

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VELMETİA 50/850 mg film kaplı tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin maddeler:

Sitagliptin	50 mg (64.25 mg sitagliptin fosfat monohidrat olarak).
Metformin hidroklorür	850 mg

#### Yardımcı maddeler:

Sodyum stearil fumarat	22.34 mg
Sodyum lauril sülfat	5.590 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Açık pembe, bir yüzünde '515' yazan diğer yüzü boş, çentiksiz film kaplı tablet.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

Tip 2 diabetes mellituslu hastalarda:

VELMETİA diyet ve egzersiz yeterli glisemik kontrol sağlamadığında glisemik kontrolü iyileştirmek için başlangıç tedavisi olarak endikedir.

VELMETİA tek başına metforminin maksimum tolere edilen dozuyla yeterli düzeyde kontrol edilemeyen veya güncel olarak sitagliptin ve metformin kombinasyonu ile tedavi edilen hastalarda glisemik kontrolü iyileştirmek için diyet ve egzersize ek tedavi olarak endikedir.

VELMETİA metforminin maksimum tolere edilen dozu ve bir sülfonilüre ile yeterli düzeyde kontrol edilemeyen hastalarda diyet ve egzersize ek olarak bir sülfonilüre ile kombinasyon (üçlü kombinasyon tedavisi) şeklinde de endikedir.

VELMETİA metforminin tolere edilen maksimum dozu ve bir peroksizom proliferatörüyle aktifleşen reseptör gama (PPAR $\gamma$ ) agonisti (tizolidindionlar) ile yeterli düzeyde kontrol edilemeyen hastalarda diyet ve egzersize ek olarak bir PPAR $\gamma$  agonisti ile kombinasyon (üçlü kombinasyon tedavisi) şeklinde endikedir.

VELMETİA stabil insülin dozu ve metformin ile yeterli düzeyde glisemik kontrole ulaşamayan hastalarda diyet ve egzersiz ile birlikte insüline ilave tedavi olarak kombinasyon (üçlü kombinasyon tedavisi) şeklinde glisemik kontrolü iyileştirmek için de endikedir.

## 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

### **Pozoloji :**

Önerilen maksimum günlük doz, 100 mg sitagliptini geçmemek üzere, VELMETİA ile yapılan antihyperglisemik tedavi dozu, hastanın mevcut rejimi, etkinliği ve tolere edilebilirliğine göre kişiye özgü hale getirilmelidir.

### **Uygulama şekli:**

VELMETİA genelde, metformin ile ilgili gastrointestinal (GI) yan etkilerin azaltılması için, kademeli doz artırımını ile beraber yemeklerle birlikte günde iki kez verilmelidir.

### **Uygulama sıklığı ve süresi:**

VELMETİA'nın başlangıç dozu, hastanın mevcut rejimine göre ayarlanmalıdır.

VELMETİA, günde iki defa yemeklerle beraber verilmelidir. Aşağıdaki dozlar mevcuttur:

50 mg sitagliptin / 500 mg metformin hidroklorür

50 mg sitagliptin / 850 mg metformin hidroklorür

50 mg sitagliptin / 1000 mg metformin hidroklorür

### *Metforminle monoterapide yeterli kontrolün sağlanamadığı hastalarda:*

Tek başına metformin uygulanırken yeterli kontrolün sağlanamadığı hastalarda, VELMETİA'nın başlangıç dozu genellikle daha önceden alınmakta olan metformin dozu ve sitagliptinin günde iki defa 50 mg alınan (100 mg'lık günlük toplam doz) dozuna eşit olmalıdır.

### *Sitagliptin ve metformin eş zamanlı verilirken geçiş yapılan hastalarda:*

Sitagliptin ve metformini eş zamanlı kullanan hastalarda, VELMETİA'ya geçiş sırasında sitagliptin ve metforminin daha önceden verilmekte olduğu dozlar ile başlanabilir.

### *Metforminin maksimum tolere edilen dozu ve bir sülfonilüre ile ikili kombine tedaviyle yeterli düzeyde kontrol edilemeyen hastalarda:*

VELMETİA dozu, günde iki kez 50 mg (toplam günlük doz 100 mg) sitagliptin dozu ve halihazırda alınan doza benzer dozda metformin sağlamalıdır. VELMETİA bir sülfonilüre ile birlikte kullanılırken, hipoglisemi riskini azaltmak için daha düşük doz sülfonilüre gerekir (bkz. bölüm 4.4).

### *Metforminin tolere edilen maksimum dozu ve bir PPAR $\gamma$ agonistini içeren ikili kombine tedaviyle yeterli düzeyde kontrol edilemeyen hastalarda:*

VELMETİA dozu, günde iki kez 50 mg (toplam günlük doz 100 mg) sitagliptin dozu ve halihazırda alınan doza yakın dozda metformin sağlamalıdır.

### *Metforminin tolere edilen maksimum dozu ve insülini içeren ikili kombine tedaviyle yeterli düzeyde kontrol edilemeyen hastalarda:*

VELMETİA dozu, günde iki kez 50 mg (toplam günlük doz 100 mg) sitagliptin dozu ve halihazırda alınan doza yakın dozda metformin sağlamalıdır. VELMETİA insülin ile birlikte kullanılırken, hipoglisemi riskini azaltmak için daha düşük bir insülin dozu gerekebilir (bkz. Bölüm 4.4).

Metforminin farklı dozlarını sağlamak üzere VELMETİA 50 mg sitagliptin ve 850 mg metformin hidroklorür veya 1000 mg metformin hidroklorür dozajlarında sunulmaktadır.

Tüm hastalar karbonhidrat alımlarını gün içine dengeli bir şekilde dağıtarak diyetlerine devam etmelidir. Aşırı kilolu hastalar enerji kısıtlamalı diyetlerine devam etmelidir.

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

##### **Böbrek yetmezliği :**

VELMETİA orta derecede veya şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu (kreatinin klerensi < 60 ml/dak) olan hastalarda kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.3 ve 4.4).

##### **Karaciğer yetmezliği :**

VELMETİA karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.3 ve 5.2).

##### **Pediyatrik popülasyon :**

18 yaş altındaki çocuklarda, güvenilirlik ve etkinlik ile ilgili verilerin olmaması nedeniyle VELMETİA kullanımı önerilmemektedir.

##### **Geriatrik popülasyon :**

Metformin ve sitagliptin böbrekler yoluyla atıldığından, VELMETİA yaş ilerledikçe dikkatli kullanılmalıdır. Özellikle yaşlılarda metformin ile ilişkili laktik asidozu önlemek için böbrek fonksiyonunun takip edilmesi gerekir (bkz. bölüm 4.3 ve 4.4).

#### **4.3. Kontrendikasyonlar**

VELMETİA'nın kontrendike olduğu hastalar:

- Etkin maddelere veya yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılık (bkz. bölüm 4.4. ve 4.8);
- Diyabetik ketoasidoz, diyabetik pre-koma;
- Orta derecede ve şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu (kreatinin klerensi < 60 mL/dak) (bkz. bölüm 4.4);
- Böbrek fonksiyonunu değiştirme potansiyeline sahip aşağıdakileri içeren akut durumlar:
  - dehidratasyon,
  - şiddetli enfeksiyon,
  - şok,
  - iyotlu kontrast maddelerin intravasküler yolla uygulanması (bkz. bölüm 4.4);
- Dokularda hipoksiye yol açabilen, aşağıdakiler dahil akut veya kronik hastalık:
  - kalp veya solunum yetmezliği,
  - yakın tarihte miyokard infarktüsü,
  - şok;
- Karaciğer fonksiyon bozukluğu;
- Akut alkol intoksikasyonu, alkolizm;
- Emzirme.

#### **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

##### Genel:

VELMETİA, tip I diyabeti olan hastalarda ve diyabetik ketoasidoz tedavisi için kullanılmamalıdır.

### Pankreatit

Pazarlama sonrası dönemde, sitagliptin kullanan hastalarda ölümcül ve ölüme yol açmayan hemorajik veya nekrotizan formları da içeren akut pankreatit raporları alınmıştır. Bu raporlar büyüklüğü bilinmeyen bir popülasyondan gönüllü olarak alındığından, bu olayların sıklığını güvenilir şekilde hesaplamak veya ilaca maruz kalımla nedensel ilişkiyi ortaya koymak genellikle mümkün olmamaktadır. Hastalar akut pankreatitin karakteristik semptomu hakkında bilgilendirilmelidir: şiddetli ve devamlı karın ağrısı. Sitagliptin bırakıldıktan sonra pankreatitin ortadan kalktığı gözlenmiştir. Pankreatitten şüphelenilirse, VELMETİA ve diğer kuşkulu tıbbi ürünlerin kullanımı durdurulmalıdır.

### Böbrek fonksiyonunun takibi:

Metformin ve sitagliptinin önemli ölçüde böbrekler yoluyla atıldığı bilinmektedir. Metformin birikimi ve laktik asidoz riski böbrek fonksiyonunda bozulma derecesiyle artar. Bu nedenle serum kreatinin düzeyleri kendi yaş grubuna göre normalin üst sınırından daha yüksek olan hastalar VELMETİA almamalıdır. İleri yaştaki hastalarda, yeterli glisemik etki için gereken minimum dozu bulmak için VELMETİA dikkatle titre edilmelidir çünkü yaşlanma böbrek fonksiyonunda azalmayla ilişkili olabilir. Yaşlı hastalarda (özellikle 80 yaş ve üzeri) böbrek fonksiyonu düzenli olarak takip edilmelidir.

VELMETİA tedavisine başlanmadan önce ve ardından en azından yılda bir kez böbrek fonksiyonu değerlendirilmeli ve normal olduğu doğrulanmalıdır. Böbrek fonksiyon bozukluğu gelişmesi beklenen hastalarda, böbrek fonksiyonu daha sık değerlendirilmeli ve böbrek bozukluğu bulguları saptanırsa VELMETİA kesilmelidir.

### Bir Sülfonilüre veya İnsülin ile Kombinasyonda Hipoglisemi:

Diğer antihiperglisemik ajanlarda olduğu gibi, sitagliptin metformin ve sülfonilüre veya insülin gibi hipoglisemiye yol açtığı bilinen ilaçlarla birlikte kullanıldığında sülfonilüreye veya insüline bağlı hipoglisemi insidansı, metformin, bir sülfonilüre veya insülin ile plasebonun kombinasyonuna göre daha yüksek bulunmuştur. Dolayısıyla, sülfonilüreye veya insüline bağlı hipoglisemi riskini azaltmak için sülfonilürenin veya insülinin daha düşük bir dozunun kullanımı düşünülebilir.

### *Sitagliptin Fosfat*

### Bir Sülfonilüre veya İnsülin ile Kombinasyonda 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 benzerdi. Diğer antihiperglisemik ajanlarda olduğu gibi, sitagliptin sülfonilüre veya insülin gibi hipoglisemiye yol açtığı bilinen ilaçlarla birlikte kullanıldığında sülfonilüreye veya insüline bağlı hipoglisemi insidansı plaseboya göre daha yüksek bulunmuştur. Dolayısıyla, sülfonilüreye veya insüline bağlı hipoglisemi riskini azaltmak için sülfonilürenin veya insülinin daha düşük bir dozunun kullanımı düşünülebilir.

### Hipersensitivite reaksiyonları:

VELMETİA'nın bileşenlerinden biri olan sitagliptin ile tedavi edilen hastalarda pazarlama sonrası dönemde ciddi hipersensitivite reaksiyonları bildirilmiştir. Bu reaksiyonlar anaflaksi, anjiyoödem ve Stevens-Johnson sendromu dahil ekfoliyatif deri reaksiyonlarıdır. Bu raporlar büyüklüğü bilinmeyen bir popülasyondan gönüllü olarak alındığından, bu olayların sıklığını güvenilir şekilde hesaplamak veya ilaca maruz kalımla nedensel ilişkiyi ortaya koymak genellikle mümkün olmamaktadır. Reaksiyonların başlangıcı sitagliptin ile tedaviye

başlanmasından sonraki ilk 3 ayda, bazıları ise ilk dozdan sonra görülmüştür. Eğer bir hipersensitivite reaksiyonundan şüpheleniliyorsa VELMETİA kullanımına devam edilmemeli, reaksiyonların diğer potansiyel nedenleri değerlendirilmeli ve gerekiyorsa alternatif bir diyabet tedavisine başlanmalıdır (bkz. bölüm 4.8).

### *Metformin hidroklorür*

#### Laktik asidoz:

Laktik asidoz VELMETİA tedavisi sırasında metformin birikimine bağlı olarak oluşabilen, nadir fakat ciddi bir metabolik komplikasyondur ve olguların yaklaşık % 50'sinde ölüme sonuçlanır. Laktik asidoz diabetes mellitusu da içeren pek çok patofizyolojik durumla ilişkili olarak ve dokularda anlamlı perfüzyon azlığı ve hipoksemi olduğunda da ortaya çıkabilir. Laktik asidoz kanda yükselmiş laktat düzeyleri (>5 mmol/L), kan pH'ında azalma, anyon açığına artışla birlikte elektrolit bozuklukları ve laktat/pirüvat oranında artış ile karakterizedir. Laktik asidozun nedeni olarak metforminden kuşkulandığında, metforminin plazmadaki düzeyleri 5 µg/mL bulunmuştur.

Metformin hidroklorür alan hastalarda laktik asidozun bildirilen insidansı çok düşüktür (yaklaşık 0.03 olgu/1000 hasta yılı ve yaklaşık 0.015 ölümcül olgu/1000 hasta yılı). Klinik çalışmalarda 20,000 hasta yılından fazla metformin maruz kalımında, laktik asidoz bildirim olmamıştır. Bildirilen olgular hem intrinsik böbrek hastalığı hem de renal hipoperfüzyon dahil anlamlı böbrek yetersizliği olan diyabetik hastalarda ve sıklıkla, eş zamanlı olarak pek çok ilaç kullanımı ve eşlik eden birden fazla tıbbi/cerrahi sorun varlığında ortaya çıkmıştır. Farmakolojik tedavi gerektiren konjestif kalp yetmezliği olan hastalar (özellikle hipoperfüzyon ve hipoksemi riski taşıyan kararsız veya akut konjestif kalp yetmezliği olanlar) laktik asidoz açısından daha fazla risk altındadır. Laktik asidoz riski böbrek fonksiyon bozukluğunun derecesi ve yaşla birlikte artar. Dolayısıyla laktik asidoz riski, metformin alan hastalarda böbrek fonksiyonu düzenli şekilde izlenerek ve metforminin etkili minimum dozu kullanılarak önemli ölçüde azaltılabilir. Özellikle yaşlılarda tedaviye böbrek fonksiyonunun dikkatle takibi eşlik etmelidir. 80 yaş ve üzeri hastalarda, kreatinin klerensi ölçümü böbrek fonksiyonunda azalma olmadığını göstermedikçe metformin tedavisine başlanmamalıdır çünkü bu hastalar laktik asidoz gelişimine daha yatkındır. Ayrıca, hipoksemi, dehidratasyon veya sepsis ile ilişkili herhangi bir durum varlığında metformin derhal kesilmelidir. Karaciğer fonksiyon bozukluğu laktatı uzaklaştırma yeteneğini önemli ölçüde sınırladığından, karaciğer hastalığına dair klinik veya laboratuvar bulguları olan hastalarda metformin kullanımından genel olarak kaçınılmalıdır. Metformin kullanımı sırasında hastalar akut veya kronik olarak aşırı alkol tüketimine karşı uyarılmalıdır çünkü alkol metformin hidroklorürün laktat metabolizması üzerindeki etkilerini güçlendirir. Ek olarak, metformin intravasküler radyokontrast içeren herhangi bir tetkikten ve cerrahi prosedürden önce geçici olarak bırakılmalıdır.

Laktik asidoz genellikle farkına varılmadan başlar ve sadece kırıklık, kas ağrıları, solunum sıkıntısı, uyuklama artışı gibi spesifik olmayan semptomlar ve karın bölgesinde spesifik olmayan rahatsızlık eşliğinde gelişir. Ayrıca, hipotermi, hipotansiyon ve daha belirgin asidoz ile dirençli bradikardiler görülebilir. Hasta ve doktoru bu tip semptomların muhtemel önemi konusunda bilinçli olmalı ve hastaya bu semptomları yaşadığında derhal doktoruyla görüşmesi söylenmelidir. Durum açıklığa kavuşturuluncaya kadar metformin bırakılmalıdır. Serum elektrolitleri, ketonlar, kan glukozu ve gerekirse, kan pH, laktat düzeyleri ve hatta kan metformin düzeylerinin ölçümü yararlı olabilir. Tedavinin başlangıcında sık görülen gastrointestinal semptomların, hasta herhangi bir metformin doz düzeyinde stabilize

edildikten sonra ilaca bağılı olması ihtimali yoktur. Daha geç dönemde gastrointestinal semptomların görülmesi laktik asidoza veya başka bir ciddi hastalığa bağılı olabilir.

Metformin alan hastalarda açlık venöz plazma laktat düzeylerinin normalin üst sınırından yüksek ancak 5 mmol/L'den düşük olması mutlaka laktik asidoz geliştiğini göstermeyebilir ve yeterli düzeyde kontrol edilemeyen diyabet veya obezite, aşırı fiziksel aktivite veya örnek alınmasında teknik sorunlar gibi başka mekanizmalarla açıklanabilir.

Ketoasidoz (ketonüri ve ketonemi) bulgularının olmadığı metabolik asidozlu diyabetik hastalarda laktik asidozdan kuşulanılmalıdır.

Laktik asidoz hastane ortamında acilen tedavi edilmesi gereken bir tıbbi durumdur. Metformin alırken laktik asidoz gelişen hastada ilaç derhal kesilmeli ve hemen destekleyici genel müdahaleler yapılmalıdır. Metformin hidroklorür diyalizle uzaklaştırılabildiğinden (iyi hemodinamik koşullarda dakikada 170 mL'ye kadar klerens), asidozu düzeltmek ve birikmiş metformini uzaklaştırmak için derhal hemodiyaliz yapılması önerilir. Genellikle bu tip müdahale semptomları hemen ortadan kaldırır ve iyileşme sağlar (bkz. Kontrendikasyonlar).

#### Hipoglisemi:

Tek başına metformin alan hastalarda normal koşullarda hipoglisemi görülmez ancak kalori alımı yetersiz olduğunda, aşırı egzersiz kalori takviyesiyle telafi edilmediğinde veya başka glukoz düşürücü ajanlar (sülfonilüreler ve insülin gibi) veya etanol eş zamanlı olarak kullanıldığında ortaya çıkabilir. Yaşlı, güçten düşmüş, kötü beslenen hastalar ve adrenal veya hipofiz yetmezliği olan ve alkol intoksikasyonu yaşayan kişiler hipoglisemik etkilere daha yatkındır. Yaşlılarda ve beta-adrenerjik bloker ilaçlar alan kişilerde hipoglisemiye teşhis etmek zor olabilir.

#### Böbrek fonksiyonunu veya metforminin vücutta dağılımını etkileyebilen ilaçların eş zamanlı kullanımı

Böbrek fonksiyonunu etkileyebilen veya anlamlı hemodinamik değişikliğe yol açan ya da metforminin vücutta dağılımını etkileyen (örn., böbreklerde tübüler sekresyonla atılan katyonik ilaçlar) eş zamanlı ilaçlar dikkatli kullanılmalıdır.

#### İntravasküler iyotlu kontrast maddelerin uygulanmasını içeren radyolojik tetkikler (örn., intravenöz ürogram, intravenöz kolanjiyografi, anjiyografi ve intravasküler kontrast maddelerle yapılan bilgisayarlı tomografi (BT) taramaları):

İyotlu kontrast maddelerin intravasküler yolla uygulanmasını içeren tetkikler böbrek fonksiyonunda akut değişikliklere yol açabilir ve metformin alan hastalarda laktik asidozla ilişkilendirilmişlerdir. Bu nedenle, bu tip tetkiklerin yapılacağı hastalarda VELMETİA testten önce veya test sırasında kesilmeli, VELMETİA'ya tekrar başlamadan önce en az 48 saat beklenmeli ve ancak böbrek fonksiyonu tekrar değerlendirilip normal olduğu saptandıktan sonra tekrar başlanmalıdır (bkz. bölüm 4.5).

#### Hipoksik durumlar:

Hangi nedenle olursa olsun kardiyovasküler kolaps (şok), akut konjestif kalp yetmezliği, akut miyokard enfarktüsü ve hipoksemiyle ilişkili diğer durumlar laktik asidozla ilişkilendirilmiştir ve aynı zamanda prerenal azotemiye neden olabilirler. VELMETİA alan hastalarda bu tip olaylar ortaya çıktığında ilaç derhal kesilmelidir.

### Cerrahi prosedürler:

VELMETİA herhangi bir cerrahi operasyondan önce geçici olarak bırakılmalı (gıda ve sıvı alımının sınırlanmadığı küçük operasyonlar hariç) ve hasta ağızdan beslenme becerisine kavuşup böbrek fonksiyonunun normal olduğu doğrulanıncaya kadar tekrar başlanmamalıdır.

### Alkol alımı:

Alkolün metforminin laktat metabolizması üzerindeki etkisini güçlendirdiği bilinmektedir. Bu nedenle, metformin kullanımı sırasında hastalar akut veya kronik olarak aşırı alkol tüketimine karşı uyarılmalıdır.

### Karaciğer fonksiyonunda bozulma:

Bazı laktik asidoz olguları karaciğer fonksiyon bozukluğuyla ilişkili olduğundan, karaciğer hastalığına dair klinik veya laboratuvar bulguları olan hastalarda VELMETİA kullanımından genel olarak kaçınılmalıdır.

### Vitamin B12 Düzeyleri:

Metformin ile 29 haftaya kadar yürütülen kontrollü klinik çalışmalarda, hastaların yaklaşık % 7'sinde daha önceden normal olan serum B12 vitamin düzeylerinin normalin altına düştüğü gözlenmiştir. Muhtemelen B12-intrinsik faktör kompleksinden B12 emiliminin bozulmasına bağlı olarak görülen bu azalma anemiyle çok nadiren ilişkilidir ve metforminin kesilmesi veya B12 vitamin takviyesiyle hızla düzelmektedir. VELMETİA alan hastalarda hematolojik parametrelerin yılda bir kez ölçülmesi ve belirgin anormalliklerin uygun şekilde araştırılıp tedavi edilmesi önerilir.

Belirli kişiler (B12 vitamini veya kalsiyum alımı ya da emilimi yetersiz olanlar) normalden düşük B12 vitamin düzeylerinin görülmesine daha yatkın olabilir. Bu hastalarda 2-3 yıl arayla rutin B12 vitamin ölçümleri yararlı olabilir.

### Daha önce kontrol edilen Tip 2 diyabet hastaların klinik durumunda değişiklik:

VELMETİA ile yapılan daha önceki tedavide iyi kontrol edilebilmiş olup laboratuvar değerlerinde anormallik veya klinik hastalık (özellikle belirsiz ve iyi tanımlanamayan hastalık) gelişen Tip 2 diyabet hastaları, ketoasidoz ve laktik asidoz varlığı yönünden hemen değerlendirilmelidir. Değerlendirme serum elektrolitlerini ve keton, kan glukozu ve eğer gerekirse, kan pH'ı, laktat, piruvat ve metformin seviyelerini kapsamalıdır. Eğer her iki asidoz formu oluşursa, VELMETİA derhal durdurulmalı ve diğer uygun düzeltici müdahaleler yapılmalıdır.

### Kan glukoz kontrolünün kaybı:

Herhangi bir diyabetik rejim ile stabilize edilmiş bir hasta ateş, travma, enfeksiyon veya ameliyat gibi stresli durumlara maruz kaldığında, glisemik kontrolün geçici kaybı görülebilir. Böyle zamanlarda VELMETİA'nın bırakılması ve geçici olarak insülin uygulanması gerekebilir. Akut episod düzeldikten sonra VELMETİA'ya tekrar başlanabilir.

### Yardımcı maddeler:

Bu tıbbi ürün her tabletinde 22,34 mg sodyum stearil fumerat ve 5,590 mg sodyum lauril sülfat ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

#### 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Günde iki defa birlikte verilen sitagliptin (50 mg) ve metforminin (1000 mg) çoklu dozları, tip II diyabeti olan hastalarda sitagliptin ya da metforminin farmakokinetiklerini anlamlı şekilde değiştirmemiştir.

Her ne kadar VELMETİA ile farmakokinetik ilaç etkileşim çalışmaları yapılmamış olsa da VELMETİA'nın bileşenleri olan sitagliptin ve metformin ile ayrı ayrı çalışmalar yapılmıştır.

##### *Sitagliptin ve metformin*

Günde iki defa birlikte verilen sitagliptin (50 mg) ve metforminin (1000 mg) çoklu dozları, tip 2 diyabetli hastalarda sitagliptin ya da metforminin farmakokinetiklerini anlamlı şekilde değiştirmemiştir.

Her ne kadar VELMETİA ile farmakokinetik ilaç etkileşim çalışmaları yapılmamış olsa da VELMETİA'nın bileşenleri olan sitagliptin ve metformin ile ayrı ayrı çalışmalar yapılmıştır.

##### *Sitagliptin fosfat*

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

Tip 2 diyabetli hastalarda popülasyon farmakokinetiği analizleri yapılmıştır. Eş zamanlı kullanılan ilaçlar sitagliptinin farmakokinetik özelliklerini klinik yönden anlamlı şekilde etkilememiştir. İncelenen ilaçlar, tip 2 diyabetli hastalara yaygın şekilde uygulanan ilaçlar: kolesterol düşürücü ajanlar (örn., statinler, fibratlar, ezetimib), anti-trombotik ilaçlar (örn., klopidogrel), antihipertansifler (örn., ACE inhibitörleri, angiotensin reseptör blokerleri, beta-blokerler, kalsiyum kanal blokerleri, hidroklorotiyazid), analjezikler ve non-steroid anti-enflamatuvar ajanlar (örn., naproksen, diklofenak, selekoksib), antidepresanlar (örn., bupropion, fluoksetin, sertralin), antihistaminikler (örn., setirizin), proton pompa inhibitörleri (örn., omeprazol, lansoprazol) ve erektil disfonksiyon ilaçları (örn., sildenafil).

Sitagliptin ile beraber kullanıldığında, digoksinin eğri altında kalan alanında (EAA) % 11 ve ortalama doruk ilaç konsantrasyonunda ( $C_{maks}$ ) % 18'lik hafif bir artış saptanmıştır. Bu artışlar klinik yönden anlamlı kabul edilmemektedir. Digoksin alan hastalar uygun şekilde takip edilmelidir. P-glikoprotein güçlü bir prob inhibitörü olan siklosporinin oral 600 mg tek dozunun ve yine oral yoldan tek doz 100 mg sitagliptinin birlikte alınmasıyla sitagliptinin EAA ve  $C_{maks}$  değerleri sırasıyla yaklaşık % 29 ve % 68 oranında artmıştır. Sitagliptinin farmakokinetik özelliklerinde gözlenen değişikliklerin klinik yönden anlamlı olduğu düşünülmemektedir.

##### *Metformin hidroklorür*

###### Gliburid

Tip 2 diyabetli hastalarda yürütülen bir tekli doz etkileşim çalışmasında, metformin ve gliburidin birlikte uygulanması metforminin farmakokinetik veya farmakodinamik parametrelerinde herhangi bir değişikliğe yol açmamıştır. Gliburidin EAA ve  $C_{maks}$  değerlerinde azalmalar gözlenmiştir ancak bu azalmalar fazlasıyla değişkendir. Bu çalışmanın



tekli doz ile yapılmış olması ve gliburidin kan düzeyleri ile farmakodinamik etkiler arasında korelasyon bulunmaması bu etkileşimin klinik anlamlılığını belirsiz kılmaktadır.

### Furosemid

Sağlıklı gönüllülerde yapılan tekli doz metformin-furosemid ilaç etkileşim çalışmasında her iki bileşiğin farmakokinetik parametrelerinin birlikte uygulanmadan etkilendiği gösterilmiştir. Furosemid metforminin plazma ve kan  $C_{maks}$ 'ını % 22 ve kan EAA'sını % 15 oranında artırmış ve metforminin renal klerensinde belirgin bir değişiklik meydana gelmemiştir. Metforminle birlikte uygulandığında furosemidin  $C_{maks}$  ve EAA'sı tek başına uygulamaya göre sırasıyla % 31 ve % 12 daha düşük bulunmuştur. Terminal yarılanma ömrü % 32 azalmış ve furosemidin renal klerensinde belirgin bir değişiklik meydana gelmemiştir. Metformin ve furosemidin kronik olarak birlikte uygulanmasıyla ilgili etkileşim hakkında hiçbir bilgi yoktur.

### Nifedipin

Sağlıklı normal gönüllülerde yapılan tekli doz metformin-nifedipin ilaç etkileşim çalışmasında, metforminin nifedipinle birlikte uygulanmasıyla plazma metformin  $C_{maks}$  ve EAA'sı sırasıyla % 20 ve % 9 oranında artmış ve idrarla atılan miktar da artmıştır.  $T_{maks}$  ve yarılanma ömrü etkilenmemiştir. Nifedipinin metforminin emilimini artırdığı görülmektedir. Metforminin nifedipin üzerinde minimal bir etkisi vardır.

### Katyonik ilaçlar

Renal tübüler sekresyonla atılan katyonik ilaçlar (örn., amilorid, digoksin, morfin, prokainamid, kinidin, ranitidin, triamteren, trimetoprim veya vankomisin), ortak renal tübüler transport sistemleri için yarışarak teorik olarak metforminle etkileşme potansiyeline sahiptir. Hem tekli hem de çoklu dozla yürütülen metformin-simetidin ilaç etkileşim çalışmalarında, normal sağlıklı gönüllülerde metformin ile oral simetidin arasında bu tip bir etkileşim gözlenmiş ve plazma ve tam kan doruk metformin konsantrasyonlarında % 60 artış ve plazma ve tam kan metformin EAA değerinde % 40 artışa yol açmıştır. Tekli doz çalışmasında eliminasyon yarılanma ömründe hiçbir değişiklik olmamıştır. Bu tip etkileşimler teorik olmaya devam etse de (simetidin hariç), proksimal renal tübüler sekresyon sistemiyle atılan katyonik ilaçlar alan hastaların yakından takip edilmesi ve VELMETİA ve/veya etkileşen ilacın dozunda ayarlama yapılması önerilir.

### Diğer

Belirli ilaçlar hiperglisemi oluşturmaya eğilimlidir ve glisemik kontrol kaybına neden olabilirler. Bu ilaçlar tiyazidler ve diğer diüretikler, kortikosteroidler, fenotiyazinler, tiroid ürünleri, östrojenler, oral kontraseptifler, fenitoin, nikotinik asit, sempatomimetikler, kalsiyum kanal blokeri ilaçlar ve izoniyaziddir. Bu tür ilaçlar VELMETİA alan hastaya uygulandığında, yeterli glisemik kontrolün devam edebilmesi için hasta yakın gözetim altında bulundurulmalıdır.

Sağlıklı gönüllülerde tekli doz etkileşim çalışmalarında birlikte uygulandıklarında metformin ile propranolol ve metformin ile ibuprofenin farmakokinetikleri etkilenmemiştir.

Metforminin plazma proteinlerine bağlanması göz ardı edilebilecek derecede düşük olduğundan yüksek derecede plazma proteinlerine bağlanan salisilatlar, sülfonamidler, kloramfenikol ve probenesid gibi ilaçlarla etkileşme ihtimali, yaygın olarak serum proteinlerine bağlanan sülfonilüreler ile karşılaştırıldığında daha düşüktür.

### **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)**

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

### **Gebelik dönemi**

Sitagliptin için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. bölüm 5.3).

Metformin için hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/embriyonal/fetal gelişim/doğum ya da doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

VELMETİA gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır. Bir hasta çocuk sahibi olmak istiyorsa veya gebelik ortaya çıkarsa, VELMETİA tedavisinin kesilmesi ve mümkün olan en kısa sürede insülin tedavisine geçilmesi önerilmektedir.

### **Laktasyon dönemi**

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar sitagliptin ve metforminin sütle atıldığını göstermektedir. Sitagliptinin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Metformin az miktarda insan sütüne geçmektedir. Bu nedenle VELMETİA emzirme döneminde kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.3).

### **Üreme yeteneği/Fertilite**

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

## **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

VELMETİA'nın araç veya makine kullanma becerisine etkilerini inceleyen hiçbir çalışma yapılmamıştır. Bununla birlikte, VELMETİA'nın araç veya makine kullanma becerisini etkilemesi beklenmemektedir.

## **4.8. İstenmeyen etkiler**

VELMETİA ile yürütülen hiçbir klinik tedavi çalışması yoktur ancak VELMETİA'nın birlikte uygulanan sitagliptin ve metformine biyoşdeğerliği gösterilmiştir (bkz. Bölüm 5.2). Pankreatit ve aşırı duyarlılık reaksiyonlarını içeren ciddi istenmeyen reaksiyonlar bildirilmiştir. Sülfonilüre (% 13.8) ve insülin (% 10.9) ile kombinasyonda hipoglisemi bildirilmiştir.

### Sitagliptin ve metformin

İstenmeyen reaksiyonlar aşağıda Tablo 1’de sistem organ sınıfı ve sıklığa göre listelenmiştir: Sıklıklar şu şekilde tanımlanmıştır: çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); yaygın değil ( $\geq 1/1,000, < 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10,000, < 1/1,000$ ); çok seyrek ( $< 1/10,000$ ) ve sıklık bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

**Tablo 1. Plasebo-kontrollü klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası kullanımda tespit edilen istenmeyen reaksiyonların sıklığı**

İstenmeyen etkiler	Tedavi rejimine göre istenmeyen reaksiyon sıklığı			
	Sitagliptin ile Metformin	Sitagliptin ile birlikte Metformin ve bir Sülfonilüre	Sitagliptin ile birlikte bir PPAR $\gamma$ Ajan (pioglitazon) ve Metformin	Sitagliptin ile Birlikte Metformin ve İnsülin
<b>Zaman noktası</b>	24 hafta	24 hafta	26 hafta	24 hafta
<b>Bağışıklık sistemi hastalıkları</b>				
Anaflaktik yanıtları içeren aşırı duyarlılık reaksiyonları (bkz. bölüm 4.4) *,†	Sıklık bilinmiyor			
<b>Metabolizma ve beslenme hastalıkları</b>				
Hipoglisemi †	Yaygın	Çok yaygın	Yaygın	Çok yaygın
<b>Sinir sistemi hastalıkları</b>				
Baş ağrısı				Yaygın değil
Uyku hali	Yaygın değil			
<b>Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar</b>				
İnterstisyel akciğer hastalığı*	Sıklık bilinmiyor			
<b>Gastrointestinal hastalıklar</b>				
Diyare	Yaygın değil			Yaygın
Bulantı	Yaygın			
Karında gaz	Yaygın			
Kabızlık	Yaygın değil	Yaygın		
Üst abdominal ağrı	Yaygın değil			
Kusma	Yaygın	Sıklık bilinmiyor*	Sıklık bilinmiyor*	Sıklık bilinmiyor*
Ağız kuruluğu				Yaygın değil
Akut pankreatit (bkz. bölüm 4.4) *,†	Sıklık bilinmiyor			
Ölümcül ve ölümcül olmayan hemorajik ve	Sıklık bilinmiyor			

nekrotizan pankreatit*, †	
<b>Deri ve deri altı doku hastalıkları</b>	
Anjiyoödem*, †	Sıklık bilinmiyor
Döküntü*, †	Sıklık bilinmiyor
Ürtiker*, †	Sıklık bilinmiyor
Kütanöz vaskülit*, †	Sıklık bilinmiyor
Stevens-Johnson sendromu dahil eksfoliyatif deri hastalıkları*, †	Sıklık bilinmiyor
<b>Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları</b>	
Eklem ağrısı*	Sıklık bilinmiyor
Kas ağrısı*	Sıklık bilinmiyor
Ekstremitte ağrısı*	Sıklık bilinmiyor
Sırt ağrısı*	Sıklık bilinmiyor
<b>Böbrek ve idrar yolu hastalıkları</b>	
Böbrek fonksiyon bozukluğu*	Sıklık bilinmiyor
Akut böbrek yetmezliği*	Sıklık bilinmiyor
<b>Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar</b>	
Periferik ödem	Yaygın†
<b>Araştırmalar</b>	
Kan glukozunda azalma	Yaygın değil

\* İstenmeyen reaksiyonlar pazarlama sonrası takiple belirlenmiştir.

† Bkz. bölüm 4.4.

### Sabit doz kombinasyonunda yer alan her bir etkin maddeye ilişkin ek bilgi

#### *Sitagliptin*

Tek başına 100 mg sitagliptinin plasebo ile karşılaştıran monoterapi çalışmalarında, sitagliptin ile tedavi edilen hastalarda bildirilen istenmeyen reaksiyonlar baş ağrısı, hipoglisemi, kabızlık ve baş dönmesidir.

Bu hastalarda, ilaçla nedensel ilişkiden bağımsız olarak bildirilen ve sitagliptin ile tedavi edilen hastaların en az % 5'inde ortaya çıkan istenmeyen olaylar; üst solunum yolu enfeksiyonu ve nazofarenjitir. Ayrıca, yaygın olmayan sıklıkta (kontrol grubuna göre sitagliptin kullanan hastalarda >% 0.5 daha yüksek sıklıkla ortaya çıkan) bildirilen istenmeyen olaylar osteoartrit ve ekstremitte ağrısıdır.

Klinik çalışmalarda nötrofillerde artışa bağlı olarak beyaz kan hücresi sayısında (WBC) küçük bir artış görülmüştür (plaseboya göre yaklaşık 200 hücre/mikrolitre fark; başlangıçtaki ortalama WBC yaklaşık 6600 hücre/mikrolitre). Bu bulgu tüm çalışmalarda olmasa da

çoğunda gözlenmiştir. Laboratuvar parametrelerindeki bu değişiklik klinik yönden önemli kabul edilmemektedir.

### *Metformin*

Tablo 2’de istenmeyen etkiler sistem organ sınıfına ve sıklık kategorisine göre sunulmaktadır. Sıklık kategorileri mevcut olan metformin Kısa Ürün Bilgisinde verilen bilgilere dayanmaktadır.

**Tablo 2. Klinik çalışma verileri ve pazarlama sonrası verilerden tespit edilen metformin istenmeyen reaksiyonlarının sıklığı**

<b>İstenmeyen etkiler</b>	<b>Sıklık</b>
<b>Metabolizma ve beslenme hastalıkları</b>	
Laktik asidoz	Çok seyrek
B <sub>12</sub> vitamin eksikliği <sup>a</sup>	Çok seyrek
<b>Sinir sistemi hastalıkları</b>	
Metalik tat	Yaygın
<b>Gastrointestinal hastalıklar</b>	
Gastrointestinal semptomlar <sup>b</sup>	Çok yaygın
<b>Hepatobiliyer hastalıklar</b>	
Karaciğer fonksiyon bozukluğu, hepatit	Çok seyrek
<b>Deri ve deri altı doku hastalıkları</b>	
Ürtiker, eritem, kaşıntı	Çok seyrek

<sup>a</sup> Metformin ile uzun süreli tedavi vitamin B<sub>12</sub> emiliminde azalmayla ilişkilendirilmiştir; bu durum çok seyrek olarak, klinik yönden anlamlı vitamin B<sub>12</sub> eksikliğine (örn., megaloblastik anemi) yol açabilmektedir.

<sup>b</sup> Bulantı, kusma, diyare, abdominal ağrı ve iştah kaybı gibi gastrointestinal semptomlar en sık olarak tedaviye başlanırken yaşanır ve çoğu olguda kendiliğinden ortadan kalkar.

### 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**

VELMETİA doz aşımıyla ilgili hiçbir veri yoktur.

Sağlıklı bireylerde yapılan kontrollü klinik çalışmalarda, 800 mg’a kadar alınan tek doz sitagliptin genellikle iyi tolere edilmektedir. 800 mg doz sitagliptin kullanılarak yapılan bir çalışmada QTc’deki minimal artışlar klinik açıdan önemli görülmemiştir. İnsanlarda 800 mg doz üzerinde çalışmalar yapılmamıştır. Faz I çoklu doz çalışmalarında, 10 günlük dönemlerde günde 600 mg ve 28 günlük dönemlerde günde 400 mg sitagliptin alınmasıyla doza bağlı klinik istenmeyen etki gözlenmemiştir.

Çok fazla metformin doz aşımı (veya laktik asidoz için mevcut eş zamanlı riskler) laktik asidoza yol açabilir; bu, tıbbi yönden acil bir durumdur ve hastanede tedavi edilmesi gerekir. Laktat ve metformini uzaklaştırmanın en etkili yolu hemodiyalizdir.

Sitagliptin, orta derecede diyaliz edilebilir. Klinik çalışmalarda, 3 ile 4 saatlik hemodiyaliz işlemi sonrası, verilen dozun yaklaşık % 13.5’inin uzaklaştırılmış olduğu saptanmıştır. Uzun

sürekli hemodiyaliz eğer klinik olarak uygun ise yapılabilir. Sitagliptinin periton diyalizi ile diyaliz edilip edilmeyeceği bilinmemektedir.

#### *Metformin hidroklorür*

50 gramdan daha fazla miktarların alınması dahil olmak üzere, metformin hidroklorür doz aşımı görülmüştür. Olguların yaklaşık % 10'unda hipoglisemi bildirilmiş ancak metformin hidroklorür ile nedensel bir ilişki ortaya koyulamamıştır. Metformin doz aşımı olgularının yaklaşık % 32'sinde laktik asidoz rapor edilmiştir (bkz. Önlemler, *Metformin hidroklorür*). Metformin iyi hemodinamik koşullarda dakikada 170 mL klerens ile diyalizle uzaklaştırılabilir. Dolayısıyla, metformin doz aşımından şüphelenilen hastalarda birikmiş ilacın uzaklaştırılmasında hemodiyaliz faydalı olabilir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grubu: Kan glukozu düşüren oral ilaçlar kombinasyonu

ATC kodu: A10BD07

VELMETİA, tip II diyabet hastalarında glisemik kontrolü düzenleyen birbirini tamamlayan mekanizmalara sahip iki antihiperглиsemik ajanın kombinasyonudur: sitagliptin, dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörü ve biguanid sınıfının bir üyesi olan metformin hidroklorür.

Etki mekanizması

Sitagliptin

Sitagliptin fosfat, dipeptidil peptidaz enziminin (DPP-4) oral yolla aktif, güçlü ve yüksek düzeyde seçici bir inhibitördür ve tip 2 diyabet tedavisinde kullanılır. DPP-4 inhibitörleri inkretin güçlendiriciler olarak etki gösteren bir madde sınıfıdır. DPP-4 enzimini inhibe ederek sitagliptin bilinen iki aktif inkretin hormonun düzeylerini yükseltir: glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) ve glukoz bağımlı insülinotropik polipeptid (GIP). İnkretinler glukoz homeostazının fizyolojik regülasyonundan sorumlu olan endojen sistemin bir parçasıdır. Kandaki glukoz konsantrasyonları normal olduğunda veya yükseldiğinde, GLP-1 ve GIP pankreasın beta hücrelerinden insülin sentezini ve salıverilmesini artırır. GLP-1 pankreasın alfa hücrelerinden glukagon sekresyonunu da azaltarak karaciğerde glukoz üretiminin azalmasına yol açar. Bu mekanizma sülfonilürelerin mekanizmasından farklıdır; sülfonilüreler glukoz düzeyleri düşük olduğunda bile insülin salıverilmesine yol açarak tip 2 diyabetli hastalarda ve normal bireylerde sülfonilüreye bağlı hipoglisemiye neden olabilirler.

Kandaki glukoz düzeyleri düştüğünde, insülin salıverilmesi artmaz ve glukagon sekresyonu baskılanmaz. Sitagliptin, DPP-4 enziminin güçlü ve yüksek düzeyde seçici bir inhibitördür ve terapötik konsantrasyonlarda, çok benzer yapıdaki DPP-8 veya DPP-9 enzimlerini inhibe etmez. Sitagliptin kimyasal yapı ve farmakolojik etki bakımından GLP-1 analogları, insülin, sülfonilüreler veya meglitinidler, biguanidler, peroksizom proliferatörüyle aktifleşen reseptör gama (PPAR $\gamma$ ) agonistleri, alfa glukozidaz inhibitörleri ve amilin analoglarından farklıdır.

Sağlıklı bireylerdeki iki günlük çalışmada, tek başına sitagliptin GLP-1 konsantrasyonunu artırırken, tek başına metformin aktif ve total GLP-1 konsantrasyonlarını benzer oranda artırmıştır. Sitagliptin ve metforminin GLP-1 konsantrasyonları üzerinde aditif etkisi bulunmuştur. Sitagliptin GIP konsantrasyonlarını artırırken, metformin artırmamaktadır.

### Klinik etkinlik ve güvenilirlik

Genel olarak, monoterapi veya kombinasyon tedavisi şeklinde kullanılan sitagliptin glisemik kontrolü iyileştirmiştir.

Klinik çalışmalarda, monoterapi şeklinde uygulanan sitagliptin glisemik kontrolü iyileştirdi ve hemogloblin A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) ile açlık ve öğün sonrası glukoz düzeylerinde anlamlı azalmalar sağladı. Açlık plazma glukozunda (FPG) azalma, FPG'nin ölçüldüğü ilk zaman noktası olan 3. haftada gözlemlendi. Sitagliptin ile tedavi edilen hastalarda gözlenen hipoglisemi insidansı plaseboya benzerdi. Vücut ağırlığı sitagliptin tedavisiyle başlangıca göre artmadı. Beta hücresi fonksiyonuna ait dolaylı markerlerde (HOMA-β (Homeostaz Modeli Değerlendirmesi-β), proinsülin/insülin oranı) ve sık aralıklarla örneklerin alındığı öğün tolerans testinde beta hücresi yanıtı ölçütlerinde iyileşmeler gözlemlendi.

### Sitagliptin ile metformin kombinasyonu ile yapılan çalışmalar

Devam eden metformin tedavisine ilave edilen günde 100 mg sitagliptinin etkinlik ve güvenliliğini değerlendiren 24 haftalık, plasebo-kontrollü bir klinik çalışmada, sitagliptin glisemik parametrelerde plaseboya göre anlamlı iyileşmeler sağladı. Sitagliptin ile tedavi edilen hastalarda vücut ağırlığında başlangıca göre değişim plasebo ile benzerdi. Bu çalışmada sitagliptin veya plasebo ile tedavi edilen hastalarda bildirilen hipoglisemi insidansı benzerdi.

Başlangıç tedavisinin incelendiği 24 haftalık, plasebo-kontrollü bir faktöriyel çalışmada, günde iki kez sitagliptin 50 mg ile metformin (günde iki kez 500 mg veya 1000 mg) glisemik parametrelerde her bir ajanla monoterapiye göre anlamlı iyileşmeler sağladı. Sitagliptin ve metformin kombinasyonu ile vücut ağırlığında azalma tek başına metformin veya plaseboya gözlenene benzerdi; tek başına sitagliptin alan hastalarda başlangıca göre değişiklik yoktur. Tüm tedavi gruplarında hipoglisemi insidansı benzerdi.

### Sitagliptin ile metformin ve bir sülfonilüre kombinasyonunu inceleyen çalışma

Glimepiride (tek başına veya metformin ile kombine) ilave edilen sitagliptinin (günde bir kez 100 mg) etkinlik ve güvenliliğini değerlendirmek amacıyla 24 haftalık, plasebo-kontrollü bir çalışma tasarlanmıştır. Sitagliptinin glimepirid ve metformine eklenmesi glisemik parametrelerde anlamlı iyileşme sağladı. Sitagliptin ile tedavi edilen hastaların vücut ağırlığında plaseboya göre hafif bir artış (+1.1 kg) gözlemlendi.

### Sitagliptin ile metformin ve bir PPARγ agonistinin kombinasyonunu inceleyen çalışma

Pioglitazon ve metformin kombinasyonuna eklenen sitagliptinin (günde bir kez 100 mg) etkinlik ve güvenliliğini değerlendirmek amacıyla 26 haftalık plasebo-kontrollü bir çalışma tasarlanmıştır. Sitagliptinin pioglitazon ve metformine eklenmesi glisemik parametrelerde anlamlı iyileşmeler sağlamıştır. Vücut ağırlığında başlangıca göre değişim sitagliptin veya plasebo ile tedavi edilen hastalarda benzer bulunmuştur. Sitagliptin veya plasebo ile tedavi edilen hastalarda hipoglisemi insidansı da benzerdi.

### Sitagliptin ile metformin ve insülin kombinasyonunu inceleyen çalışma

Metformin ile birlikte veya metformin olmaksızın (en az 1500 mg) insülin tedavisine (en az 10 hafta stabil dozda) eklenen sitagliptinin (günde bir kez 100 mg) etkinliğini ve güvenliliğini değerlendirmek amacıyla 24 haftalık, plasebo-kontrollü bir çalışma tasarlanmıştır. Premiks insülin alan hastalarda ortalama günlük doz 70.9 U/gündü. Premiks olmayan insülin (orta/uzun etkili) alan hastalarda, ortalama günlük doz 44.3 U/gündü. Metformin alan hastaların % 73'üne ait veriler Tablo 3'de sunulmaktadır. Sitagliptinin insüline eklenmesi

glisemi parametrelerinde anlamlı iyileşmeler sağlamıştır. İki gruptan herhangi birinde vücut ağırlığında başlangıca göre anlamlı değişiklikler olmamıştır.

**Tablo 3: Sitagliptin ve metformini inceleyen plasebo-kontrollü kombine tedavi çalışmalarında HbA<sub>1c</sub> sonuçları\***

Çalışma	Başlangıçtaki ortalama HbA <sub>1c</sub> (%)	24. haftada başlangıçtaki ortalama HbA <sub>1c</sub> 'ye göre ortalama değişim (%)	24. haftada HbA <sub>1c</sub> 'de (%)plaseboya göre düzeltilmiş ortalama değişim (%95 GA)
Devam eden metformin tedavisine eklenen günde 100 mg sitagliptin (n= 453)	8.0	-0.7†	-0.7 †,‡ (-0.8, -0.5)
Devam eden glimepirin + metformin tedavisine eklenen günde 100 mg sitagliptin (n= 115)	8.3	-0.6†	0.9†,‡ (-1.1, -0.7)
Devam eden pioglitazon + metformin tedavisine eklenen günde 100 mg sitagliptin ¶ (N=152)	8.8	-1.2†	-0.7†,‡ (-1.0, -0.5)
Devam eden insülin + metformin tedavisine eklenen günde 100 mg sitagliptin (N=223)	8.7	-0.7†	-0.5§,‡ (-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 1000 mg (n= 178)	8.8	-1.9†	-2.1 †‡ (-2.3, -1.8)

\*Tedavi Edilen Tüm Hastalar Popülasyonu (tedavi amaçlı analiz)

† Önceki antihiperlisemik tedavi durumu ve başlangıç değerine göre düzeltilmiş en küçük kare ortalamalar

‡ Plasebo veya plasebo + kombinasyon tedavisine göre p<0.001.

% 24 haftalık HbA<sub>1c</sub> (%)

¶ 26 haftalık HbA<sub>1c</sub> (%)

§ 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.

Metformin monoterapisiyle glisemik kontrolü yetersiz hastalarda, tedaviye ilave edilen günde 100 mg sitagliptin veya glipizidin (bir sülfonilüre ajan) etkinlik ve güvenliliğini karşılaştıran 52 haftalık bir çalışmada, sitagliptin HbA<sub>1c</sub>'yi düşürmede glipizid ile benzerdi (52. haftada başlangıç düzeylerine göre ortalama değişim -% 0.7; her iki grupta başlangıçtaki HbA<sub>1c</sub> yaklaşık % 7.5). Karşılaştırma grubunda kullanılan ortalama glipizid dozu günde 10 mg'yd



ve hastaların yaklaşık % 40'ı çalışma süresince günde  $\leq 5$  mg glipizid dozuna ihtiyaç duydu. Ancak sitagliptin grubunda etkililik yokluğu nedeniyle tedaviyi bırakan hasta sayısı glipizid grubuna göre daha fazlaydı. Sitagliptin ile tedavi edilen hastaların vücut ağırlığında başlangıca göre anlamlı ortalama azalma (-1.5 kg) gözlenirken, glipizid uygulanan hastalarda anlamlı kilo artışı (+1.1 kg) gözlemlendi. Bu çalışmada insülin sentezini ve salınımını gösteren bir marker olan proinsülin/insülin oranı sitagliptin ile iyileşirken, glipizid tedavisiyle kötüleşti. Sitagliptin grubunda hipoglisemi insidansı (% 4.9) glipizid grubuna göre anlamlı olarak düşüktü (% 32.0).

### Metformin

#### Etki mekanizması

Metformin antihiperглиsemik etkilere sahip bir biguaniddir ve hem bazal hem de öğün sonrası plazma glukozunu düşürür. Metformin insülin salınımını uyarmaz; dolayısıyla hipoglisemiye yol açmaz.

Metformin üç mekanizmayla etki gösterebilir:

- Glukoneogenez ve glikojenolizi inhibe ederek karaciğerde glukoz üretiminde azalma sağlar
- Kaslarda, insülin duyarlılığını orta düzeyde artırarak periferde glukoz alımını ve kullanımını artırır.
- Barsaktan glukoz emilimini geciktirir.

Metformin glikojen sentetaz üzerinde etki göstererek intraselüler glikojen sentezini uyarır. Metformin membran glukoz taşıyıcılarının spesifik tiplerinin (GLUT-1 ve GLUT-4) taşıma kapasitesini artırır.

#### Klinik etkinlik ve güvenilirlik

İnsanlarda, glisemiye etkilerinden bağımsız olarak, metformin lipid metabolizması üzerinde olumlu etkilere sahiptir. Bu etkiler kontrollü, orta veya uzun süreli klinik çalışmalarda terapötik dozlarda gösterilmiştir: metformin total kolesterol, LDL-c ve trigliserid düzeylerini düşürür.

İleriye dönük, randomize (UKPDS) bir çalışma tip 2 diyabette yoğun kan glukoz kontrolünün uzun vadedeki yararını ortaya koymuştur. Tek başına diyetle kontrolü başarısız olan ve ardından metformin ile tedavi edilen aşırı kilolu hastaların sonuçlarının analizi aşağıdakileri göstermiştir:

- Tek başına diyet (43.3 olay/1,000 hasta yılı;  $p=0.0023$ ) ve kombine sülfonilüre ve insülin monoterapi gruplarına (40.1 olay/1,000 hasta yılı;  $p=0.0034$ ) göre metformin grubunda diyabete bağlı herhangi bir komplikasyonun mutlak riskinde anlamlı azalma (29.8 olay/1,000 hasta yılı)
- Diyabete bağlı herhangi bir mortalitenin mutlak riskinde anlamlı azalma: metformin 7.5 olay/1,000 hasta yılı, tek başına diyet 12.7 olay/1,000 hasta-yıl ( $p=0.017$ )
- Genel mortalitenin mutlak riskinde anlamlı azalma: metformin ile 13.5 olay/1,000 hasta yılı; tek başına diyet ile 20.6 olay/1,000 hasta yılı, ( $p=0.011$ ) ve kombine sülfonilüre ve insülin monoterapi gruplarında 18.9 olay/1,000 hasta yılı ( $p=0.021$ )
- Miyokard enfarktüsünün mutlak riskinde anlamlı azalma: metformin 11 olay/1,000 hasta yılı, tek başına diyet 18 olay/1,000 hasta yılı ( $p=0.01$ ).

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

#### VELMETİA

Sağlıklı gönüllülerde yürütülen bir biyoeşdeğerlik çalışması VELMETİA (sitagliptin/metformin hidroklorür) kombinasyon tabletlerinin, sitagliptin fosfat ve metformin hidroklorürün ayrı tabletlerde eş zamanlı uygulanmasıyla biyoeşdeğer olduğunu göstermiştir.

Aşağıdaki bölümler VELMETİA'nın her bir etkin maddesinin farmakokinetik özelliklerini yansıtır.

#### Emilim:

##### *Sitagliptin*

Sitagliptinin mutlak biyoyararlanımı yaklaşık % 87'dir. Sitagliptin fosfatın yüksek oranda yağ içeren yemeklerle birlikte alınmasının ilacın farmakokinetiği üzerinde hiçbir etkisi yoktur.

Sağlıklı gönüllülere 100 mg dozu oral yolla uygulandıktan sonra sitagliptin hızla absorbe oldu ve pik plazma konsantrasyonlarına (medyan  $T_{maks}$ ) dozdan sonra 1-4 saatte ulaşıldı; sitagliptinin ortalama plazma EAA'sı  $8.52 \mu M \cdot \text{saat}$ ,  $C_{maks}$  ise  $950 \text{ nM}$ 'ydi.

##### *Metformin*

Metforminin oral bir dozundan sonra,  $T_{maks}$ 'a 2.5 saatte ulaşılır. 500 mg metformin tabletinin mutlak biyoyararlanımı sağlıklı gönüllülerde yaklaşık % 50-60'tır. Oral dozdan sonra, feçesle atılan emilmemiş kısım % 20-30'dur.

Açlık koşullarında uygulanan aynı tablet gücü ile karşılaştırıldığında, 850 mg'lık tek doz metformin tabletin yiyeceklerle beraber uygulanmasını takiben yaklaşık % 40 daha düşük ortalama doruk plazma konsantrasyonu ( $C_{maks}$ ), zaman eğrisine karşı plazma konsantrasyonunun (EAA) altındaki alanın % 25 oranında azalması ve doruk plazma konsantrasyonuna ulaşma süresinin ( $T_{maks}$ ) 35 dakika uzaması gibi durumlar ile gösterildiği üzere, yemek, metformin emilim miktarını azaltır ve emilimi biraz geciktirir. Bu düşüşlerin klinikle ilişkisi bilinmemektedir.

#### Dağılım:

##### *Sitagliptin*

Sağlıklı kişilerde sitagliptinin 100 mg'lık tek dozunun intravenöz olarak verilmesini izleyen durağan ortalama dağılım hacmi yaklaşık 198 litredir. Plazma proteinlerine geri dönüşümlü olarak düşük fraksiyonlarda bağlanır (% 38).

##### *Metformin*

Metformin hidroklorür tabletleri 850 mg'nin tekli oral dozlarından sonra metforminin belirgin dağılım hacmi  $654 \pm 358 \text{ L}$  arasındadır. Sülfonilürelerin aksine metformin plazma proteinlerine ihmal edilebilir düzeyde bağlanır. Muhtemelen zamana bağlı olarak, metformin eritrositlere dağılır. Metformin hidroklorür tabletlerin olağan klinik dozlarında ve dozaj rejimlerinde, metforminin kararlı durum plazma konsantrasyonlarına 24-48 saatte ulaşılır ve genellikle  $1 \text{ mcg/mL}$ 'den düşüktür. Kontrollü klinik çalışmalarda, metforminin maksimum plazma düzeyleri maksimum dozlar uygulandığında bile  $5 \text{ mcg/mL}$ 'yi aşmamıştır.

### Biyotransformasyon:

#### *Sitagliptin*

Sitagliptin esas olarak idrarla değişmeden atılır ve metabolizması az olan bir yoldur. Sitagliptinin yaklaşık % 79'u idrarla değişmeden atılır.

[<sup>14</sup>C] sitagliptinin oral yoldan verilmesini takiben radyoaktivitenin yaklaşık % 16'sı sitagliptin metaboliti olarak atılmıştır. Altı metabolit eser miktarda saptanmıştır ve sitagliptinin plazma DPP-4 inhibitör etkisine bir katkıda bulunması beklenmemektedir. *In vitro* çalışmalar sitagliptinin sınırlı metabolizması için esas enzim sorumluluğunun CYP2C8'in katkısıyla CYP3A4'de olduğunu göstermektedir.

*In vitro* veriler sitagliptinin CYP izoenzimleri CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 veya 2B6'nın inhibitörü olmadığını ve CYP3A4 ile CYP1A2'yi indüklediğini göstermektedir.

#### *Metformin*

Normal bireylerde yürütülen intravenöz tekli doz çalışmaları, metforminin idrarla değişmeden atıldığını ve karaciğerde metabolize edilmediğini (insanlarda hiçbir metabolit saptanmamıştır) veya safrayla atılmadığını göstermiştir.

### Eliminasyon:

#### *Sitagliptin*

Sağlıklı kişilere [<sup>14</sup>C] sitagliptinin oral yolla verilmesinden sonra, radyoaktivitenin yaklaşık % 100'ünün, bir haftalık doz uygulama sırasında feçes (% 13) veya idrarla (% 87) elimine edildiği görülmüştür. 100 mg sitagliptin dozunun oral yoldan alınmasını takiben görünen terminal t<sub>1/2</sub> 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 gerçekleşir. Sitagliptin, renal eliminasyonunda rol oynayabilecek insan organik anyon taşıyıcısı-3 (hOAT-3) substratıdır. Sitagliptinin taşınmasında hOAT-3' ün klinik varlığı henüz anlaşılamamıştır. Sitagliptin kendisinin renal atılımı aracılığıyla ilgili p-glikoprotein substratıdır. Ancak bir p-glikoprotein inhibitörü olan siklosporin sitagliptinin renal atılımını azaltmaz.

#### *Metformin*

Metforminin renal klerensi kreatinin klerensinden yaklaşık 3.5 kat daha fazladır;; bu, tübüler sekresyonun metforminin eliminasyonunda birincil yol olduğunu gösterir. Oral dozajdan sonra, emilmemiş ilacın yaklaşık % 90'ı böbrekler yoluyla ilk 24 saatte atılır ve plazma eliminasyon yarı-ömrü yaklaşık 6.2 saattir. Kanda eliminasyon yarı-ömrünün yaklaşık 17.6 saat olması eritrosit kütesinin bir dağılım kompartmanı olabileceğini gösterir.

### Doęrusallık/ doęrusal olmayan durum

Sitagliptinin plazma EAA'sı dozla orantılı olarak artmıştır. C<sub>maks</sub> ve C<sub>24saat</sub> için dozla orantısallık saptanmamıştır (C<sub>maks</sub> dozla orantılı olandan daha yüksek oranda arttı ve C<sub>24saat</sub> dozla orantılı olandan daha düşük oranda arttı).

Metforminin emilim farmakokinetiğinin lineer olmadığı varsayılmaktadır.

## Hastalardaki karakteristik özellikler

### *Tip 2 Diyabet*

#### *Sitagliptin fosfat*

Sağlıklı gönüllülerde ve tip 2 diyabet hastalarında sitagliptinin farmakokinetik özellikleri genel olarak benzerdir.

#### *Metformin hidroklorür*

Böbrek fonksiyonu normal olduğunda, tip 2 diyabetli hastalar ile normal bireyler arasında metforminin tekli veya çoklu doz farmakokinetikleri arasında hiçbir fark yoktur ve olağan klinik dozlarda bu iki gruptan hiçbirinde metformin birikimi görülmez.

#### Böbrek yetmezliği:

##### *Sitagliptin fosfat*

Normal sağlıklı bireyler ile karşılaştırıldığında orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda sitagliptinin plazma EAA değerinde yaklaşık 2 kat, şiddetli böbrek yetmezliği olanlarda ve hemodiyalize giren son evre böbrek hastalığı olan hastalarda 4 kat kadar bir artış gözlenmiştir.

##### *Metformin hidroklorür*

Böbrek fonksiyonu azalmış hastalarda (ölçülen kreatinin klerensiyle saptanır), metforminin plazma ve kandaki yarı ömrü uzar ve kreatinin klerensindeki azalmayla orantılı olarak renal klerens azalır.

#### ***Karaciğer yetmezliği:***

##### *Sitagliptin fosfat*

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

Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarla ilgili klinik deneyim yoktur (Child-Pugh skor >9). Ancak sitagliptin esas olarak böbrekler yoluyla atıldığından, şiddetli karaciğer yetmezliğinin sitagliptinin farmakokinetiğini etkilemesi beklenmemektedir.

##### *Metformin hidroklorür*

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda metformin için farmakokinetik çalışmalar yürütülmemiştir.

#### Yaşlılar:

##### *Sitagliptin fosfat*

Faz I ve Faz II çalışma verilerini içeren bir popülasyon farmakokinetik analizinde, yaş sitagliptinin farmakokinetiği üzerinde klinik yönden anlamlı bir etki oluşturmamıştır. Yaşlı kişilerde (65–80 yaş), gençlerle karşılaştırıldığında plazma konsantrasyonlarının % 19 daha yüksek olduğu görülmüştür.

##### *Metformin hidroklorür*

Sağlıklı yaşlı kişilerde metformin ile yürütülen kontrollü farmakokinetik çalışmalarının sınırlı verileri, genç sağlıklı kişilere kıyasla metforminin toplam plazma klerensinin azaldığını, yarı-

ömrünün uzadığını ve  $C_{maks}$ 'in arttığını ortaya koymaktadır. Bu verilere göre, metformin farmakokinetiğinde yaşlanmaya bağlı değişikliğin esas olarak böbrek fonksiyonundaki değişiklikten kaynaklandığı anlaşılmaktadır.

#### Çocuklar:

Pediyatrik hastalarda VELMETİA ile çalışma yapılmamıştır.

#### *Diğer hasta özellikleri*

Cinsiyet, ırk ya da vücut kütle indeksini temel alan bir doz değişikliği gerekmemektedir. Vücut kütle indeksinin, Faz I ve Faz II çalışma verilerinin popülasyon farmakokinetik analizlerine ve Faz I farmakokinetik verilerin kompozit analizine bağlı olarak sitagliptinin farmakokinetiğine klinik olarak anlamlı etkisi saptanmamıştır.

### **5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri**

VELMETİA'nın içeriğindeki kombine ürünler ile köpeklerde klinik öncesi toksikokinetik ve oral toksisite çalışmaları yürütülmüştür.

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

VELMETİA'nın içeriğindeki kombine ürünler ile hayvanlarda karsinogenez, mutajenez, fertilitenin bozulması veya üreme üzerindeki etkileri değerlendirmek için hiçbir çalışma yürütülmemiştir. Aşağıdaki veriler sitagliptin veya metformin ile ayrı ayrı yapılan çalışmalardan elde edilen bulgulardır.

#### *Sitagliptin*

Köpeklerde yürülen bir dizi tekrarlı doz toksisite çalışmasında, günde 2, 10 ve 50 mg/kg dozları 53 hafta süreyle test edilmiştir. Günde 10 mg/kg dozuyla (yetişkin insanlara önerilen günde 100 mg dozuna dayanarak insanlardaki maruz kalımın yaklaşık 6 katı) 53 hafta tedaviden sonra hiçbir etki saptanmamıştır. Günde 50 mg/kg sitagliptin verilen köpeklerde, ağızdan solunum, tükürük salgısında artış, beyaz köpüklü kusma, ataksi, titreme, aktivitede azalma ve/veya kambur postür gibi tedaviye bağlı geçici fiziksel bulgular gözlenmiştir. Ayrıca, 14 ve 27 hafta süren toksisite çalışmalarında 50 mg/kg dozu ile histolojik olarak iskelet kasında çok hafif ile hafif arasında değişen şiddette dejenerasyon da gözlenmiştir. Ancak iskelet kası dejenerasyonu 53 haftalık toksisite çalışmasında saptanmamıştır. Köpeklerde günde 50 mg/kg dozu insanlardaki maruz kalımdan 26 kat daha yüksek sistemik maruz kalım değerlerine yol açmıştır.

Tolere edilen maksimum dozun (500 mg/kg/gün) 2 yıl süreyle oral yoldan uygulandığı farelerde sitagliptin karsinojenik değildi. Sitagliptinin günde 50, 150 ve 500 mg/kg oral dozlarının verildiği dişi ve erkek sıçanlarda iki yıl süren bir karsinojenite çalışması

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

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

Üreme toksisitesi çalışmaları günde 1000 mg/kg oral dozlarda sıçanların yavrularında fetal kaburga malformasyonlarının (kaburgalar yok, hipoplastik ve dalgalı kaburga) insidansında tedaviye bağlı küçük bir artışı göstermiştir. Gelişimsel etkiler açısından hiçbir etkinin gözlenmediği düzey (NOEL) 250 mg/kg'dır (yetişkin insanlara önerilen günlük 100 mg dozuna dayanarak insanlardaki maruz kalımın 32 katı). Sitagliptin emziren sıçanların sütüne geçer.

#### Metformin

Metforminin klinik öncesi verileri, güvenlilik farmakolojisi, tekrarlı doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel ve üreme toksisitesini inceleyen klasik çalışmalarda insanlar için özel bir tehlikenin varlığını göstermemektedir.

## 6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

### 6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz  
Polivinilpirolidon  
Sodyum Lauril Sülfat  
Sodyum Stearil Fumarat  
Polivinil alkol  
Poliyeten Glikol  
Talk  
Titanyum Dioksit  
Kırmızı Demiroksit  
Siyah Demiroksit

### 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 56 film kaplı tablet içeren PVDC blister ambalajlarda sunulmaktadır.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Maya Tıbbi Ürünler Tic. Ltd. Şti.  
Esentepe Mah. Büyükdere Cad.  
No:199 Levent 199 Ofis Blok Kat:13  
Levent 34394 İstanbul  
Tel : 0212 336 10 00  
Faks : 0212 355 02 02

## **8. RUHSAT NUMARASI**

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

İlk ruhsat tarihi:

Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**