

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

XELEVIA® 100 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Sitagliptin 100 mg (128.5 mg sitagliptin fosfat monohidrat olarak)

Yardımcı maddeler:

Kroskarmelloz sodyum 8.00 mg

Sodyum stearil fumarat 12.00 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Yuvarlak, bej renkli, bir yüzü "277" baskılı film kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

XELEVIA Tip II diyabet hastalarında;

Monoterapi

Diyet ve egzersizin tek başına yeterli kontrolü sağlayamadığı ve metformin intoleransı olan ya da metformin kullanımının kontrendike olduğu hastalarda monoterapi olarak glisemik kontrolü geliştirmek için endikedir.

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 peroksizom proliferatör-aktive edici gamma reseptör (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 XELEVIA 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 XELEVIA 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

XELEVIA için önerilen doz günde bir kez 100 mg'dır. XELEVIA metformin ve/veya bir PPAR γ agonisti ile birlikte kullanıldığında, metformin ve/veya PPAR γ agonistin dozunu korunmalı ve sitagliptin eş zamanlı olarak verilmelidir.

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

Uygulama şekli

XELEVIA yiyeceklerle birlikte veya açken alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği

XELEVIA'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), XELEVIA dozunda ayarlama yapılmaması gerekir.

Orta derecede böbrek bozukluğu olan hastalarda (KrKl \geq 30 ila $<$ 50 mL/dak), XELEVIA 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 XELEVIA dozu günde bir kez 25 mg'dır. XELEVIA diyalize girilen zamandan bağımsız olarak uygulanabilir.

Böbrek fonksiyonuna bağlı doz ayarlaması gerektiğinden, böbrek fonksiyonunun XELEVIA'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 XELEVIA'nın etkililik ve güvenliliğine dair yeterli bilgi bulunmadığından bu yaş grubunda kullanım önerilmez.

4.3. Kontrendikasyonlar

XELEVIA 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

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

Pankreatit

XELEVIA 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. XELEVIA tedavisine son verildikten sonra pankreatitte düzelme gözlemlenmiştir (ek tedaviyle ya da ek tedavisiz). Pankreatit şüphesi varsa, XELEVIA ya da diğer potansiyel şüpheli tedaviler bırakılmalıdır.

Diğer anti-hiperglisemik ajanlarla kombine kullanıldığında hipoglisemi

XELEVIA'nın monoterapi şeklinde ve hipoglisemiye yol açmadığı bilinen ajanlarla (metformin veya bir PPAR γ agonisti (tiazolidindionlar)) kombine tedavinin bir parçası olarak verildiği klinik çalışmalarda, sitagliptin ile bildirilen hipoglisemi oranları plasebo alan hastalardaki oranlarla benzer gerçekleşmiştir. Sitagliptin sülfonilüre veya insülin gibi hipoglisemiye yol açtığı bilinen ilaçlarla birlikte kullanıldığında hipoglisemi insidansı plaseboya göre daha yüksek bulunmuştur (bkz. bölüm 4.8). Dolayısıyla, hipoglisemi riskini azaltmak için sülfonilürenin veya insülinin daha düşük bir dozunun kullanımı düşünülebilir (bkz. bölüm 4.2).

Böbrek yetmezliği

XELEVIA böbrekler yoluyla atılır. Böbrek fonksiyonu normal olan hastalardakiyle benzer plazma XELEVIA 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).

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

Hipersensitivite reaksiyonları

XELEVIA ile tedavi edilen hastalarda pazarlama sonrası ciddi hipersensitivite reaksiyonları bildirilmiştir. Bu reaksiyonlar anafilaksi, anjiyoödem ve Stevens-Johnson sendromu dahil eksfoliyatif deri reaksiyonlarıdır. Reaksiyonların başlangıcı XELEVIA ile tedaviye başlanmasından sonraki ilk 3 ayda, bazıları ilk dozdan sonra görülmüştür. Eğer bir hipersensitivite reaksiyonundan şüpheleniliyorsa XELEVIA 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 (8.00 mg kroskarmelloz sodyum ve 12.00 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

Diğer tıbbi ürünlerin sitagliptin üzerine etkileri

Aşağıda belirtilen klinik veriler sitagliptin ile birlikte uygulanan tıbbi ürünlerin klinik yönden anlamlı etkileşime yol açma riskinin düşük olduğunu ortaya koymaktadır.

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

Siklosporin: P-glikoproteinin güçlü bir inhibitörü olan siklosporinin sitagliptinin farmakokinetiği üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla bir çalışma yapılmıştır. Oral yoldan tek doz 600 mg siklosporin ve yine oral yoldan tek doz 100 mg sitagliptinin birlikte alınmasıyla sitagliptinin eğri altı alan (EAA) ve doruk ilaç konsantrasyonun (C_{maks}) değerlerini sırasıyla yaklaşık % 29 ve % 68 oranında arttırmıştır. Sitagliptinin farmakokinetik özelliklerinde gözlenen bu değişikliklerin klinik yönden 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 CYP3A4 olduğunu ve CYP2C8'in de bu metabolizmaya katkıda bulunduğunu göstermiştir. Böbrek fonksiyonları normal olan hastalarda metabolizma (CYP3A4 yoluyla metabolizma dahil), sitagliptin klerensinde küçük bir rol oynamaktadır. Ciddi böbrek yetmezliği veya son evre böbrek hastalığı (SEBH) olan hastalarda metabolizma sitagliptin eliminasyonunda daha önemli bir rol oynayabilir. Bu nedenle ciddi böbrek yetmezliği veya son evre böbrek hastalığı olan hastalarda güçlü CYP3A4 inhibitörlerinin (örn., ketokonazol, itrakonazol, ritonavir, klaritromisin) sitagliptin farmakokinetiğini değiştirme olasılığı vardır. CYP3A4 inhibitörlerinin böbrek 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 yönden anlamlı etkileşim riskinin düşük olmasına karşın, OAT3 aracılığıyla sitagliptin transportu probenesid tarafından *in vitro* olarak inhibe edilmiştir. OAT3 inhibitörlerinin eş zamanlı kullanımı *in vivo* olarak incelenmemiştir.

Sitagliptinin diğer tıbbi ürünler 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 özelliklerini klinik olarak anlamlı derecede değiştirmedikleri saptanmıştır. Bu çalışmalar CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 ve organik katyon taşıyıcıların (OKT) substratları ile ilaç etkileşimlerine yol açma eğiliminin düşük olduğunu gösteren *in vivo* kanıtlar sağlamıştır.

Sitagliptinin plazma digoksin konsantrasyonları üzerinde küçük bir etkisi saptanmıştır ve *in vivo* olarak p-glikoproteinin hafif bir inhibitörü olabilir.

Digoksin: Sitagliptinin plazma digoksin konsantrasyonları üzerinde küçük bir etkisi saptanmıştır. Günde 100 mg sitagliptin ile 0.25 mg digoksin 10 gün boyunca birlikte uygulandıktan sonra, digoksinin plazma EAA'sında ortalama % 11 ve plazma C_{maks}'ında ortalama % 18 artış saptanmıştır. Digoksin için hiçbir doz ayarlaması gerekmez. Ancak digoksin toksisitesi açısından risk taşıyan hastalar sitagliptin ve digoksin eş zamanlı kullanıldığında bu yönden takip edilmelidir.

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.

XELEVIA'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. XELEVIA diğer oral antihiperglisemik ilaçlar gibi gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

XELEVIA tedavisi sırasında çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlara etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmaları önerilmelidir.

Gebelik dönemi

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

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneği / Fertilite

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

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

XELEVIA'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, XELEVIA 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 (pioglitazon) ve Metformin	Sitagliptin ile Birlikte İnsülin (+/-) Metformin
Zaman noktası	24 hafta	24 hafta	24 hafta	24 hafta	24 hafta	26 hafta	24 hafta
Enfeksiyon ve enfestasyonlar							
İnfluenza							Yaygın
Üst solunum yolu enfeksiyonu	Yaygın*						
Nazofarenjit	Yaygın*						
Deride							

mantar enfeksiyonu							
Bağışıklık sistemi hastalıkları							
Anafilaktik yanıtları içeren aşırı duyarlılık reaksiyonları (bkz. bölüm 4.4) ^{†, ‡}	Sıklık bilinmiyor						
Metabolizma ve beslenme hastalıkları							
Hipoglisemi [†]	Yaygın	Yaygın	Yaygın	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın	Yaygın
Sinir sistemi hastalıkları							
Baş ağrısı	Yaygın						Yaygın
Uyku hali		Yaygın değil					
Baş dönmesi	Yaygın değil						
Solumun, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar							
Öksürük						Yaygın [§]	
İnterstisyel akciğer hastalığı [†]	Sıklık bilinmiyor						
Gastrointestinal hastalıklar							
Diyare		Yaygın değil					
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 [†]	Sıklık bilinmiyor [†]	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 [*]	Sıklık bilinmiyor [†]	Sıklık bilinmiyor [†]	Sıklık bilinmiyor [†]	Sıklık bilinmiyor [†]	Sıklık bilinmiyor [†]	Sıklık bilinmiyor [†]
Eklem ağrısı [†]	Sıklık bilinmiyor						
Kas ağrısı [†]	Sıklık bilinmiyor						
Sırt ağrısı [†]	Sıklık bilinmiyor						
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları							
Böbrek	Sıklık bilinmiyor						

fonksiyon 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.

[‡]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.

Etki mekanizması

XELEVIA, dipeptil peptidaz 4 (DPP-4) inhibitörü olarak adlandırılan oral antihiperglisemik ilaç sınıfının bir üyesidir. Bu ilaçla birlikte glikemik 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. 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 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 etkililik ve güvenlilik

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

XELEVIA 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. XELEVIA 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 diğerinde 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 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 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	8.0	-0.6	-0.8 [‡]

Sitagliptin 100 mg [%] (N= 229)			(-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 antihiperглиsemik 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} (%).

26. 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).

Antihiperглиsemik tedavi almayan (en az 4 aydır tedavi almayan) ve diyet/egzersiz ile glişemik 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'dır. Ortalama başlangıç değerlerine (% 7.2) göre HbA_{1c}'de azalma sitagliptin için -% 0.43 ve metformin için -% 0.57'dir (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'dır. Tedavi gruplarında hipoglisemi insidansı anlamlı olarak farklı değildir (sitagliptin, % 1.3; metformin, % 1.9). Her iki grupta vücut ağırlığı başlangıca göre azalmıştır (sitagliptin, -0.6 kg; metformin -1.9 kg).

Metformin monoterapisiyle glişemik kontrolü yetersiz olan hastalarda tedaviye günde bir kez 100 mg XELEVIA 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 duymuştur. Ancak sitagliptin grubunda etkisizlik nedeniyle tedaviyi bırakan hastaların sayısı glipizid grubuna göre daha yüksektir. 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 benzerdir. Sitagliptin grubunda hipoglisemi insidansı (% 6.2) glipizid grubuna kıyasla anlamlı olarak daha düşüktür (% 17.0). Ayrıca, başlangıçtaki vücut ağırlığına göre değişim bakımından da gruplar arasında anlamlı bir fark vardır (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 benzerdir. Hipoglisemi insidansı tedavi gruplarında birbirinden anlamlı olarak farklı değildir (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 benzerdir (bkz.bölüm 5.2).

5.2. Farmakokinetik özellikler

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 µM•saat, C_{maks} 950 nM olduğu gözlenmektedir. Sitagliptinin mutlak biyoyararlanım oranı yaklaşık % 87'dir. XELEVIA'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_{24saat} için saptanmamıştır (C_{maks} doz ile orantılı biçimden daha fazla artmıştır ve C_{24saat} 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.

[¹⁴C] 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 [¹⁴C] 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 tübüler 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 anlaşılamamıştır. 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 aracılığıyla 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 (bkz. bölüm 4.2).

Karaciğer yetmezliği:

Hafif ve orta dereceli (Child-Pugh skor ≤9) karaciğer yetmezliği olan hastalarda 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. 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 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 karsinojenik değildir. Sıçanlarda insandaki maruz kalım düzeyinden 58 kat daha yüksek sistemik maruz kalım düzeylerinde karaciğer adenomları ve karsinomlarının insidansında artış görülmüştür. Karaciğer toksisitesinin sıçanlarda hepatik neoplazi indüksiyonuyla ilişkili olduğu gösterildiğinden, sıçanlarda karaciğer tümörlerinin insidansındaki bu artış bu yüksek dozda muhtemelen kronik hepatik toksisiteye sekonder olarak görülmüştür. Yüksek güvenlilik aralığı (hiç etki saptanmayan bu düzeyde 19 kat) nedeniyle, bu neoplastik değişikliklerin insanlar için önemli olduğu düşünülmemektedir.

Çiftleşmeden önce ve çiftleşme süresince sitagliptin verilen erkek ve dişi sıçanlarda fertilitéyle ilgili hiçbir istenmeyen etki gözlenmemiştir.

Sıçanlarda gerçekleştirilen bir doğum öncesi/sonrası gelişim çalışmasında istenmeyen etkiler gözlenmemiştir.

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 bağı hafif bir artış olduğunu göstermiştir. 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 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 14 ve 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

BİLİM İLAÇ SAN. ve TİC. A.Ş.
34440 Beyoğlu-İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

2014/223

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 13.03.2014

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ