KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI
SANOSİTA 100 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM
Etkin madde:
Sitagliptin .....100 mg (132,92 mg sitagliptin malat olarak)

Yardımcı maddeler:
Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM
Film kaplı tablet
Yuvarlak, bej renkli film kaplı tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER
4.1. Terapötik endikasyonlar
SANOSİTA 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.

PPARγ agonisti ile Kombinasyon
Diyet ve egzersizle birlikte peroksizom proliferatör-aktive edici gama reseptör (PPARγ) agonistinin (tiazolidindionlar) tek başına yeterli glisemik kontrolü sağlayamadığı durumlarda PPARγ 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 SANOSİTA sülfonilüre ve metformin ile kombine kullanılarak glisemik kontrolü geliştirmek için endikedir.

Metformin ve PPARγ agonisti ile Kombinasyon
Diyet ve egzersizle birlikte ikili metformin + PPARγ agonisti (tiazolidindionlar) tedavisinin yeterli glisemik kontrolü sağlayamadığı durumlarda SANOSİTA metformin ve PPARγ 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
SANOSİTA için önerilen doz günde bir kez 100 mg'dır. SANOSİTA metformin ve/veya bir PPARγ agonisti ile birlikte kullanıldığında, metformin ve/veya PPARγ agonistinin dozu korunmalı ve sitagliptin eş zamanlı olarak verilmelidir.

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

Uygulama şekli
SANOSİTA yiyeceklerle birlikte veya açken alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Böbrek yetmezliği
SANOSİTA'nın başka bir antidiyabetik ürünle kombine kullanımı düşünülürken, diğer ürünün böbrek bozukluğu olan hastalarda kullanım koşullarının gözden geçirilmesi gerekir.

Hafif böbrek bozukluğu olan hastalarda (tahmini glomerülar filtrasyon oranı [eGFR]≥60 ila <90 ml/dak), SANOSİTA dozunda ayarlama yapılması gerekmez.

Orta derecede böbrek bozukluğu olan hastalarda (tahmini glomerülar filtrasyon oranı [eGFR]≥45 ila <60 ml/dak), SANOSİTA dozunda ayarlama yapılması gerekmez.

Orta derecede böbrek bozukluğu olan hastalarda (tahmini glomerülar filtrasyon oranı [eGFR]≥30 ila <45 ml/dak), SANOSİTA dozu günde bir kez 50 mg'dır.

Ciddi böbrek bozukluğu olan (eGFR≥15 ila <30 mL/dak) veya hemodiyaliz ya da periton diyalizi gerekenleri de içeren son evre böbrek hastalığı (SEBH) (eGFR <15 mL/dak) olan hastalarda SANOSİTA dozu günde bir kez 25 mg'dır. SANOSİTA diyalize girilen zamandan bağımsız olarak uygulanabilir.

Böbrek fonksiyonuna bağlı doz ayarlaması gerektiğinden, böbrek fonksiyonunun SANOSİTA'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 ve dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 5.2).

Ancak, sitagliptin başlıca böbrekle elimine edildiğinden, şiddetli karaciğer yetmezliğinin sitagliptin farmakokinetiğini etkilemesi beklenmez.

Geriyatrik popülasyon
Yaşa bağlı doz ayarlamasına gerek yoktur.

Pediyatrik popülasyon
Yetersiz etkililik nedeniyle sitagliptin 10 ila 17 yaş arası çocuklarda ve adolesanlarda kullanılmamalıdır. Mevcut veriler bölüm 4.8, 5.1 ve 5.2'de sunulmaktadır. Sitagliptin, 10 yaşın altındaki pediyatrik hastalarda çalışılmamıştır.

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

Akut pankreatit
Dipeptidil peptidaz 4 (DPP-4) inhibitörleri kullanımı akut pankreatit gelişme riskiyle ilişkilendirilmiştir. Hastalar akut pankreatitin inatçı şiddetli abdominal ağrı gibi belirgin semptomları açısından bilgilendirilmelidir. SANOSİTA tedavisine son verildikten sonra (destekleyici tedavi verilerek veya destekleyici tedavi uygulanmaksızın) pankreatitte düzelme gözlemlenmiştir; ancak, hemorajik veya nekrotizan pankreatit ve/veya ölüm vakaları çok seyrek rapor edilmiştir. Pankreatit şüphesi varsa, SANOSİTA ya da diğer potansiyel şüpheli ürünler bırakılmalıdır; akut pankreatit teşhisi doğrulanırsa SANOSİTA tekrar başlatılmamalıdır. Pankreatit hikayesi olan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Diğer anti-hiperglisemik tıbbi ürünlerle kombine kullanıldığında hipoglisemi
SANOSİTA'nın monoterapi şeklinde ve hipoglisemiye yol açmadığı bilinen ajanlarla (metformin veya bir PPARγ agonisti (tiazolidindionlar)) kombine tedavinin bir parçası olarak verildiği klinik çalışmalarda, sitagliptin ile bildirilen hipoglisemi oranları plasebo alan hastalardaki oranlarla benzer gerçekleşmiştir. Sitagliptin sülfonilüre veya insülinle birlikte kullanıldığında hipoglisemi gözlemlenmiştir. Dolayısıyla, hipoglisemi riskini azaltmak için sülfonilürenin veya insülinin daha düşük bir dozunun kullanımı düşünülebilir (bkz. Bölüm 4.2).

Böbrek yetmezliği
SANOSİTA böbrek~~ler~~ yoluyla atılır. Böbrek fonksiyonu normal olan hastalardakiyle benzer plazma SANOSİTA konsantrasyonlarına ulaşmak için, eGFR< 45 mL/dk olan hastalarda ve hemodiyaliz veya periton diyalizi gereken SEBH'li hastalarda daha düşük dozlar tavsiye edilir (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2).

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

Hipersensitivite reaksiyonları
SANOSİTA ile tedavi edilen hastalarda pazarlama sonrası ciddi hipersensitivite reaksiyonları bildirilmiştir. Bu reaksiyonlar anaflaksi, anjiyoödem ve Stevens-Johnson sendromu dahil eksfoliyatif deri reaksiyonlarıdır. Reaksiyonların başlangıcı tedaviye başlanmasından sonraki ilk 3 ayda, bazıları ilk dozdan sonra görülmüştür. Eğer bir hipersensitivite reaksiyonundan şüpheleniliyorsa SANOSİTA kullanımı durdurulmalıdır. Reaksiyonların diğer potansiyel nedenleri değerlendirilmeli ve alternatif bir diyabet tedavisine başlanmalıdır.

Büllöz Pemfigoid
DPP-4 inhibitörleri alan hastalarda, hastaneye başvuru gerektiren büllöz pemfigoid vakaları pazarlama sonrasında raporlanmıştır. Birçok vakada, ilaç bırakıldığında ve sistemik/topikal immünsupresif tedavi uygulandığında hastaların düzeldiği görülmüştür. SANOSİTA kullanırken ciltte oluşabilecek kabarcık ve erezyonların bildirilmesi hastalara anlatılmalıdır. Eğer büllöz pemfigoid riskinden şüphe edilirse SANOSİTA derhal bırakılmalı ve uygun tanı ve tedavi için hasta bir dermatoloğa yönlendirilmelidir.

Artralji:
DPP-4 inhibitörlerini alan hastalarda, şiddetli ve hareket kısıtlılığına yol açabilen artraljiye dair pazarlama sonrası vakalar raporlanmıştır. Tedavi başlangıcından itibaren, semptomların başlama zamanı bir gün ile yıllar arasında değişmiştir. İlaç bırakıldığında semptomların da ortadan kalktığı ve hastalara aynı ilaç veya farklı bir DPP-4 inhibitörü yeniden verildiğinde semptomların tekrar meydana geldiği görülmüştür. DPP-4 inhibitörleri, şiddetli eklem ağrısının olası nedeni olarak düşünülmeli ve uygunsa ilaç bırakılmalıdır.

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.

İn 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.

İn vitro transport çalışmaları sitagliptinin p-glikoprotein ve organik anyon taşıyıcısı-3'ün (OAT3) sübstratı 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.

Metformin: Günde iki defa birlikte verilen 50 mg sitagliptin ve 1000 mg metforminin çoklu dozları, Tip II diyabetli hastalarda sitagliptinin farmakokinetiğini 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 (Cmaks) değerlerini sırasıyla yaklaşık % 29 ve % 68 oranında artmıştır. Sitagliptinin farmakokinetik özelliklerinde gözlenen bu değişikliklerin klinik yönden anlamlı olduğu düşünülmemektedir. Sitagliptinin renal klerensi anlamlı olarak değişmemiştir. Bu nedenle diğer p-glikoprotein inhibitörleri ile de anlamlı etkileşimler beklenmemektedir.

Sitagliptinin diğer tıbbi ürünler üzerine etkileri
Digoksin: Sitagliptinin plazma digoksin konsantrasyonları üzerinde küçük bir etkisi vardır. 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.

İn vitro veriler sitagliptinin CYP450 izoenzimlerini inhibe etmediğini ve indüklemediğini göstermiştir. Klinik çalışmalarda, sitagliptinin metformin, gliburid, simvastatin, rosiglitazon, varfarin veya oral kontraseptiflerin farmakokinetik özelliklerini klinik olarak anlamlı derecede değiştirmediği saptanmıştır. Bu çalışmalar CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 ve organik katyon taşıyıcıların (OKT) sübstratları ile ilaç etkileşimlerine yol açma eğiliminin düşük olduğunu gösteren *in vivo* kanıtlar sağlamıştır. *İn vivo* olarak sitagliptin, p-glikoproteini'nin hafif inhibitörü olabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Özel popülasyonlara ilişkin veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:
Pediyatrik popülasyona ilişkin veri bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon
Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: C

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

Gebelik dönemi
Hamilelerde yeterli sayıda ve kontrollü yapılmış çalışma bulunmamaktadır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar yüksek dozlarda üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. İnsan verilerinin eksikliği nedeniyle SANOSİTA gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

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

Üreme yeteneği / Fertilite
Hayvanlardan elde edilen veriler sitagliptinin erkek ve dişi fertilitesi üzerinde etkisi olduğuna işaret etmemektedir. İnsan verileri yetersizdir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
SANOSİTA'nın araç ve makine kullanma becerisi üzerinde etkisi yoktur veya ihmal edilebilir düzeydedir. Ancak araç ve makine kullanımı sırasında baş dönmesi ve uyku hali görülebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Ayrıca, SANOSİTA 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 (bkz. Bölüm 4.4).

İstenmeyen etkilerin tablo halinde listesi

İstenmeyen reaksiyonlar aşağıda Tablo 1'de sistem organ sınıfı ve sıklığa göre listelenmiştir:

Sıklıklar şu şekilde tanımlanmıştır: çok yaygın (≥ 1/10); yaygın (≥ 1/100, < 1/10); yaygın olmayan (≥ 1/1000, < 1/100); seyrek (≥ 1/10000, < 1/1000); çok seyrek (< 1/10000) ve bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Tablo 1. Sitagliptin monoterapisinin plasebo-kontrollü klinik çalışmalarında ve pazarlama sonrası kullanımda belirlenen reaksiyonların sıklığı

İstenmeyen etkiler	**İstenmeyen etkilerin sıklığı**
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	
Trombositopeni	Seyrek
Bağışıklık sistemi hastalıkları	
Anafilaktik yanıtları içeren aşırı duyarlılık reaksiyonları [*,†]	Sıklık bilinmiyor
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	
Hipoglisemi[†]	Yaygın
Sinir sistemi hastalıkları	
Baş ağrısı	Yaygın
Baş dönmesi	Yaygın olmayan
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	
İnterstisyel akciğer hastalığı[*]	Sıklık bilinmiyor
Gastrointestinal hastalıklar	
Kabızlık	Yaygın olmayan
Kusma[*]	Sıklık bilinmiyor
Akut pankreatit [*,†,‡]	Sıklık bilinmiyor
Ölümcül ve ölüme yol açmayan hemorajik ve nekrotizan pankreatit [*,†]	Sıklık bilinmiyor
Deri ve deri altı doku hastalıkları	
Kaşıntı*	Yaygın olmayan
Anjiyoödem [*,†]	Sıklık bilinmiyor
Döküntü [*,†]	Sıklık bilinmiyor
Ürtiker [*,†]	Sıklık bilinmiyor
Kütanöz vaskülit [*,†]	Sıklık bilinmiyor
Stevens-Johnson sendromunu içeren eksfoliyatif deri hastalıkları [*,†]	Sıklık bilinmiyor
Büllöz pemfigoid*	Sıklık bilinmiyor
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	
Eklem ağrısı[*]	Sıklık bilinmiyor
Kas ağrısı[*]	Sıklık bilinmiyor
Sırt ağrısı[*]	Sıklık bilinmiyor
Artropati*	Sıklık bilinmiyor

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	
Böbrek fonksiyon bozukluğu*	Sıklık bilinmiyor
Akut böbrek yetmezliği*	Sıklık bilinmiyor

*Advers reaksiyonlar pazarlama sonrası takiple belirlenmiştir.

†Bkz. Bölüm 4.4.

‡ Aşağıda yer alan TECOS Kardiyovasküler Güvenlilik Çalışması'na bakınız.

Seçilmiş istenmeyen etkilerin açıklanması

Yukarıda tanımlanan ilaca bağlı istenmeyen etkilere ek olarak, ilaçla nedensel ilişkiden bağımsız ve sitagliptinle tedavi edilen hastalarda daha sık olmak üzere en az %5 oranında gerçekleşen istenmeyen etkiler üst solunum yolu enfeksiyonu ve nazofarenjittir. İlaçla nedensel ilişkiden bağımsız ve sitagliptinle tedavi edilen hastalarda daha sık gerçekleşen (%5 seviyesine ulaşmayan ancak insidansı kontrol grubuna göre sitagliptin'de >%0,5 yüksek olan) istenmeyen etkiler osteoartrit ve ekstremitelerde ağrıyı içermektedir.

Bazı istenmeyen etkiler, sitagliptinin tek başına kullanıldığı çalışmalara oranla sitagliptin ve diğer anti-diyabetik tıbbi ürünlerin birlikte kullanıldığı çalışmalarda daha sık gözlemlenmiştir. Bunlar hipoglisemi (sıklığı sülfonilüre ve metformin kombinasyonuyla birlikte çok yaygın), influenza (insülinle birlikte yaygın (metforminle birlikte veya metformin olmaksızın)), bulantı ve kusma (metforminle yaygın), karında gaz (metformin veya pioglitazonla yaygın), kabızlık (sülfonilüre ve metformin kombinasyonuyla yaygın), periferal ödem (pioglitazonla veya pioglitazon ve metformin kombinasyonuyla yaygın), uyku hali ve diyare (metforminle yaygın olmayan) ve ağız kuruluğunu (insülinle yaygın değil (metforminle birlikte veya metformin olmaksızın)) içermektedir.

Pediyatrik popülasyon

10-17 yaşları arasındaki tip 2 diabetes mellitus'lu pediyatrik hastalarda sitagliptin ile yapılan klinik çalışmalarda, advers reaksiyonların profili yetişkinlerde gözlemlenenlerle karşılaştırılabilir düzeydedir.

TECOS Kardiyovasküler Güvenlilik Çalışması

Sitagliptin ile Kardiyovasküler Sonuçları Değerlendirilmesi Çalışması (TECOS), günlük 100 mg doz (veya eğer temel eGFR $\geq$ 30 ve < 50 mL/dak/1,73 m^2 ise günlük 50 mg) sitagliptin ile tedavi edilen 7332 hasta ve tedavi amaçlı popülasyonda plasebo ile tedavi edilen 7339 hasta içermiştir. Her iki tedavi de hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) ve kardiyovasküler (KV) risk faktörleri için bölgesel standartları hedefleyen genel bakıma eklenmiştir. Sitagliptin alan hastalardaki ciddi yan etkilerin genel insidansı, plasebo alan hastalardakine benzer bulunmuştur.

Tedavi amaçlı popülasyonda, temel olarak insülin ve/veya sülfonilüre kullanılan hastalar arasında, ciddi hipoglisemi sitagliptin ile tedavi edilen hastalarda % 2,7 ve plasebo ile tedavi edilen hastalarda % 2,5'tir; temel olarak insülin ve /veya sülfonilüre kullanmayan hastalarda, ciddi hipoglisemi insidansı sitagliptin ile tedavi edilen hastalarda % 1,0 ve plasebo ile tedavi edilen hastalarda % 0,7'dir. Doğrulanmış pankreatit teşhisinin insidansı sitagliptin ile tedavi edilen hastalarda % 0,3 ve plasebo ile tedavi edilen hastalarda % 0,2'dir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr: e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi
Sağlıklı bireylerde yapılan kontrollü klinik çalışmalarda, 800 mg'a kadar tekli dozlar halinde sitagliptin uygulanmıştır. 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
SANOSİTA, dipeptil peptidaz 4 (DPP-4) inhibitörü olarak adlandırılan oral antihiperglisemik ilaç sınıfının bir üyesidir. Bu ilaçla birlikte glisemik kontrolde gözlenen gelişme, aktif inkretin hormonların seviyelerinin artması aracılığıyla olabilmektedir.

Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) ve glukoza bağımlı insülinotropik polipeptidi (GIP) içeren inkretin hormonlar, gün boyunca bağırsak tarafından salgılanır ve yemek yenmesine yanıt olarak düzeyleri yükselir. İnkretinler 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 yolakları aracılığıyla pankreastaki beta hücrelerinden insülin salıverilmesi artar. Tip II diyabetli hayvan modellerinde, GLP-1 veya DPP-4 inhibitörleri ile tedavinin beta hücrelerinin glukoza 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 glukoza 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'ın 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'ın aktif formlarının plazma konsantrasyonları artar. Aktif inkretin seviyelerini yükselterek, sitagliptin insülin salıverilmesini artırır ve glukoza bağımlı olarak glukagon seviyelerini düşürür. Hiperglisemisi olan Tip II diyabet hastalarında, insülin ve glukagon seviyelerindeki bu

değişiklikler HbA_{1c} azalmasına ve açlık ve yemek sonrası glukoz konsantrasyonlarının düşmesine sebep olur. Sitagliptinin glukoza 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

Tip 2 diyabetli yetişkin hastalarda, genel olarak sitagliptin monoterapi şeklinde veya kombinasyon tedavisinde kullanıldığında glisemik kontrolü iyileştirmiştir (bkz. Tablo 2).

SANOSİTA 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 HbA1c, açlık kan şekeri (AKŞ) ve öğünden 2 saat sonraki tokluk kan şekeri (2 saatteki TKŞ) plaseboya göre anlamlı iyileşmeler sağlamıştır. HOMA- β (Homeostazis Model Değerlendirmesi - β), proinsülinin insüline oranı ve sık aralıklarla örnek alınan öğün toleransı testine beta hücre yanıtı ölçümü dahil olmak üzere beta hücresi fonksiyonunun belirleyici markerlerinde iyileşme gözlenmiştir. SANOSİTA 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) etkililiğini 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.

Pioglitazon ve metformin kombinasyonuna eklenen sitagliptinin (günde bir kez 100 mg) etkililiğini ve güvenliliğini değerlendirmek amacıyla 26 haftalık, plasebo-kontrollü bir çalışma tasarlanmıştır. Pioglitazon ve metformine sitagliptin eklenmesi glisemik parametrelerde anlamlı iyileşme sağlamıştır. Başlangıca göre kilo farkı, sitagliptin tedavisi gören hastalarla plasebo kullananlarda benzer olmuştur. Hipoglisemi insidansı da sitagliptin veya plasebo tedavisi gören hastalar arasında benzer olmuştur.

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) etkililiğini 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 kombinasyonuyla 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 HbA1c 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 antihiperglisemik 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).

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) etkililiğini 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 glisemik kontrolü yetersiz olan hastalarda tedaviye günde bir kez 100 mg SANOSİTA veya glipizid (bir sülfonilüre) eklenmesinin etkililiğini 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 etkililiğini 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).

Yoğun insülinizasyon sırasında, metforminle birlikte veya metformin olmaksızın (en az 1500 mg) insülin glarjine sitagliptin (günde 100 mg) eklenmesinin insülin azaltma etkililiği ve güvenliliğini değerlendirmek için 660 hastanın katıldığı, 24 haftalık plasebo kontrollü bir çalışma tasarlanmıştır. Başlangıç HbA_{1c} değeri % 8,74 ve başlangıç insülin dozu 37 IU/gün'dür. Hastalara insülin glarjin dozlarını parmaktan ölçülen açlık glukoz değerlerine göre titre etmeleri söylenmiştir. 24. haftada günlük insülin dozu artışı sitagliptinle tedavi edilen hastalarda 19 IU/gün iken plasebo kullananlarda 24 IU/gün olmuştur. Metforminle birlikte veya metformin olmaksızın sitagliptin ve insülin tedavisi gören hastalarda HbA_{1c}'de azalma -%1,31'ken, metforminle birlikte veya metformin olmaksızın plasebo ve insülin alan hastalarda -%0,87 olmuştur; bu -%0,45'lik bir farka karşılık gelmektedir (%95 GA: -0,60, -0,29). Hipoglisemi insidansı, metforminle birlikte veya metformin olmaksızın sitagliptin ve insülin tedavisi alan hastalarda %25,2 iken metforminle birlikte veya metformin olmaksızın plasebo ve insülin alan hastalarda %36,8 olmuştur. Farklılığın temel sebebi 3 veya daha fazla hipoglisemi episodu geçiren hasta yüzdesinin plasebo grubunda daha yüksek olmasıdır (%9,4'e karşılık %19,1). Ciddi hipoglisemi insidansında fark olmamıştır.

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 -%0.76 ve glipizid ile -%0,64 olarak bulunmuştur (Protokolde Tanımlanan Analiz). Bu

çalışmada, günde bir kez 25 mg veya 50 mg sitagliptinin etkililik 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, HbA1c'de başlangıca göre ortalama azalma sitagliptin ile -%0,72 ve glipizid ile -%0,87 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada günde bir kez 25 mg sitagliptinin etkililik 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 HbA1c'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).

TECOS Kardiyovasküler Güvenlilik Çalışması tedavi amaçlı popülasyonda HbA1c ≥ % 6,5 ila % 8,0 kardiyovasküler rahatsızlığı olan, günlük 100 mg sitagliptin (7332) alan (eGFR ≥ 30 ve < 50 mL/dak/1,73 m^2 ise günlük 50 mg alan) ya da HbA1c ve kardiyovasküler risk faktörleri için bölgesel standartları hedefleyen olağan klinik doza eklenmiş plasebo (7339) alan 14671 hastada yapılmış randomize bir çalışmadır. eGFR < 30 mL/dak/1,73 m^2 olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışma popülasyonu, 75 yaşında ve 75 yaşından büyük 2004 hastayı ve 3324 böbrek yetmezliği olan hastayı (eGFR < 60 mL/dak/173 m^2) içermektedir.

Çalışma boyunca, sitagliptin ve plasebo grupları arasındaki HbA_{1c}'nin genel tahmini ortalaması % 0,29 (0,01), % 95 GA (-0,32, -0,27); p < 0,001'dir.

Birincil kardiyovasküler sonlanım noktası ilk ortaya çıkan kardiyovasküler ölümün, ölümcül olmayan miyokard infarktüsün, ölümcül olmayan inmenin ya da stabil olmayan anjina'dan dolayı hastaneye kaldırılmanın bir kompozitidir. İkincil kardiyovasküler sonlanım noktaları ilk ortaya çıkan kardiyovasküler ölümü, ölümcül olmayan miyokard infarktüsü ya da ölümcül olmayan inmenin; ilk ortaya çıkan birincil kompozitin tek tek bileşenlerini; tüm nedenlere bağlı mortaliteyi; ve konjestif kalp yetmezliği sebebiyle hastaneye yatışı kapsar.

3 yıllık ortalama takipten sonra sitagliptin olağan klinik doza eklendiğinde, major advers kardiyovasküler bulguların riski ya da kalp yetmezliği nedeni ile hastaneye kaldırılma riski tip 2 diyabet hastalarında sitagliptin olmadan uygulanan olağan klinik doza kıyasla artmamıştır (Tablo 3).

Tablo 3. Kompozit kardiyovasküler sonuçların ve anahtar ikincil sonuçların oranı

	Sitagliptin 100 mg		**Plasebo**			
	Sayı (%)	**100 hasta başına yıllık insidans oranı***	**Sayı (%)**	**100 hasta başına yıllık insidans oranı***	**Risk oranı (% 95 GA)**	**p-değeri†**
Tedavi amaçlı popülasyon analizi						
Hasta Sayısı	**7332**		**7339**			
Birincil kompozit sonlanım noktası Kardiyovasküler ölüm, ölümcül olmayan miyokard infarktüs, ölümcül olmayan inme, ya da stabil olmayan anjina nedeniyle hastaneye kaldırılma	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89–1,08)	<0,001
İkincil kompozit sonlanım noktası Kardiyovasküler ölüm, ölümcül olmayan miyokard infarktüs, ya da ölümcül olmayan inme	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89–1,10)	<0,001
İkincil sonuç						
Kardiyovasküler ölüm	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89-1,19)	0,711
Tüm miyokard infarktüsler (ölümcül ve ölümcül olmayanlar)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81–1,11)	0,487
Tüm inmeler (Ölümcül ve ölümcül olmayanlar)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79–1,19)	0,760
Stabil olmayan anjina nedeniyle hastaneye kaldırılma	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70–1,16)	0,419
Herhangi bir nedenden dolayı ölüm	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90–1,14)	0,875
Kalp yetmezliği nedeni ile hastaneye kaldırılma ‡	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83–1,20)	0,983

*100 hasta başına yıllık insidans oranı şöyle hesaplanmıştır: 100 × (hastaların toplam sayısı ≥ 1 vaka yıllık takipte toplam hasta başına uygun maruziyet süresi boyunca)

†Bölgeye göre tabakalı Cox modeline dayanır. Kompozit sonlanım noktaları için, p değerleri risk oranını 1,3'den daha az olduğunu göstermeye çalışan inferiyor olmayan bir teste karşılık gelmektedir. Diğer tüm sonlanım noktaları için, p değerleri risk oranlarındaki farkların testine karşılık gelmektedir.
‡ Kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye kaldırılmanın analizi, kalp yetmezliği geçmişi için temel alınarak ayarlanmıştır.

Pediyatrik popülasyon
En az 12 hafta boyunca anti-hiperglisemik tedavi almayan (%6,5 ila %10 HbA1c ile) veya en az 12 hafta boyunca stabil bir insülin dozu alan (%7 ila %10 HbA1c ile) tip 2 diyabetli pediyatrik hastalarda (10-17 yaş) günde 1 kez 100 mg sitagliptinin etkililiği ve güvenliliğini değerlendirmek için 54 haftalık, çift kör bir çalışma yürütülmüştür. Hastalar, 20 hafta boyunca günde 1 kez 100 mg sitagliptin veya plasebo almak üzere randomize edilmiştir.

Ortalama referans HbA1c değeri 7,5'tur. 100 mg sitagliptin ile tedavi, 20. haftada HbA1c'de anlamlı bir iyileşme sağlamamıştır. Sitagliptin (N=95) ile tedavi edilen hastalarda HbA1c'deki azalma %0,0 iken, plasebo (N=95) ile tedavi edilen hastalarda %0,2'dir, fark - %0,2 (%95 GA: -0,7, 0,3) (bkz. bölüm 4.2).

5.2. Farmakokinetik özellikler
Genel 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. SANOSİTA'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 Cmaks 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 yaklaşık 198 litredir. Plazma proteinlerine geri dönüşümlü olarak bağlanan sitagliptin fraksiyonu düşüktür (%38).

Biyotransformasyon:
Sitagliptin esas olarak idrardan değişmeden atılır. Metabolizma ise minör bir yolaktır. 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. *İn vitro* çalışmalar sitagliptinin sınırlı metabolizması için esas enzim sorumluluğunun CYP2C8'in katkısıyla CYP3A4'de olduğunu göstermektedir.

İn 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 t½ 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 ilgisi henüz anlaşılamamıştır. Sitagliptin kendisinin renal atılımına aracılık edebilen p-glikoproteinin de substratıdır. Ancak bir p-glikoprotein inhibitörü olan siklosporin, sitagliptinin renal atılımını azaltmaz. Sitagliptin OCT2, OAT1 veya PEPT1/2 transporterleri için sübstrat değildir. Terapötik plazma konsantrasyonlarında sitagliptin OAT3 (IC50=160 µM) veya p-glikoprotein (250 µM'ye kadar) aracılı transportu *in vitro* inhibe etmemiştir. Bir klinik çalışmada sitagliptinin plazma digoksin konsantrasyonları üzerinde etkisi az olmuştur; bu da sitagliptinin zayıf p-glikoproteini inhibitörü olabileceğine işaret etmektedir.

Hastalardaki karakteristik özellikler
Sitagliptin farmakokinetikleri sağlıklı gönüllüler ve tip 2 diyabet hastaları arasında genel olarak benzerdir.

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 hafif, orta ve ciddi derecede böbrek yetmezliği olan ve hemodiyalize giren son evre böbrek hastalığı olan hastalar dahil edilmiştir. Buna ilave olarak, tip 2 diyabetli ve hafif, orta şiddette veya şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (SEBH dahil) böbrek yetmezliğinin sitagliptin farmakokinetiği üzerindeki etkileri, popülasyon farmakokinetik analizleri kullanılarak değerlendirilmiştir.

Normal sağlıklı kontrol deneklerine kıyasla, sitagliptinin plazma EAA'sı hafif böbrek yetmezliği (eGFR ≥ 60 ila <90 mL / dak) ve orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda (eGFR ≥ 45 ila < 60 mL/dk) sırasıyla yaklaşık 1,2 kat ve 1,6 kat artmıştır. Bu büyüklükteki artışlar klinik olarak anlamlı olmadığı için, bu hastalarda dozaj ayarlaması gerekli değildir.

Sitagliptinin plazma EAA'sı hemodiyalizde olan son evre böbrek hastalığı olan hastalar dahil orta derecede böbrek yetmezliği (eGFR ≥ 30 ila <45 mL / dak) olan hastalarda yaklaşık 2 kat, ciddi böbrek yetmezliği (eGFR <30 mL / dak) olan hastalarda yaklaşık 4 kat artmıştır.

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.

Böbrek fonksiyonu normal olan hastalardakine benzer plazma sitagliptin konsantrasyonlarına ulaşmak için eGFR < 45 ml/dk olan hastalarda 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:
Sitagliptinin farmakokinetiği (tek doz 50 mg, 100 mg ve 200 mg) tip 2 diyabetli pediyatrik hastalarda (10 ila 17 yaş) araştırılmıştır. Bu popülasyonda, sitagliptinin plazmada doz ayarlı EAA'sı (AUC=Eğri Altında Kalan Alan), 100 mg doz için tip 2 diyabetli yetişkin hastalara kıyasla yaklaşık %18 daha düşüktür. Bu, 50 mg ve 100 mg doz arasındaki düz farmakokinetik ve farmakodinamik ilişkisine dayalı olarak yetişkin hastalara kıyasla klinik olarak anlamlı bir fark görülmemektedir. 10 yaşın altındaki pediyatrik hastalarda sitagliptin ile hiçbir 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 fertiliteyle ilgili hiçbir istenmeyen etki gözlenmemiştir.

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

Üreme toksisitesi çalışmaları, insandaki maruz kalım düzeylerinden >29 kat daha yüksek sistemik maruz kalım düzeylerinde sıçanların yavrularında fetal kaburga malformasyonlarının (eksik, hipoplastik ve bağlı olmayan (serbest) kaburga kemiği) insidansında tedaviye bağlı hafif bir artış olduğunu göstermiştir. Tavşanlarda insandaki maruz kalım düzeylerinden >29 kat daha yüksek maruz kalım düzeylerinde maternal toksisite gözlenmiştir. Yüksek güvenlilik 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
Susuz dikalsiyum fosfat
Kroskarmelloz sodyum
Magnezyum stearat
Sodyum stearil fumarat

Film kaplama
Hipromelloz 2910 6cp
Hipromelloz 2910 15 cps
Kaprilik kaprik trigliserit
Triasetin
Titanyum dioksit (E 171)
Sarı demir oksit (E 172)
Kırmızı demir oksit (E 172)
Beyaz vaks
Fumed silika

6.2. Geçimsizlikler

Bildirilmemiştir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda 28 film kaplı tablet içeren opak PVC/PVDC-Al folyo 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 Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Sanovel İlaç San. ve Tic. A.Ş.
34394 Şişli – İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2021/559

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 27.12.2021
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

28.04.2022