

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ONGLYZA 2.5 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Saksagliptin (saksagliptin hidroklorür olarak) 2.5 mg

Yardımcı madde:

Laktoz monohidrat 99 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film Kaplı Tablet

Mavi mürekkep ile bir tarafı "2.5" ve diğer tarafı "4214" baskılı, açık sarı renkte, bikonveks, yuvarlak, film kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

İlave kombinasyon tedavisi:

Diyet ve egzersiz ile tek başına tekli ajan olarak alındığında, yeterli glisemik kontrol sağlanamadığı durumda ONGLYZA, metformin veya bir sülfonilüre (SU) ile kombine olarak glisemik kontrolün iyileştirilmesi için tip 2 diabetes mellitusu olan hastalarda endikedir.

İlk kombinasyon tedavisi:

ONGLYZA, hem metformin hem de ONGLYZA kullanımının uygun olduğu tedavilerde, tip 2 diabetes mellitusu olan hastalarda glisemik kontrolün iyileştirilmesine yönelik olarak diyet ve egzersize ilave olarak metformin ile ilk kombinasyon tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

İlave kombinasyon tedavisi

Metformin veya bir sülfonilüre ile ilave kombinasyon tedavisi olarak önerilen ONGLYZA dozu günde bir defa 5 mg'dir.

İlk kombinasyon tedavisi:

İlk kombinasyon tedavisi olarak kullanıldığında, önerilen ONGLYZA dozu günde bir defa 5 mg ve metformin başlangıç dozu günde 500 mg'dir.

Bu başlangıç dozunda yetersiz glisemik kontrol gösteren hastalarda metformin dozu onaylanmış dozaj önerisine göre arttırılmalıdır.

Uygulama şekli:

Eğer bir doz atlanırsa, hasta hatırlar hatırlamaz bu doz alınmalıdır. Aynı gün içinde çift doz alınmamalıdır.

ONGLYZA yemeklerle birlikte veya aç karnına alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği

Hafif böbrek yetmezliği olan hastalar için ONGLYZA dozunda hiçbir ayarlama önerilmemektedir (kreatinin klerensi [ClCr] >50 mL/dak, yaklaşık olarak erkeklerde <150 µmol/L (<1.7 mg/dL) ve kadınlarda <133 µmol/L (< 1.5 mg/dL) serum kreatinin düzeylerine karşılık gelmektedir).

ONGLYZA dozu, orta veya ağır şiddette böbrek bozukluğu olan veya hemodiyaliz gerektiren son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olan hastalar için günde bir kez 2.5 mg'dir (CrCl ≤50 mL/dak, yaklaşık olarak erkeklerde ≥1.7 mg/dL ve kadınlarda ≥1.5 mg/dL serum kreatinin düzeylerine karşılık gelmektedir). ONGLYZA hemodiyalizin ardından uygulanmalıdır. Peritoneal diyaliz alan hastalarda ONGLYZA'nın etkileri araştırılmamıştır.

Dozun 2.5 mg ile sınırlandırılması gerektiğinden, ONGLYZA'ya başlamadan önce ve sonrasında periyodik olarak böbrek fonksiyonu değerlendirmesinin yapılması önerilmektedir. Kreatinin klerensi Cockcroft-Gault formülü kullanılarak serum kreatinininden hesaplanabilir (bkz. bölüm 4.4 ve 5.2).

Karaciğer yetmezliği

Hafif, orta veya ağır derecede karaciğer yetmezliği olan hastalar için hiçbir dozaj ayarlamasına gerek duyulmamaktadır (bkz. bölüm 5.2).

Geriatrik popülasyon

Yalnızca yaşa dayalı olarak herhangi bir dozaj ayarlamasının yapılması önerilmemektedir. Yaşlı hastalarda böbrek fonksiyonunda azalma görülmesi daha olası olduğundan, yaşlılarda böbrek fonksiyonuna dayalı olarak yapılan doz seçiminde dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Pediyatrik popülasyon

18 yaş altı çocuklarda güvenlik ve etkililik belirlenmemiştir.

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya yardımcı maddelerin herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

ONGLYZA tip 1 diabetes mellitusu olan hastalarda veya diyabetik ketoasidoz tedavisi için kullanılmamalıdır. ONGLYZA insülin ile kombine olarak araştırılmamıştır.

Böbrek yetmezliği

Orta veya ağır şiddette böbrek yetmezliği olan veya hemodiyaliz gerektiren son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olan hastalarda tek bir dozaj ayarlaması önerilmektedir. ONGLYZA'ya başlamadan önce ve sonrasında periyodik olarak böbrek fonksiyonu değerlendirmesinin yapılması önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2).

Karaciğer yetmezliği

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur (bakınız Bölüm 4.2).

Hipoglisemiye neden olduğu bilinen ilaçlar ile kullanım

Antihiperglisemik ajanlardan sülfonilüre sınıfının hipoglisemiye neden olduğu bilinmektedir. Dolayısıyla, ONGLYZA ile kombine olarak kullanıldığında hipoglisemi riskinin azaltılması için daha düşük bir sülfonilüre dozu gerekli olabilir.

Aşırı duyarlılık reaksiyonları

ONGLYZA bir DPP4 (dipeptidil peptidaz 4) inhibitörüne karşı herhangi bir ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonu geçirmiş olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Geriatrik popülasyon

ONGLYZA'ya ilişkin 6 çift kör, kontrollü klinik güvenlik ve etkililik çalışmasındaki toplam hasta sayısı içerisinde (N=4148), 634 (%15.3) hasta 65 yaş ve üzerindedir ve 59 hasta (%1.4) 75 yaş ve üzerindedir. 65 yaş ve üzeri hastalar ve daha genç hastalar arasında genel olarak hiçbir güvenlik veya etkililik farkı gözlenmemiştir. Bu klinik deneyim yaşlılar ve daha genç hastalar arasında yanıtlar açısından farklılık tanımlamazken, bazı yaşlı bireylerdeki daha büyük duyarlılık dışlanamaz. Saksagliptin ve majör metaboliti kısmen böbrekler tarafından elimine edilir. Yaşlı hastalarda böbrek fonksiyonunda azalma görülmesi daha olası olduğundan, yaşlılarda böbrek fonksiyonuna dayalı olarak yapılan doz seçiminde dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2).

Deri hastalıkları

Klinik dışı toksikoloji çalışmalarında maymunların ekstremitelerinde ülseratif ve nekrotik deri lezyonları rapor edilmiştir (bakınız Bölüm 5.3). Klinik çalışmalarda deri lezyonlarının artan bir sıklıkta gözlenmemesine karşın, diyabetik deri komplikasyonları olan hastalarda deneyim sınırlıdır. DPP4 inhibitör sınıfında, pazarlama sonrası döküntü raporları tanımlanmıştır. Döküntü aynı zamanda Onglyza için advers olay olarak belirtilmiştir (bölüm 4.8). Bu sebeple, diyabetik hastaların rutin bakımları sürdürülerek, kabarcıklanma, ülser veya döküntü gibi deri hastalıkları için izlenmeleri önerilmektedir.

Kalp yetmezliği

NYHA klas I-II ile ilgili deneyimler sınırlıdır ve NYHA klas III-IV'te saksagliptin ile yapılan klinik çalışmalara dair deneyim yoktur.

Bağışıklık yetmezliği olan hastalar

Organ nakli yapılmış hastalar veya AIDS teşhisi konan hastalar gibi bağışıklık yetmezliği olanlar, Onglyza klinik programında çalışılmamıştır. Bu sebeple, bu hastalarda saksagliptinin etkililiği ve güvenliliği belirlenmemiştir.

Güçlü CYP 3A4 indükleyicileri ile kullanımı

Karbamazepin, deksametazon, fenobarbital, fenitoin ve rifampisin gibi CYP3A4 indükleyicilerinin kullanımı, Onglyza'nın kan şekeri seviyesini düşürücü etkisini azaltabilir (bkz. bölüm 4.5).

Tablet laktoz monohidrat içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Aşağıda tarif edilen klinik veriler eşzamanlı olarak uygulanan tıbbi ürünler ile klinik açıdan anlamlı etkileşim riskinin düşük olduğunu düşündürmektedir.

Saksagliptin metabolizması öncelikle sitokrom P450 3A4/5 (CYP3A4/5) aracılığıyla gerçekleşmektedir. *In vitro* çalışmalarda, saksagliptin ve majör metaboliti CYP1A2, 2A6, 2B6,

2C9, 2C19, 2D6, 2E1, veya 3A4'ü inhibe etmemiş ve CYP1A2, 2B6, 2C9, veya 3A4'ü indüklememiştir. Sağlıklı bireylerde yürütülen çalışmalarda, saksagliptinin veya majör metabolitinin farmakokinetiği veya saksagliptinin toplam aktif bileşenlerine maruziyet (ana + metabolit) metformin, glibenklamid, pioglitazon, digoksin, simvastatin, diltiazem, ketokonazol, omeprazol, alüminyum hidroksit + magnezyum hidroksit + simetikon kombinasyonu veya famotidin tarafından anlamlı olarak değiştirilmemiştir. Buna ek olarak, saksagliptin metformin, glibenklamid, pioglitazon, digoksin, simvastatin, diltiazem veya ketokonazol farmakokinetiğini anlamlı olarak değiştirmemiştir.

Saksagliptinin orta derecede CYP3A4/5 inhibitörü diltiazem ile birlikte kullanımı, saksagliptinin C_{maks} ve EAA değerlerini sırasıyla %63 oranında ve 2.1 kat artırmış ve aktif metabolit için ilgili değerler sırasıyla %44 ve %34 oranında azalmıştır.

Saksagliptinin potent CYP3A4/5 inhibitörü ketokonazol ile birlikte uygulanması, saksagliptinin C_{maks} ve EAA değerlerini sırasıyla %62 oranında ve 2.5 kat artırmış ve aktif metabolit için ilgili değerler sırasıyla %95 ve %88 oranında azalmıştır.

Saksagliptinin potent CYP3A4/5 indükleyicisi rifampisin ile birlikte uygulanması, saksagliptinin C_{maks} ve EAA değerlerini sırasıyla %53 ve %76 oranında azaltmıştır. Aktif metabolit maruziyeti ve bir doz aralığında plazma DPP4 aktivitesi inhibisyonu rifampisinden etkilenmemiştir (bkz. bölüm 4.4).

Saksagliptinin rifampisin dışındaki (karbamazepin, deksametazon, fenobarbital ve fenitoin gibi) CYP3A4/5 indükleyicileri ile birlikte uygulanması çalışılmamıştır ve saksagliptin plazma konsantrasyonunun azalması ve major metabolitinin konsantrasyonunun artması ile sonuçlanabilir. Saksagliptin potent bir CYP3A4 indükleyicisi ile birlikte kullanıldığında glisemik kontrol dikkatlice değerlendirilmelidir.

Sigara kullanımının, diyetin, herbal ürünlerin ve alkol kullanımının saksagliptin farmakokinetiği üzerine etkileri spesifik olarak çalışılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Saksagliptinin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin herhangi bir veri yoktur.

Hayvanlar üzerinde çalışmalar yüksek dozlarda üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebelik dönemi

Onglyza gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Saksagliptinin insan sütü ile atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar saksagliptinin sütle atıldığını göstermektedir. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da Onglyza tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve Onglyza tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Saksagliptin kullanımının insanlarda üreme üzerine etkisine dair herhangi bir veri mevcut değildir. Erkek ve dişi ratlarda çok yüksek dozlarda fertilite üzerinde belirgin toksisite belirtileri gözlenmiştir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma yetisi üzerine etkilere ilişkin hiçbir çalışma yapılmamıştır. Bununla birlikte, araç veya makine kullanırken, saksagliptin ile sersemlik hali bildirilmiş olduğu dikkate alınmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

ONGLYZA'nın glisemik kontrol üzerine etkilerini değerlendirmek amacıyla yürütülen, ONGLYZA ile tedavi edilen 3021 hastayı içeren, altı randomize, çift kör, kontrollü klinik güvenlik ve etkililik çalışmasında, Tip 2 diyabeti olan 4148 hasta yer almıştır.

Havuzlanmış bir analizde, ONGLYZA 5 mg ile tedavi edilen hastalardaki toplam advers olay insidansı plasebo ile benzer bulunmuştur. Advers olaylara bağlı olarak tedavinin kesilmesi plaseboya kıyasla ONGLYZA 5 mg alan hastalarda daha yüksek bulunmuştur (%1.8'e karşı %3.3).

Saksagliptin 5 mg ile tedavi edilen hastaların \geq %5'inde ve plasebo ile tedavi edilen hastalara göre daha yaygın olarak ya da saksagliptin 5 mg ile tedavi edilen hastaların \geq %2'sinde bildirilen ve plasebo ile kıyaslandığında \geq %1 daha sık bildirilen advers reaksiyonlar (araştırmacının nedensellik değerlendirmesinden bağımsız olarak) Tablo 1'de gösterilmiştir.

Advers reaksiyonlar sistem organ sınıfına ve mutlak sıklığa göre listelenmektedir. Sıklıklar çok yaygın (\geq 1/10), yaygın (\geq 1/100, $<$ 1/10), yaygın olmayan (\geq 1/1000, $<$ 1/100), seyrek (\geq 1/10 000, $<$ 1/1000), çok seyrek ($<$ 1/10 000) veya bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilememektedir) olarak tanımlanmaktadır.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Tedavi rejimi: Saksagliptin monoterapi / Saksagliptin ile metformin¹ / Saksagliptin ile sülfonilüre (glibenklamid) / Saksagliptin ile bir tiazolidindion

Yaygın: Üst solunum yolu enfeksiyonu, idrar yolu enfeksiyonu, gastroenterit, sinuzit

Tedavi rejimi: Saksagliptin ile metformin¹

Yaygın²: Nazofarenjit

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Tedavi rejimi: Saksagliptin ile sülfonilüre (glibenklamid)

Çok yaygın³: Hipoglisemi

Sinir sistemi bozuklukları

Tedavi rejimi: Saksagliptin monoterapi / Saksagliptin ile metformin¹ / Saksagliptin ile sülfonilüre (glibenklamid) / Saksagliptin ile bir tiazolidindion

Yaygın: Baş ağrısı

Gastrointestinal bozukluklar

Tedavi rejimi: Saksagliptin monoterapi / Saksagliptin ile metformin¹ / Saksagliptin ile sülfonilüre (glibenklamid) / Saksagliptin ile bir tiazolidindion

Yaygın: Kusma

Genel bozukluklar

Tedavi rejimi: Saksagliptin ile bir tiyazolidindion

Yaygın⁴: Periferel ödem

1. Metformine ilave saksagliptin ve metformin ile ilk kombinasyonu kapsar.
2. Sadece ilk kombinasyon tedavisinde
3. Plasebo ile kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktur. Onglyza 5 mg (%0.8) ve plasebo (%0.7) için doğrulanmış hipoglisemi yaygın değildir.
4. Rapor edilen tüm periferel ödem advers ilaç reaksiyonları hafif ila orta yoğunluktadır ve hiçbirisi çalışma ilacının kesilmesi ile sonuçlanmamıştır.

Yukarıda tanımlanan advers reaksiyonlara ilaveten, tıbbi ürün ile nedensel ilişkisinden bağımsız olarak bildirilen ve plasebo ile kıyaslandığında Onglyza ile tedavi edilen hastalarda daha sık gözlenen advers olaylar hipersensitivite (%0.6'ya karşı %0) ve döküntüdür (%1.4'e karşı %1).

Araştırmacı tarafından en azından ilaca bağlı olduğu değerlendirilen ve kontrol ile kıyaslandığında saksagliptin 5 mg ile tedavi edilen hasta sayısının en az 2 fazlasında rapor edilen advers olaylar, aşağıda tedavi rejimine göre tanımlanmıştır.

Monoterapi olarak: Sersemlik (yaygın) ve yorgunluk (yaygın).

Metformine ek olarak: Dispepsi (yaygın) ve miyalji (yaygın).

Sülfonilüreeye (glibenklamid) ek olarak: Yorgunluk (yaygın olmayan), dislipidemi (yaygın olmayan) ve hipertrigliseridemi (yaygın olmayan).

Metformin ile başlangıç kombinasyonu olarak: Gastrit (yaygın), artralji (yaygın olmayan), miyalji (yaygın olmayan) ve erektil disfonksiyon (yaygın olmayan).

Laboratuvar testleri

Klinik çalışmalar arasında, laboratuvar testlerinde gözlenen advers olay insidansı plasebo ile tedavi edilen hastalara karşı ONGLYZA 5 mg ile tedavi edilen hastalarda benzer bulunmuştur. Mutlak lenfosit sayımında küçük bir azalma gözlenmiştir. Beş plasebo kontrollü klinik çalışmanın havuzlanmış analizinde, yaklaşık 2200 hücre/mikroL'lik bazal bir ortalama mutlak lenfosit sayımından plaseboya göre yaklaşık 100 hücre/mikroL'lik ortalama bir azalma gözlenmiştir. Ortalama mutlak lenfosit sayımları süresi 102 haftaya varan günlük dozlama ile stabil ve normal limitler dahilinde kalmıştır. Lenfosit sayımındaki azalmalar klinik açıdan önemli advers reaksiyonlar ile ilişkili bulunmamıştır. Plaseboya göre lenfosit sayımındaki bu azalmanın klinik anlamlılığı bilinmemektedir.

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Günde bir kez, oral yolla uygulanan ONGLYZA'nın 2 hafta boyunca günlük 400 mg'a varan dozlarda (önerilen insan dozunun (ÖİD) 80 katı) QTc aralığı veya kalp hızı üzerine klinik açıdan anlamlı hiçbir etki göstermeksizin güvenilir olduğu ve iyi tolere edildiği gösterilmiştir. Bir doz aşımı olayında, hastanın klinik durumunun uygun kıldığı şekilde uygun destekleyici tedaviye başlanmalıdır. Saksagliptin ve majör metaboliti hemodiyaliz ile atılır (4 saat boyunca dozun %23'ü).

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Dipeptidil peptidaz 4 (DPP-4) İnhibitörleri
ATC kodu: A10BH03

Etki mekanizması

Saksagliptin yüksek derecede güçlü, seçici, geri dönüşümlü, yarışmalı bir DPP-4 inhibitörüdür. Tip 2 diyabeti olan hastalarda, ONGLYZA uygulaması 24 saatlik bir süreç boyunca DPP-4 enzim aktivitesinin inhibisyonuna yol açmıştır. Bir oral glukoz yüklemesinden sonra, bu DPP-4 inhibisyonu daha yüksek insülin ve c-peptid konsantrasyonlarına yol açacak şekilde, dolaşımdaki glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) ve glukozu bağımlı insülinotropik polipeptid (GIP) gibi aktif inkretin hormon düzeylerinde 2 ila 3 katlık bir artışa, azalmış glukagon konsantrasyonlarına ve artmış glukozu bağımlı beta hücresi yanıtına neden olmuştur. Pankreatik beta hücrelerinden insülin salınımında artış ve pankreatik alfa hücrelerinden glukagon salınımında azalma oral bir glukoz yüklemesinin veya bir öğünün ardından gözlenen daha düşük açlık glukoz konsantrasyonları ve azalmış glukoz dalgalanması ile ilişkilendirilmiştir. ONGLYZA alfa ve beta hücresi fonksiyonlarındaki iyileşmeler ile tip 2 diyabeti olan hastalarda açlık glukozu ve postprandiyal glukoz konsantrasyonlarını azaltarak glisemik kontrolü iyileştirmektedir.

Klinik güvenilirlik ve etkinlik

ONGLYZA ile tedavi edilen 3021 hasta da dahil olmak üzere, ONGLYZA'nın glisemik kontrol üzerine etkilerini değerlendirmek amacıyla yürütülen 6 çift kör, kontrollü klinik güvenilirlik ve etkililik çalışmasında tip 2 diyabeti olan toplam 4148 hasta randomize edilmiştir.

Bu çalışmalarda 634 hasta 65 yaş ve üzerinde iken, 59 hasta 75 yaş ve üzerindedir. Günde 5 mg saksagliptin ile tek doz tedavi, metformin ile kombinasyonda (ilk veya ilave kombinasyon tedavisi), bir sülfonilüre ile kombinasyonda ve bir tiyazolidindion ile kombinasyonda plasebo ile karşılaştırıldığında hemoglobin A1c(HbA1c), açlık plazma glukoz (FPG) ve postprandial glukozda (PPG) klinik olarak ilişkili ve istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler oluşturmuştur (bkz. Tablo 2). Saksagliptin ile ilgili vücut ağırlığında belli bir değişim olmamıştır. Cinsiyet, yaş, ırk gibi alt gruplarda HbA1c'de azalmalar gözlenirken; başlangıç vücut kitle indeksi (BMI) ve daha yüksek başlangıç HbA1c, saksagliptin ile başlangıca kıyasla daha yüksek ayarlanmış ortalama değişiklik ile ilgilidir.

Monoterapi olarak saksagliptin

Tip 2 diyabetli hastalarda monoterapide saksagliptinin etkililik ve güvenliğini değerlendirmek için 24 haftalık 2 çift-kör, plasebo kontrollü çalışma düzenlenmiştir. Her iki çalışmada da, günde tek doz saksagliptin ile tedavi HbA1c'de belirgin iyileşme sağlamıştır.

Metformin tedavisine ek olarak saksagliptin

Sadece metformin ile yeterli glisemik kontrol (HbA1c %7-10) sağlanamayan hastalarda saksagliptin ile kombinasyonun etkililiğini ve güvenliğini değerlendirmek için 24 haftalık plasebo kontrollü metformin tedavisine ilave tedavi düzenlenmiştir. Plasebo ile kıyaslandığında saksagliptin HbA1c, FPG ve PPG'de belirgin iyileşmeler sağlamıştır.

Kontrollü uzun süreli uzatma çalışması

24 haftalık başlangıç çalışma periyodu süresince hiperglisemi acil tedavisine ihtiyaç duymadan tüm ziyaretlerini tamamlayan hastalar, kontrollü uzun süreli uzatma çalışmasına dahil edilmeye elverişlidir. 24 haftalık başlangıç çalışma periyodu boyunca saksagliptin ve metformin alan hastalar, uzun süreli uzatma çalışmasında da aynı dozda saksagliptin almayı sürdürmüşlerdir. Saksagliptin 5 mg'a ilaveten metformin ile tedavi, plasebo ve metformin grubu ile kıyaslandığında HbA1c'de büyük bir düşüş ile bağlantılıdır ve bu etki 102. haftaya kadar devam etmiştir. Saksagliptin 5 mg ve

metformin için HbA1c değişimi, plasebo ve metformin grubu ile karşılaştırıldığında 102. haftada -%0.7'dir.

Saksagliptinin metformin ile ilk kombinasyon tedavisi

Yetersiz glisemik kontrolü olan ve tedavi almamış hastaların (HbA1c %8-12) tedavisinde başlangıç kombinasyon tedavisi olarak saksagliptin 5 mg ile metforminin etkililik ve güvenliliğini değerlendirmek için 24 haftalık bir çalışma düzenlenmiştir. Saksagliptin 5 mg'ın metformin ile ilk kombinasyon tedavisi, başlangıç tedavisi olarak sadece saksagliptin ya da sadece metformin ile kıyaslandığında HbA1c, FPG ve PPG'de belirgin iyileşme sağlamıştır. Başlangıç HbA1c ile tanımlanan tüm değerlendirilen alt gruplarda 24 haftada HbA1c'de başlangıça göre azalma gözlenmiştir, başlangıçta HbA1c \geq %10 olan hastalarda daha büyük düşüşler gözlenmiştir (bkz. Tablo 2).

Glibenklamid tedavisine ek olarak saksagliptin

Çalışmaya dahil edilirken sadece glibenklamidin sub-maksimal dozunda yetersiz glisemik kontrole (HbA1c %7.5-10) sahip hastalarda saksagliptinin glibenklamid ile kombinasyonunun etkililik ve güvenliliğini değerlendirmek için 24 haftalık ilave plasebo kontrollü çalışma düzenlenmiştir. Saksagliptinin sabit ara dozda sülfonilüre (glibenklamid 7.5 mg) ile kombinasyonu, glibenklamidin daha yüksek dozuna titrasyon ile karşılaştırılmıştır (plasebo ve glibenklamid grubundaki hastaların yaklaşık %92'si 15 mg nihai toplam günlük doza titre edilmiştir). Glibenklamidin üst dozuna titrasyon ile kıyaslandığında saksagliptin HbA1c, FPG ve PPG'de belirgin iyileşmeler sağlamıştır.

Tiyazolidindion tedavisine ek olarak saksagliptin

Sadece TZD ile yeterli glisemik kontrol sağlanamayan hastalarda (HbA1c %7-10.5) saksagliptinin tiyazolidindion ile kombinasyonunun etkililik ve güvenliliğini değerlendirmek için 24 haftalık plasebo kontrollü bir çalışma düzenlenmiştir. Plasebo ile kıyaslandığında saksagliptin HbA1c, FPG ve PPG'de belirgin iyileşmeler sağlamıştır.

Tablo 2 Plasebo kontrollü monoterapi çalışmalarında ve ek kombinasyon tedavisi çalışmalarında Onglyza 5 mg/gün kullanımının ana etkililik sonuçları

| | Ortalama başlangıç HbA1c (%) | 24. haftada başlangıç HbA1c'den ortalama değişim ² | 24. haftada HbA1c'de (%) plasebo-düzeltilmiş ortalama değişim (%95 CI) |
|---|------------------------------|---|--|
| MONOTERAPİ ÇALIŞMALARI | | | |
| • Çalışma CV181011 (n=103) | 8.0 | -0.5 | -0.6(-0.9,-0.4) ³ |
| • Çalışma CV181038 (n=69) | 7.9 | -0.7(sabah) | -0.4(-0.7, -0.1) ⁴ |
| (n=70) | 7.9 | -0.6(akşam) | -0.4(-0.6, -0.1) ⁵ |
| EK/KOMBİNASYON ÇALIŞMALARI | | | |
| • Çalışma CV181014 : metformine ilave (n=186) | 8.1 | -0.7 | -0.8(-1.0, -0.6) ³ |
| • Çalışma CV181040: sülfonilüreye ilave ¹ (n=250) | 8.5 | -0.6 | -0.7(-0.9, -0.6) ³ |
| • Çalışma CV181013 : TZD'ye ilave (n=183) | 8.4 | -0.9 | -0.6(-0.8, -0.4) ³ |
| • Çalışma CV181039 : metformin ile ilk kombinasyon ⁶ | | | |
| Genel popülasyon (n=306) | 9.4 | -2.5 | -0.5(-0.7,-0.4) ⁷ |
| Başlangıç HbA1c \geq %10 (n=107) | 10.8 | -3.3 | -0.6(-0.9, -0.3) ⁸ |

n=randomize hastalar (primer etkililik- tedaviye niyetlenme analizi)

¹ plasebo grubunda glibenklamid 7.5 ila 15 mg toplam günlük doza üst titre edilmiştir.

² başlangıç değeri için ayarlanmış başlangıçtan ayarlanmış ortalama değişim (ANCOVA)

³ plasebo ile karşılaştırıldığında $p < 0.0001$

⁴ plasebo ile karşılaştırıldığında $p = 0.0059$

⁵ plasebo ile karşılaştırıldığında $p = 0.0157$

⁶ Metformin tolere edildiğinde 500 ila 2000 mg günlük doza üst titre edilmiştir.

⁷ Ortalama HBA1c, saksagliptin+metformin ile sadece metformin grupları arasındaki farktır ($p < 0.0001$).

⁸ Ortalama HBA1c, saksagliptin+metformin ile sadece metformin grupları arasındaki farktır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Saksagliptin ve majör metabolitinin farmakokinetiği sağlıklı deneklerde ve tip 2 diyabet hastalarında benzer bulunmuştur. Saksagliptin ve majör metabolitinin maksimum plazma konsantrasyonlarına (C_{maks}) sırasıyla 2 ve 4 saat içinde ulaşmak suretiyle, saksagliptin açlık durumunda oral uygulamadan sonra hızlı emilim göstermiştir. Saksagliptinin ve majör metabolitinin C_{maks} ve EAA değerleri saksagliptin dozundaki artışla orantılı olarak artmıştır ve bu orantılı artış 400 mg'a kadar devam etmiştir. Sağlıklı deneklere yapılan 5 mg'lık tek bir oral doz uygulamasının ardından, saksagliptin ve majör metaboliti için ortalama plazma EAA değerleri sırasıyla 78 ng·sa/mL ve 214 ng·sa/mL olarak belirlenmiştir. Karşılık gelen plazma C_{maks} değerleri sırasıyla 24 ng/mL ve 47 ng/mL olarak belirlenmiştir. Saksagliptinin C_{maks} 'ı ve EAA'sı için denek içi varyasyon katsayısı %12'den düşük bulunmuştur.

Emilim:

Saksagliptin yemekle veya yemek olmaksızın uygulanabilir. Oral bir dozun ardından emilen saksagliptin miktarı en az %75'tir. Yemek sağlıklı deneklerde saksagliptin farmakokinetiği üzerine göreceli olarak az miktarda etki göstermiştir. Açlık durumu ile karşılaştırıldığında, yüksek yağ içerikli bir öğün ile yapılan uygulama saksagliptin C_{maks} 'ında hiçbir değişime yol açmazken, EAA'da %27 oranında bir artışa yol açmıştır. Saksagliptin için C_{maks} 'a ulaşma zamanı (T_{maks}) açlık durumuna göre yemek ile yaklaşık 0.5 saat artmıştır. Bu değişimler klinik açıdan anlamlı olarak kabul edilmemiştir.

Saksagliptinin oral uygulamasından en az 24 saat sonra saksagliptin ile plazma DPP-4 aktivitesinin inhibisyonu, yüksek potens, yüksek afinite ve aktif bölgeye uzatılmış bağlanmadan kaynaklanmaktadır.

Dağılım:

İnsan serumunda saksagliptinin ve majör metabolitinin in vitro protein bağlanması ihmal edilebilir düzeydedir. Dolayısıyla, çeşitli hastalık durumlarında (örn., renal veya hepatik bozukluk) gözlenen kan protein düzeylerindeki değişimlerin saksagliptin dağılımını etkilemesi beklenmemektedir.

Biyotransformasyon:

Saksagliptin biyotransformasyonu öncelikle sitokrom P450 3A4/5 (CYP3A4/5) aracılığıyla gerçekleşmektedir. Saksagliptinin majör metaboliti de saksagliptinin yarısı kadar bir güce sahip, seçici, geri dönüşümlü, yarışmalı bir DPP-4 inhibitörüdür.

Eliminasyon:

Saksagliptin ve major metaboliti için ortalama plazma terminal yarı ömür ($t_{1/2}$) değerleri sırasıyla 2.5 ve 3.1 saat ve plazma DPP-4 inhibisyonu için ortalama $t_{1/2}$ değeri 26.9 saattir. Saksagliptin hem renal hem de hepatik yollarla elimine edilmektedir. Tek bir 50 mg'lık ¹⁴C-saksagliptin dozunun ardından, dozun %24'ü, %36'sı ve %75'i sırasıyla saksagliptin, majör metaboliti ve total radyoaktivite olarak idrarla atılmıştır. Saksagliptinin ortalama renal klerensi (~230 mL/dak) bazı

aktif renal atılımı düşündürecek şekilde beklenen ortalama glomerüler filtrasyon hızından (~120 mL/dak) daha büyük bulunmuştur. Majör metabolit için, renal klerens değerleri beklenen glomerüler filtrasyon hızı ile benzer bulunmuştur. Uygulanan radyoaktivitenin toplam %22'si gastrointestinal sistemden emilmeyen ilacı ve/veya safraya atılan saksagliptin dozunun fraksiyonunu temsil eden şekilde dışkıda geri kazanılmıştır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Saksagliptin ve major metabolitinin C_{maks} ve EAA değerleri saksagliptin dozuna bağlı olarak oransal artar. Tekrarlanan günde tek doz tedavi ile hiçbir doz düzeyinde ne saksagliptin ne de major metabolitinin fark edilir birikimi gözlenmiştir. 2.5 mg ila 400 mg doz aralığında günde tek doz saksagliptin ile 14 günlük tedavide saksagliptin ve major metabolitinin klirensinin doza ve zamana bağlılığı gözlenmemiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek bozukluğu

Normal böbrek fonksiyonu olan deneklere karşı çeşitli derecelerde kronik böbrek bozukluğu olan deneklerde saksagliptin farmakokinetiğini (10 mg'lık doz) değerlendirmek amacıyla tek dozlu, açık etiketli bir çalışma yürütülmüştür. Çalışma hemodiyalize giren SDBY (bkz. Sayfa 2) hastalarının yanı sıra hafif (>50 ila ≤80 mL/dak), orta (30 ila ≤50 mL/dak) ve ağır (<30 mL/dak) olarak kreatinin klerensine göre sınıflandırılan böbrek bozukluğu olan hastaları içermiştir. Kreatinin klerensi Cockcroft-Gault formülüne dayalı olarak serum kreatinininden hesaplanmıştır:

$$CrCl^* = \frac{[140 - \text{yaş (yıl)}] \times \text{ağırlık (kg)}}{[72 \times \text{serum kreatinin (mg/dL)}]}$$

* Kadın hastalar için, elde edilen sonuç 0.85 ile çarpılmalıdır.

Böbrek bozukluğunun derecesi saksagliptinin veya majör metabolitinin C_{maks} 'ını etkilememiştir. Hafif böbrek bozukluğu olan hastalarda, saksagliptinin ve majör metabolitinin EAA değerleri normal böbrek fonksiyonu olan deneklerdeki EAA değerlerinden sırasıyla 1.2 ve 1.7 kat daha yüksek bulunmuştur. Bu büyüklükteki artışlar klinik açıdan önemli olmadığından, hafif böbrek bozukluğu olan hastalarda dozaj ayarlaması önerilmemektedir. Orta veya ağır derecede böbrek bozukluğu olan hastalarda veya hemodiyalizde SDBY'si olan hastalarda, saksagliptinin ve majör metabolitinin EAA değerleri normal böbrek fonksiyonu olan deneklerdeki EAA değerlerinden sırasıyla 2.1 kat ve 4.5 kat daha yüksek bulunmuştur. Normal böbrek fonksiyonu olan hastalarla benzer saksagliptin ve majör metabolit plazma maruziyetlerine ulaşmak için, doz hemodiyaliz gerektiren SDBY hastalarının yanı sıra orta ve ağır derecede böbrek bozukluğu olan hastalarda günde bir kez 2.5 mg'dir (bkz. bölüm 4.2 ve 4.4). Saksagliptin hemodiyaliz ile uzaklaştırılır.

Karaciğer bozukluğu

Hafif, orta veya ağır derecede karaciğer bozukluğu olan hastalar için farmakokinetik olarak klinik açıdan anlamlı hiçbir fark gözlenmemiştir, dolayısıyla, karaciğer bozukluğu olan hastalarda ONGLYZA için hiçbir dozaj ayarlaması önerilmemektedir.

Yaşlılar

Genç hastalara (18-40 yaş) kıyasla yaşlılar (65-80 yaş) için farmakokinetiğinde klinik açıdan anlamlı hiçbir fark gözlenmemiştir, dolayısıyla, ONGLYZA için tek başına yaşa dayalı hiçbir dozaj ayarlaması önerilmemektedir. Bununla birlikte, yaşlı hastalarda azalmış böbrek fonksiyonu bulunma olasılığı daha fazla olduğundan, yaşlılarda doz seçimi yaparken dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Saksagliptin sinomolgus maymunlarında ≥ 3 mg/kg/gün dozlarda, ekstremitelerde (kuyruk, parmaklar, skrotum ve/veya burun) geri-dönüşümlü deri lezyonlarına (kabuklanma ve/veya ülserleşme ve nekroz) neden olmuştur. 5 mg/gün önerilen insan dozunda (ÖİD) lezyonlar için saksagliptin ve major metabolitinin etki oluşturmayan düzeyi (EOD) sırasıyla saksagliptin insan maruziyetinin 1 ve 2 katıdır.

Deri lezyonlarının klinik ilişkisi bilinmemektedir, fakat maymunlarda gözlenen deri lezyonları ile klinik bağlantı, saksagliptinin insan klinik çalışmalarında gözlenmemiştir.

ÖİD'nin 7 katından başlayan maruziyetlerde test edilen tüm türlerde bağışıklıkla ilgili bulgular; dalakta, lenf düğümünde ve kemik iliğinde herhangi bir advers sekel bırakmaksızın minimal, ilerleyici olmayan lenfoid hiperplazi bildirilmiştir.

Saksagliptin ÖİD'de, saksagliptin ve major metaboliti için insan maruziyetinin sırasıyla 4 ve 2 katı yüksek, etkili olmayan dozlarda köpeklerde kanlı/mukuslu dışkı ve enteropati gibi gastrointestinal toksisite oluşturmuştur.

Saksagliptin in vitro ve in vivo çalışmalarda geleneksel genotoksisite serisinde genotoksik değildir. Fareler ve ratlarla yapılan 2 yıllık karsinogenesisite analizlerinde karsinojenik potansiyel gözlenmemiştir. Toksikitenin açık belirtilerinin olduğu yüksek dozlarda erkek ve dişi ratlarda fertilité üzerinde etkiler gözlenmiştir. Ratlarda ve tavşanlarda değerlendirilen hiçbir dozda saksagliptin teratojenik değildir. Ratlarda yüksek dozlarda saksagliptin fetal pelviste kemikleşmede azalmaya (bir gelişme geriliği) ve ÖİD'de saksagliptin ve major metaboliti için insan maruziyetinin sırasıyla 303 ve 30 katı etkili olmayan dozlar ile fetal vücut ağırlığında azalmaya (maternal toksisite varlığında) sebep olmuştur. Tavşanlarda saksagliptinin etkisi sadece maternal toksik dozlarda (ÖİD'de sırasıyla saksagliptin ve major metaboliti için insan maruziyetinin 158 ve 224 katı etkili olmayan dozlar ile) minör iskelet değişimleri ile sınırlıdır. Ratlarda yapılan pre-postnatal gelişim çalışmalarında saksagliptin, ÖİD'de saksagliptin ve major metaboliti için sırasıyla insan maruziyetinin 488 ve 45 katı etkili olmayan dozlar ile, maternal toksik dozlarda yavrularda ağırlık azalmasına sebep olmuştur. Dişi ve erkek yavrularda vücut ağırlıkları üzerindeki etkiler sırasıyla doğum sonrası 92 ve 120. güne kadar not edilmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat
Mikrokristallin selüloz
Kroskarmeloz sodyum
Magnezyum stearat
Polivinil alkol
Makrogol/PEG 3350
Titanyum dioksit
Talk
Sarı demir oksit
Şellak
İndigo karmin alüminyum lak

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30 °C altında oda sıcaklıklarında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

28 film kaplı tablet içeren blister ambalajda.

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

Özel bir gereksinim yoktur.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller ‘Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği’ ve ‘Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmelikleri’ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Bristol-Myers Squibb İlaçları Inc. İstanbul Şubesi
Adresi: Plaza Spring Giz, Kat.8, Meydan Sok. Maslak-İstanbul
Telefon: 0212 - 335 89 00
Faks: 0212 - 286 24 96 -97
e-mail: ruhsat@bmsilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

131/6

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 22.02.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ