

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ARLİPTİN 25 mg film kaplı tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Sitagliptin ..... 25 mg (28,343 mg sitagliptin hidroklorür monohidrat olarak)

#### Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Pembe renkli, yuvarlak film kaplı tablet.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

ARLİPTİN 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 $\gamma$ agonisti ile Kombinasyon*

Diyet ve egzersizle birlikte peroksizom proliferatör-aktive edici gama reseptör (PPAR $\gamma$ ) agonistinin (tiazolidindionlar) tek başına yeterli glisemik kontrolü sağlayamadığı durumlarda PPAR $\gamma$  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 ARLİPTİN sülfonilüre ve metformin ile kombine kullanılarak glisemik kontrolü geliştirmek için endikedir.

#### *Metformin ve PPAR $\gamma$ agonisti ile Kombinasyon*

Diyet ve egzersizle birlikte ikili metformin + PPAR $\gamma$  agonisti (tiazolidindionlar) tedavisinin yeterli glisemik kontrolü sağlayamadığı durumlarda ARLİPTİN metformin ve PPAR $\gamma$  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**

ARLİPTİN için önerilen doz günde bir kez 100 mg'dır. ARLİPTİN metformin ve/veya bir PPAR $\gamma$  agonisti ile birlikte kullanıldığında, metformin ve/veya PPAR $\gamma$  agonistinin dozu korunmalı ve sitagliptin eş zamanlı olarak verilmelidir.

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

### **Uygulama şekli**

ARLİPTİN yiyeceklerle birlikte veya açken alınabilir.

## **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

### **Böbrek yetmezliği**

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

Hafif böbrek bozukluğu olan hastalarda (tahmini glomerüler filtrasyon oranı [eGFR] $\geq$ 60 ila <90 ml/dk), ARLİPTİN dozunda ayarlama yapılması gerekmez.

Orta derecede böbrek bozukluğu olan hastalarda (tahmini glomerüler filtrasyon oranı [eGFR] $\geq$ 45 ila <60 ml/dk), ARLİPTİN dozunda ayarlama yapılması gerekmez.

Orta derecede böbrek bozukluğu olan hastalarda (tahmini glomerüler filtrasyon oranı [eGFR] $\geq$ 30 ila <45 ml/dk), ARLİPTİN dozu günde bir kez 50 mg'dır.

Ciddi böbrek bozukluğu olan (eGFR $\geq$ 15 ila <30 mL/dk) veya hemodiyaliz ya da periton diyalizi gerekenleri de içeren son evre böbrek hastalığı (SEBH) (eGFR <15 mL/dk) olan

hastalarda ARLİPTİN dozu günde bir kez 25 mg'dır. ARLİPTİN diyalize girilen zamandan bağımsız olarak uygulanabilir.

Böbrek fonksiyonuna bağlı doz ayarlaması gerektiğinden, böbrek fonksiyonunun ARLİPTİN'e 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.

### **Geriatrik popülasyon**

Yaşa bağlı doz ayarlamasına gerek yoktur.

### **Pediyatrik popülasyon**

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

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

ARLİPTİN 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

ARLİPTİN Tip 1 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. ARLİPTİN 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, ARLİPTİN ya da diğer potansiyel şüpheli ürünler bırakılmalıdır; akut pankreatit teşhisi doğrulanırsa ARLİPTİN tekrar başlatılmamalıdır. Pankreatit hikayesi olan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

#### Diğer anti-hiperglisemik tıbbi ürünlerle kombine kullanıldığında hipoglisemi

Sitagliptinin monoterapi şeklinde ve hipoglisemiye yol açmadığı bilinen ajanlarla (metformin veya bir PPAR $\gamma$  agonisti (tizolidindionlar)) 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

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

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

#### Hipersensitivite reaksiyonları

ARLİPTİN ile tedavi edilen hastalarda pazarlama sonrası ciddi hipersensitivite reaksiyonları bildirilmiştir. Bu reaksiyonlar anaflaksi, anjiyoödem ve Stevens-Johnson sendromu dahil ekfoliyatif deri reaksiyonlarıdır. Reaksiyonların başlangıcı tedaviye başlanmasından sonraki ilk 3 ayda, bazıları ilk dozdan sonra görülmüştür. Eğer bir hipersensitivite reaksiyonundan şüpheleniliyorsa ARLİPTİN 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. ARLİPTİN kullanırken ciltte oluşabilecek kabarcık ve erezyonların bildirilmesi hastalara anlatılmalıdır. Eğer büllöz pemfigoid riskinden şüphe edilirse ARLİPTİN 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.

#### Yardımcı maddeler

Uyarı gerektiren yardımcı madde içermemektedir.

### **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.

*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 organik anyon taşıyıcısı-3'ün (OAT3) 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.

*Metformin:* Günde iki defa birlikte verilen 50 mg sitagliptin ve 1000 mg metforminin çoklu dozları, Tip 2 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 konsantrasyonunun ( $C_{maks}$ ) 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.

*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. *In vivo* olarak sitagliptin, p-glikoproteinini<sup>2</sup>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)**

ARLİPTİN 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. ARLİPTİN diğer oral antihiperglisemik ilaçlar gibi gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

### **Laktasyon dönemi**

Sitagliptinin anne sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, sitagliptinin sütle atıldığını göstermektedir. ARLİPTİN 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**

ARLİPTİN'in 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, ARLİPTİN 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 etkiler 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 ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ); çok seyrek ( $< 1/10.000$ ) 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 |
|--|------------------------------|
| <b>Kan ve lenf sistemi hastalıkları</b>  |                              |
| Trombositopeni   | Seyrek                       |
| <b>Bağışıklık sistemi hastalıkları</b>   |                              |
| Anafilaktik yanıtları içeren aşırı duyarlılık reaksiyonları <sup>*,†</sup>     | Sıklık bilinmiyor            |
| <b>Metabolizma ve beslenme hastalıkları</b>                                    |                              |
| Hipoglisemi <sup>†</sup>   | Yaygın                       |
| <b>Sinir sistemi hastalıkları</b>  |                              |
| Baş ağrısı   | Yaygın                       |
| Baş dönmesi  | Yaygın olmayan               |
| <b>Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar</b>                  |                              |
| İnterstisyel akciğer hastalığı <sup>*</sup>                                    | Sıklık bilinmiyor            |
| <b>Gastrointestinal hastalıklar</b>  |                              |
| Kabızlık   | Yaygın olmayan               |
| Kusma <sup>*</sup>   | Sıklık bilinmiyor            |
| Akut pankreatit <sup>*,†,‡</sup>   | Sıklık bilinmiyor            |
| Ölümcül ve ölüme yol açmayan hemorajik ve nekrotizan pankreatit <sup>*,†</sup> | Sıklık bilinmiyor            |
| <b>Deri ve deri altı doku hastalıkları</b>                                     |                              |
| Kaşıntı <sup>*</sup>   | Yaygın olmayan               |
| Anjiyoödem <sup>*,†</sup>  | Sıklık bilinmiyor            |
| Döküntü <sup>*,†</sup>   | Sıklık bilinmiyor            |
| Ürtiker <sup>*,†</sup>   | Sıklık bilinmiyor            |
| Kutanöz vaskülit <sup>*,†</sup>  | Sıklık bilinmiyor            |

|   |                   |
|---|-------------------|
| Stevens-Johnson sendromunu içeren eksfoliyatif deri hastalıkları <sup>*,†</sup> | Sıklık bilinmiyor |
| Büllöz pemfigoid*   | Sıklık bilinmiyor |
| <b>Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları</b>                 |                   |
| Eklemler ağrısı*  | Sıklık bilinmiyor |
| Kas ağrısı*   | Sıklık bilinmiyor |
| Sırt ağrısı*  | Sıklık bilinmiyor |
| Artropati*  | Sıklık bilinmiyor |
| <b>Böbrek ve idrar yolu hastalıkları</b>  |                   |
| Böbrek fonksiyon bozukluğu*   | Sıklık bilinmiyor |
| Akut böbrek yetmezliği*   | Sıklık bilinmiyor |

\*Advers reaksiyonlar pazarlama sonrası takiple belirlenmiştir.

<sup>†</sup>Bkz. Bölüm 4.4.

<sup>‡</sup>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 sitagliptinde >% 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 kombinasyonu ile 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 kombinasyonu ile yaygın), periferik ödem (pioglitazonla veya pioglitazon ve metformin kombinasyonu ile yaygın), uyku hali ve diyare (metforminle yaygın olmayan) ve ağız kuruluğunu (insülinle yaygın değil (metforminle birlikte veya metformin olmaksızın)) içermektedir.

#### TECOS Kardiyovasküler Güvenlilik Çalışması

Sitagliptin ile Kardiyovasküler Sonuçların Değerlendirilmesi Çalışması (TECOS), günlük 100 mg doz (veya eğer temel eGFR  $\geq 30$  ve  $< 50$  mL/dk/1,73 m<sup>2</sup> ise günlük 50 mg) sitagliptin ile tedavi edilen 7.332 hasta ve tedavi amaçlı popülasyonda plasebo ile tedavi edilen 7.339 hasta içermiştir. Her iki tedavi de hemoglobin A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) 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: eposta: 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

ARLİPTİN, dipeptil peptidaz 4 (DPP-4) inhibitörü olarak adlandırılan oral antihyperglisemik 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 glukozaya bağımlı insülinotropik polipeptidi (GIP) içeren inkretin hormonlar, gün boyunca bağırsak tarafından salgılanır ve yemek yenmesine

yanıt olarak düzeyleri yükselir. İncretinler glukoz homeostazının fizyolojik olarak düzenlenmesinden sorumlu endojen sistemin bir parçasıdır. Kan glukoz konsantrasyonları normal veya yüksek olduğunda, GLP-1 ve GIP insülin sentezini artırır ve siklik AMP dahil hücre içi sinyalleme yolları aracılığıyla pankreastaki beta hücrelerinden insülin salıverilmesi artar. Tip II diyabetli hayvan modellerinde, GLP-1 veya DPP-4 inhibitörleri ile tedavinin beta hücrelerinin glukozu 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 glukozu 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 glukozu bağımlı olarak glukagon seviyelerini düşürür. Hiperglisemisi olan Tip II diyabet hastalarında, insülin ve glukagon seviyelerindeki bu değişiklikler HbA<sub>1c</sub> azalmasına ve açlık ve yemek sonrası glukoz konsantrasyonlarının düşmesine sebep olur. Sitagliptinin glukozu 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).

Sitagliptin 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<sub>1c</sub>, açlık kan şekeri (AKŞ) ve öğünden 2 saat sonraki tokluk kan şekeri (2. saatteki TKŞ) plaseboya göre anlamlı iyileşmeler sağlamıştır. HOMA- $\beta$  (Homeostasis Model Değerlendirmesi -  $\beta$ ), 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. Sitagliptin 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 IU/gündü. Premiks olmayan insülin (orta/uzun etkili) alan hastalarda, ortalama günlük doz 44,3 IU/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<sub>1c</sub> sonuçları \***

| Çalışma   | Başlangıçtaki ortalama HbA <sub>1c</sub> (%) | Başlangıçtaki HbA <sub>1c</sub> 'ye göre ortalama değişim (%) <sup>†</sup> | HbA <sub>1c</sub> 'de plaseboya göre düzeltilmiş ortalama değişim (%) <sup>†</sup> (%95 GA) |
|---|--|--|---|
| <b>Monoterapi Çalışmaları</b>   |  |  |   |
| Günde bir kez sitagliptin 100 mg <sup>s</sup> (N= 193)  | 8,0  | -0,5   | -0,6 <sup>‡</sup><br>(-0,8, -0,4)   |
| Günde bir kez sitagliptin 100 mg <sup>l</sup> (N= 229)  | 8,0  | -0,6   | -0,8 <sup>‡</sup><br>(-1,0, -0,6)   |
| <b>Kombine Tedavi Çalışmaları</b>   |  |  |   |
| Devam eden metformin tedavisine eklenen günde bir kez sitagliptin 100 mg <sup>l</sup> (N=453)               | 8,0  | -0,7   | -0,7 <sup>‡</sup><br>(-0,8, -0,5)   |
| Devam eden pioglitazon tedavisine eklenen günde bir kez sitagliptin 100 mg <sup>l</sup> (N=163)             | 8,1  | -0,9   | -0,7 <sup>‡</sup><br>(-0,9, -0,5)   |
| Devam eden glimepirid tedavisine eklenen günde bir kez sitagliptin 100 mg <sup>l</sup> (N=102)              | 8,4  | -0,3   | -0,6 <sup>‡</sup><br>(-0,8, -0,3)   |
| Devam eden glimepirid + metformin tedavisine eklenen günde bir kez sitagliptin 100 mg <sup>l</sup> (N=115)  | 8,3  | -0,6   | -0,9 <sup>‡</sup><br>(-1,1, -0,7)   |
| Devam eden pioglitazon + metformin tedavisine eklenen günde bir kez sitagliptin 100 mg <sup>#</sup> (N=152) | 8,8  | -1,2   | -0,7 <sup>‡</sup><br>(1,0, -0,5)  |
| Başlangıç tedavisi (günde iki kez) <sup>l</sup> : sitagliptin 50 mg + metformin 500 mg (N=183)              | 8,8  | -1,4   | -1,6 <sup>‡</sup><br>(-1,8, -1,3)   |

|  |     |                   |                                   |
|--|-----|-------------------|-----------------------------------|
| Başlangıç tedavisi (günde iki kez) <sup>†</sup> :<br>sitagliptin 50 mg + metformin 1000 mg<br>(N=178)                | 8,8 | -1,9              | -2,1 <sup>‡</sup><br>(-2,3, -1,8) |
| Devam eden insülin (+/- metformin)<br>tedavisine eklenen günde bir kez<br>sitagliptin 100 mg <sup>‡</sup><br>(N=305) | 8,7 | -0,6 <sup>¶</sup> | -0,6 <sup>¶</sup><br>(-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<sub>1c</sub> (%).

<sup>†</sup> 24. haftadaki HbA<sub>1c</sub> (%).

<sup>#</sup> 26. haftadaki HbA<sub>1c</sub> (%).

<sup>¶</sup> Vizit 1'de metformin kullanımı (evet/hayır), Vizit 1'de insülin kullanımı (premikks veya premiks olmayan [ara ya da uzun süreli etkili]) ve başlangıç değerine göre düzeltilmiş en küçük kare ortalaması. 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 1.900 mg'dır. Ortalama başlangıç değerlerine (%7-2) göre HbA<sub>1c</sub>'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 sitagliptin veya glipizid (bir sülfonilüre) eklenmesinin etkililiğini ve güvenliliğini karşılaştıran bir çalışmada sitagliptin HbA<sub>1c</sub>'yi azaltma bakımından glipizid ile benzer bulunmuştur. Karşılaştırma grubunda kullanılan ortalama glipizid dozu günde 10 mg idi 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 1.500 mg) insülin glarjine sitagliptin (günde 100 mg) eklenmesinin insülin azaltma etkinliğini ve güvenilirliğini değerlendirmek için 660 hastanın katıldığı, 24 haftalık plasebo kontrollü bir çalışma tasarlanmıştır. Başlangıç HbA<sub>1c</sub> değeri %8,74 ve başlangıç insülin dozu 37 IU/gün'dür. Hastalara insülin glarjin dozlarını parmakdan 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<sub>1c</sub>'de azalma -%1,31 iken, 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 epizodu 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 (tahmini glomerüler filtrasyon hızı < 50 ml/dk) olan 423 hastayı içermiştir. 54 hafta sonra, HbA<sub>1c</sub>'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 güvenilirlik 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<sub>1c</sub>'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 güvenilirlik 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/dk) ve Tip 2 diyabeti olan 91 hastayı içeren diğer bir çalışmada, günde bir kez 25 mg veya 50 mg sitagliptin tedavisinin güvenilirlik ve tolerabilitesi plaseboyla genel olarak benzer bulunmuştur. Ayrıca, 12 hafta sonra HbA<sub>1c</sub>'de (sitagliptin -% 0,59; plasebo -% 0,18) ve açlık kan şekeri (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 HbA<sub>1c</sub> ≥ % 6,5 ile % 8,0 kardiyovasküler rahatsızlığı olan, günlük 100 mg sitagliptin (7332) alan (eGFR ≥ 30 ve < 50 mL/dk/1,73 m<sup>2</sup> ise günlük 50 mg alan) ya da HbA<sub>1c</sub> ve kardiyovasküler risk faktörleri için bölgesel standartları hedefleyen olağan klinik doza eklenmiş plasebo (7339) alan 14671 hastada yapılmış randomize bir çalışmadır. eGFR < 30 mL/dk/1,73 m<sup>2</sup> olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışma popülasyonu, 75 yaşında ve 75 yaşından büyük 2004 hastayı ve 3324 böbrek yetmezliği olan hastayı (eGFR < 60 mL/dk/1,73 m<sup>2</sup>) içermektedir.

Çalışma boyunca, sitagliptin ve plasebo grupları arasındaki HbA<sub>1c</sub>'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 anjinadan 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.

Ortalama 3 yıllık takipten sonra sitagliptin olağan klinik doza eklendiğinde, majör 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    |   | Risk oranı<br>(% 95 GA) | p-değeri <sup>†</sup> |
|---|--------------------|---|------------|---|-------------------------|-----------------------|
|   | Sayı (%)           | 100 hasta başına yıllık insidans oranı* | Sayı (%)   | 100 hasta başına yıllık insidans oranı* |                         |                       |
| <b>Tedavi amaçlı popülasyon analizi</b>   |                    |   |            |   |                         |                       |
| <b>Hasta Sayısı</b>   | 7332               |   | 7339       |   |                         |                       |
| <b>Birincil kompozit sonlanım noktası</b><br>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                |
| <b>İkincil kompozit sonlanım noktası</b><br>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                |
| <b>İkincil sonuç</b>  |                    |   |            |   |                         |                       |
| 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 <sup>‡</sup>  | 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:  $100 \times (\text{hastaların toplam sayısı} \geq 1 \text{ vaka yıllık takipte toplam hasta başına uygun maruziyet süresi boyunca})$

<sup>†</sup>Bölgeye göre tabakalı Cox modeline dayanır. Kompozit sonlanım noktaları için, p değerleri risk oranını 1,3'ten daha az olduğunu göstermeye çalışan inferiyor olmayan bir teste karşılık gelmektedir. Diğer tüm sonlanım noktaları için, p değerleri risk oranlarındaki farkların testine karşılık gelmektedir.

<sup>‡</sup> Kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye kaldırılmanın analizi, kalp yetmezliği geçmişi için temel alınarak ayarlanmıştır.



## 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  $8,52 \mu M \cdot \text{saat}$ ,  $C_{maks}$  950 nM olduğu gözlenmektedir. Sitagliptinin mutlak biyoyararlanım oranı yaklaşık % 87'dir. ARLİPTİN'in yüksek oranda yağ içeren yemeklerle birlikte alınmasının ilacın farmakokinetiği üzerine etkisi olmadığından sitagliptin yiyeceklerle birlikte veya açken alınabilir.

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

#### Dağılım:

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

#### Biyotransformasyon:

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

[ $^{14}C$ ] ile işaretli sitagliptinin oral yoldan verilmesini takiben radyoaktivitenin yaklaşık % 16'sı sitagliptin metabolitleri olarak atılmıştır. Altı metabolit eser miktarda saptanmıştır ve bunların sitagliptinin plazma DDP-4 inhibitör etkisine bir katkıda bulunmadığı düşünülmektedir. *In vitro* çalışmalar sitagliptinin sınırlı metabolizması için esas enzim sorumluluğunun CYP2C8'in katkısıyla CYP3A4'de olduğunu göstermektedir.

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

#### Eliminasyon:

Sağlıklı kişilere [ $^{14}C$ ] ile işaretli sitagliptinin oral yolla verilmesinden sonra, radyoaktivitenin yaklaşık % 100'ünün dozajdan sonraki 1 hafta içerisinde feçes (% 13) veya idrarla (% 87) eliminasyonu görülmüştür. 100 mg dozun oral yoldan alınmasını takiben oluşan görünen terminal  $t_{1/2}$  yaklaşık 12,4 saattir. Sitagliptin çoklu dozlarda sadece minimal olarak birikir. Renal klerens yaklaşık 350 ml/dakikadır.

Sitagliptinin eliminasyonu esas olarak böbrekler yoluyla ve aktif 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 anlaşılabilir değildir. Sitagliptin kendisinin renal atılımına aracılık edebilen p-glikoprotein de substratıdır. Ancak bir p-glikoprotein inhibitörü olan siklosporin, sitagliptinin renal atılımını azaltmaz. Sitagliptin OCT2, OAT1 veya PEPT1/2 transporterleri için substrat değildir.

Terapötik plazma konsantrasyonlarında sitagliptin OAT3 (IC<sub>50</sub>=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**

Sitagliptinin farmakokinetiği 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) farmakokinetik özellikleri, normal sağlıklı bireylerde ve değişen derecelerde kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda karşılaştırılmıştır. Çalışmaya 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/dk) 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 orta derecede böbrek yetmezliği (eGFR≥30 ila <45 mL/dk) olan hastalarda yaklaşık 2 kat, hemodiyalizde olan son evre böbrek hastalığı olan hastalar dahil ciddi böbrek yetmezliği (eGFR <30 mL/dk) 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 skoru ≤9) karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir.

Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarla yapılmış klinik çalışma bulunmamaktadır (Child-Pugh skoru >9). Esas olarak böbreklerden atılması nedeniyle, şiddetli karaciğer yetmezliğinde sitagliptinin farmakokinetiğinin etkilenmediği düşünülmektedir.

#### Yaşlılar:

Yaş a bağlı olarak doz ayarlaması gerekmemektedir. Faz I ve Faz II alışma verilerinin popölasyon farmakokinetik analizleri temel alındığında, yaşın sitagliptinin farmakokinetiğinde klinik olarak anlamlı bir etki oluşturmadığı görülmektedir. Yaşlı kişilerde (65–80 yaş), daha geçen olanlarla karşılaştırıldığında plazma konsantrasyonlarının %19 daha fazla olduğu görülmüştür.

#### Çocuklar:

Çocuk hastalarda sitagliptin ile çalışma yapılmamıştır.

#### Diğer hasta zellikleri:

Vücut kütle indeksini (VKİ), ırk ve cinsiyeti temel alan bir doz ayarlaması gerekmemektedir. Faz I ve Faz II alışma verilerinin popölasyon farmakokinetik analizine ve Faz I farmakokinetik verilerin birleştirilmiş analizine dayanarak, bu hasta özelliklerinin sitagliptinin farmakokinetiğine klinik olarak anlamlı bir etkisi saptanmamıştır.

### **5.3. Klinik ncesi 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 kuma, 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 ncesi 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 fertilityle 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 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**

Susuz dibazik kalsiyum fosfat  
Mikrokristalin selüloz PH112  
Mikrokristalin selüloz PH200 LM  
Kroskarmelloz sodyum  
Magnezyum stearat

*Opadry II 85F97191 pembe içeriği;*

Polivinil alkol  
Polietilen glikol / makrogol  
Talk  
Titanyum dioksit (E 171)  
Kırmızı demir oksit (E 172)  
Sarı demir oksit (E 172)

### **6.2. Geçimsizlikler**

Bildirilmemiştir.

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

Kutuda 28 film kaplı tablet içeren PVC/PE/PVDC Opak / Alüminyum 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 ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

Son kullanma tarihi geçmiş veya kullanılmayan ilaçları çöpe atmayınız! Çevre ve Şehircilik Bakanlığınca belirlenen toplama sistemine veriniz.

**7. RUHSAT SAHİBİ**

Ali Raif İlaç San. A.Ş.  
Yeşilce Mahallesi  
Doğa Sokak No:4  
34418 Kağıthane/İSTANBUL

**8. RUHSAT NUMARASI**

2021/490

**9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 03.12.2021

Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**