptin hemodiyalizle orta derece atılır. Doz alımından 4 saat sonra başlanan, 3–4 saat süreyle yapılan bir hemodiyaliz işlemi sonrasında %13.5 oranında atılım olur.

Orta dereceli ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda ve diyalize giren son evre böbrek hastalığı (SEBH) olanlarda, böbrek fonksiyonu normal olan hastalardakine benzer plazma sitagliptin konsantrasyonlarına ulaşmak için daha düşük dozların kullanılması tavsiye edilir.

Karaciğer yetmezliği:

Hafif dereceli karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child-Pugh skor <7 doz ayarlaması gerekmemektedir. Orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child-Pugh skoru 7-9) sitagliptinin tekli 100 mg dozu uygulandıktan sonra sitagliptinin ortalama EAA ve C_{maks} değerlerinde sağlıklı kontrollere kıyasla sırasıyla yaklaşık %21 ve %13 artış olmuştur. Bu farkların klinik yönden anlamlı olduğu düşünülmemektedir.

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. Faz I ve Faz II çalışma verilerinin popülasyon farmakokinetik analizine ve Faz I farmakokinetik verilerin birleştirilmiş analizine dayanarak, bu hasta özelliklerinin sitagliptinin farmakokinetiğine klinik olarak anlamlı bir etkisi saptanmamıştır.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Sitagliptinin toksisite potansiyeli köpeklerde 53 haftaya kadar ve sıçanlarda 27 haftaya kadar devam eden bir dizi tekrarlı doz toksisite çalışmasında değerlendirilmiştir. Sitagliptinin günde 2, 10 ve 50 mg/kg dozlarının oral yolla uygulandığı köpeklerde NOEL (hiç etki gözlenmeyen düzey) günde 10 mg/kg'dı (yetişkin insanlara önerilen günde 100 mg dozuna dayanarak insanlardaki maruz kalımın yaklaşık 6 katı). Günde 50 mg/kg sitagliptin verilen köpeklerde, ağızdan solunum, tükürük salgısında artış, beyaz köpüklü kusma, ataksi, titreme, aktivitede azalma ve/veya kambur postür gibi tedaviye bağlı geçici fiziksel bulgular gözlenmiştir. Bu bulgular geçici ve hafif şiddetteydi ve çalışma süresince düşük insidansla görülmüştü. Ayrıca, 14 ve 27 hafta süren toksisite çalışmalarında 50 mg/kg dozu ile histolojik olarak iskelet kasında çok hafif ile hafif arasında değişen şiddette dejenerasyon da gözlenmiştir. Ancak iskelet kası dejenerasyonu 53 haftalık toksisite çalışmasında saptanmamıştır. Bu, söz konusu değişikliğin artan tedavi süresiyle ilerlemediğini veya tekrarlanabilir şekilde ortaya çıkmadığını göstermektedir. Köpeklerde günde 50 mg/kg dozu, yetişkin insanlara önerilen günde 100 mg dozuna dayanarak insanlardaki maruz kalımdan yaklaşık 26 kat daha yüksek sistemik maruz kalım değerlerine yol açmıştır. Günde 180 mg/kg'a kadar (yetişkin insanlara önerilen günde 100 mg dozuna dayanarak insanlardaki maruz kalımın yaklaşık 23 katı) oral sitagliptin dozlarının uygulandığı sıçanlarda anlamlı düzeyde toksisite gözlenmemiştir. Gözlenen tek, ilaca bağlı etki günde 60 mg/kg ve 180 mg/kg dozlarında ortaya çıkan tükürük salgısında artışı ve muhtemelen ilacın düşük düzeydeki lezzetliliğine bağlıydı.

Hayvanlarda kaydedilen tedaviye bağlı değişikliklerin, insanlara önerilen tedavi dozlarında herhangi bir klinik etki yaratacağı düşünülmektedir.

16 haftalık bir oral toksisite çalışmasında, dişi köpeklere günde 2, 10 veya 50 mg/kg sitagliptin ile birlikte veya tek başına günde 20 mg/kg metformin uygulanmıştır. Yüksek doz kombine tedavi grubunda geçici ataksi ve/veya titremeler gözlenmiştir. Bu bulgular köpeklerde yapılan önceki çalışmalarda tek başına sitagliptin ile günde 50 mg/kg dozuyla görüldüğünden, bu bulguların sitagliptinin bir etkisi olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmalarda tedaviye bağlı değişiklikler için NOEL (hiç etki gözlenmeyen düzey) günde 10 mg/kg sitagliptin ve günde 20 mg/kg metformindi; bu dozlar, günde 100 mg sitagliptin ile tedavi edilen hastalardaki maruz kalımın yaklaşık 6 katı sistemik sitagliptin maruz kalımı ve günde 2000 mg metformin ile tedavi edilen hastalardaki maruz kalımın yaklaşık 2.5 katı sistemik metformin maruz kalımı sağlamıştır.

Sitagliptinin günde 50, 150 ve 500 mg/kg oral dozlarının verildiği dişi ve erkek sıçanlarda iki yıl süren bir karsinojenite çalışması yapılmıştır. Yüksek doz alan erkek sıçanlarda karaciğer adenomları ve karsinomlarının insidansında artış ve yüksek doz alan dişi sıçanlarda karaciğer karsinomlarının insidansında artış görülmüştür. Sıçanlarda bu doz, yetişkin insanlara önerilen 100 mg/gün dozuna dayanarak insanlardaki maruz kalımdan 58 kat daha yüksek maruz kalıma yol açar. Bu doz düzeyi sıçanlarda karaciğer toksisitesiyle ilişkili bulunmuştur. Karaciğer neoplazilerinin indüksiyonu açısından hiçbir etkinin gözlenmediği düzey günde 150 mg/kg'dı (önerilen 100 mg dozuna dayanarak insanlardaki maruz kalımın yaklaşık 19 katı). Karaciğer toksisitesinin sıçanlarda hepatik neoplazi indüksiyonuyla ilişkili olduğu gösterildiğinden, sıçanlarda karaciğer tümörlerinin insidansındaki bu artış bu yüksek dozda muhtemelen kronik hepatik toksisiteye sekonder olarak görülmüştür. Bu bulguların insanlar için klinik anlamlılığı bilinmemektedir.

Dişi ve erkek farelerde günde 50, 125, 250 ve 500 mg/kg oral sitagliptin dozlarıyla iki yıl süren bir karsinojenite çalışması yürütülmüştür. Günde 500 mg/kg'a kadar dozlarda, sitagliptin herhangi bir organda tümör insidansını arttırmamıştır (yetişkin insanlara önerilen 100 mg dozuna dayanarak insanlardaki maruz kalımın yaklaşık 68 katı).

Çiftleşmeden önce ve çiftleşme süresince günde 1000 mg'ye kadar (yetişkin insanlara önerilen 100 mg dozuna dayanarak insanlardaki maruz kalımın yaklaşık 100 katı).oral sitagliptin dozlarının verildiği erkek ve dişi sıçanlarda fertilitéyle ilgili hiçbir istenmeyen etki gözlenmemiştir.

Organ gelişimi döneminde sıçanlara 250 mg/kg'a kadar veya tavşanlara 125 mg/kg'a kadar verilen oral sitagliptin dozları (önerilen 100 mg dozuna dayanarak insanlardaki maruz kalımın yaklaşık 32 ve 22 katı) teratojeniteye yol açmamıştır. Üreme toksisitesi çalışmaları günde 1000 mg/kg oral dozlarda sıçanların yavrularında fetal kaburga malformasyonlarının (kaburgalar yok, hipoplastik ve dalgalı kaburga) insidansında tedaviye bağlı küçük bir artışı göstermiştir. Gelişimsel etkiler açısından hiçbir etkinin gözlenmediği düzey (NOEL) 250 mg/kg'dır (yetişkin insanlara önerilen günlük 100 mg dozuna dayanarak insanlardaki maruz kalımın 32 katı). Sitagliptin emziren sıçanların sütüne geçer.

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 171)
Kırmızı demir oksit (E 172)
Sarı demir oksit (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

124/7

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 31.01.2008

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ