

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ARLİPTİN MET XR® 100 mg/1000 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Her bir film kaplı tablet etkin madde olarak 100 mg sitagliptine eşdeğer 113,37 mg sitagliptin hidroklorür monohidrat ve 1000 mg uzatılmış salımlı metformin hidroklorür içermektedir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Mavi renkli, oval, bikonveks film kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Tip 2 diabetes mellituslu hastalarda:

ARLİPTİN MET XR® diyet ve egzersiz yeterli glisemik kontrol sağlamadığında glisemik kontrolü iyileştirmek için başlangıç tedavisi olarak endikedir.

ARLİPTİN MET XR® 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.

ARLİPTİN MET XR® 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.

ARLİPTİN MET XR® metforminin tolere edilen maksimum dozu ve bir peroksizom proliferatörüyle aktifleşen reseptör gama (PPAR γ) agonisti (tiazolidindionlar) ile yeterli düzeyde kontrol edilemeyen hastalarda diyet ve egzersize ek olarak bir PPAR γ agonisti ile kombinasyon (üçlü kombinasyon tedavisi) şeklinde endikedir.

ARLİPTİN MET XR® 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 /uygulama sıklığı ve süresi:

- ARLİPTİN MET XR®, günde bir kez yemekle birlikte ağızdan alınır.
- ARLİPTİN MET XR® dozu hastanın mevcut rejimine, etkililiğine ve tolere edilebilirliğine göre kişiselleştirilmelidir.

- Önerilen maksimum günlük doz, 100 mg sitagliptin ve 2000 mg uzatılmış salımlı metformin hidroklorür (HCl)'dür.
- Halihazırda metformin ile tedavi edilmeyen hastalarda önerilen başlangıç dozu; günde bir kez 100 mg sitagliptin ve 1000 mg metformin hidroklorür olup, metformin ile ilişkili gastrointestinal yan etkileri azaltmak için kademeli doz artışı önerilir.
- Metformin ile tedavi edilen hastalarda başlangıç dozu, 100 mg sitagliptin ve önceden reçete edilen metformin dozunu sağlamalıdır.
- Günde iki kez 850 mg veya 1000 mg hızlı salımlı metformin HCl alan hastalar için önerilen başlangıç dozu günde bir kez, birlikte alınan iki adet ARLİPTİN MET XR® 50 mg/1000 mg film kaplı tablettir.
- ARLİPTİN MET® (sitagliptin ve hızlı salımlı metformin HCl) ve ARLİPTİN MET XR® arasında geçiş yaparken aynı toplam günlük sitagliptin ve metformin dozunu koruyun.
- ARLİPTİN MET XR® bir sülfonilüre ya da insülin ile birlikte kullanılırken, hipoglisemi riskini azaltmak için daha düşük doz insülin/sülfonilüre dozu kullanmak gerekebilir.

Uygulama şekli:

ARLİPTİN MET XR® metformin bileşeniyle ilişkili gastrointestinal yan etkileri azaltmak için yiyeceklerle birlikte uygulanmalıdır. ARLİPTİN MET XR® tercihen akşamları yemek ile birlikte günde bir kez verilmelidir.

ARLİPTİN MET XR® film kaplı tabletler bölünmemeli, ezilmemeli veya çiğnenmemelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Hafif böbrek yetmezliği olan hastalarda (glomerüler filtrasyon hızı [GFR] $\geq$ 60 mL/dak) doz ayarlamasına gerek yoktur. Metformin içeren ürünlerle tedaviye başlamadan önce ve sonrasında en az yılda bir kez GFR değerlendirilmelidir. Böbrek yetmezliğinin daha da ilerlemesi riski yüksek olan yatan hastalarda ve yaşlılarda böbrek fonksiyonu daha sık değerlendirilmelidir (örneğin her 3-6 ayda bir).

Metforminin maksimum günlük dozu tercihen 2-3 günlük doza bölünmelidir. Laktik asidoz riskini artırabilen faktörler (bkz. Bölüm 4.4) metformine başlamayı düşünmeden önce gözden geçirilmelidir.

ARLİPTİN MET XR®'ın yeterli dozu mevcut değilse, sabit doz kombinasyonu yerine her bir tek bileşen kullanılmalıdır.

GFR mL/dak	Metformin	Sitagliptin
60-89	<i>Maksimum günlük doz 3000 mg'dır. Böbrek fonksiyonunda azalmayla ilişkili olarak doz azaltımı düşünülebilir.</i>	Maksimum günlük doz 100 mg'dır.
45-59	<i>Maksimum günlük doz 2000 mg'dır. Başlangıç dozu maksimum dozun en fazla yarısıdır.</i>	Maksimum günlük doz 100 mg'dır.

30-44	<i>Maksimum günlük doz 1000 mg'dır. Başlangıç dozu maksimum dozun en fazla yarısıdır.</i>	Maksimum günlük doz 50 mg'dır.
<30	<i>Metformin kontrendikedir.</i>	Maksimum günlük doz 25 mg'dır.

İyotlu kontrast görüntüleme prosedürleri için tedavinin durdurulması:

eGFR değeri 30 ila 60 mL/dak/1,73 m² arasında olan hastalarda, karaciğer hastalığı, alkolizm veya kalp yetmezliği öyküsü olan hastalarda veya intravasküler iyotlu kontrast uygulanacak hastalarda, iyotlu kontrast görüntüleme prosedürü sırasında veya öncesinde ARLİPTİN MET XR® kesilmelidir. Görüntüleme prosedüründen 48 saat sonra eGFR yeniden değerlendirilmeli, böbrek fonksiyonu stabil ise, ARLİPTİN MET XR® yeniden başlatılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Karaciğer fonksiyon bozukluğu:

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda metformin kullanımı, bazı laktik asidoz vakaları ile ilişkilendirilmiştir. ARLİPTİN MET XR® kullanımından karaciğer hastalığının klinik veya laboratuvar bulgusu olan hastalarda genellikle kaçınılmalıdır. (bkz. Bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon:

ARLİPTİN MET XR®'ın etkililiği yetersiz olduğundan 10 ila 17 yaş arası çocuklarda ve ergenlerde kullanılmamalıdır. Halihazırdaki mevcut veriler 4.8, 5.1 ve 5.2 bölümlerinde açıklanmaktadır. ARLİPTİN MET XR®, 10 yaşın altındaki pediyatrik hastalarda çalışılmamıştır.

Geriatrik popülasyon:

Genel olarak yaşlı bir hasta için; genellikle doz aralığının alt sınırından başlayarak, azalmış hepatik, renal veya kardiyak fonksiyon sıklığı, eşlik eden hastalık veya diğer ilaç tedavisi ve yüksek laktik asidoz riski göz önüne alınarak, doz seçiminde dikkatli olunmalıdır Yaşlı hastalarda, böbrek fonksiyonu daha sık değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 5.2).

4.3. Kontrendikasyonlar

ARLİPTİN MET XR®, aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Etkin maddelere veya yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılık (bkz. bölüm 4.4 ve 4.8);
- Herhangi bir tip akut metabolik asidoz (örn., laktik asidoz, diyabetik ketoasidoz);
- Diyabetik pre-koma;
- Şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu (GFR < 30 mL/dk) (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

Laktik asidoz

Ölümcül vakalar da dahil olmak üzere, pazarlama sonrası metformin ile ilişkili laktik asidoz vakaları meydana gelmiştir. Bu vakalarda semptomlar hafif başlamış ve buna halsizlik, miyalji, karın ağrısı, solunum sıkıntısı veya artan uyuklama gibi spesifik olmayan semptomlar eşlik etmiş; ancak şiddetli asidoz ile birlikte hipotermi, hipotansiyon ve dirençli bradikardiler meydana gelmiştir. Metformin ile ilişkili laktik asidoz; yüksek kan laktat konsantrasyonları (>5 mmol/L), anyon açıklı asidoz (ketonüri veya ketonemi kanıtı olmaksızın) ve artmış laktat/piruvat oranı ile karakterize edilmiştir; metformin plazma seviyeleri genellikle >5 mcg/mL olmuştur. Metformin, özellikle risk altındaki hastalarda karaciğer laktat alımını azaltıp kan laktat düzeylerini yükselterek laktik asidoz riskini artırabilir.

Metformin ile ilişkili laktik asidozdan şüpheleniliyorsa, ARLİPTİN MET XR® derhal kesilmeli ve hastane ortamında acilen genel destekleyici önlemler alınmalıdır. ARLİPTİN MET XR® ile tedavi edilen hastalarda laktik asidoz tanısı veya şüphesi varsa, asidozun düzeltilmesi ve birikmiş metforminin uzaklaştırılması için derhal hemodiyaliz önerilir (metformin, iyi hemodinamik koşullar altında 170 mL/dk'ya kadar klerens ile diyaliz edilebilir). Hemodiyaliz genellikle semptomların tersine çevrilmesi ve iyileşme ile sonuçlanmıştır.

Hastalar ve aileleri laktik asidoz semptomları hakkında eğitilmeli, bu semptomlar ortaya çıkarsa ARLİPTİN MET XR®'ı bırakmaları ve bu semptomları sağlık uzmanlarına bildirmeleri söylenmelidir.

Metformin ile ilişkili laktik asidoz için bilinen ve olası risk faktörlerinin her biri için, metformin ile ilişkili laktik asidoz riskini azaltmak ve yönetmek için öneriler aşağıda verilmiştir:

Böbrek Yetmezliği:

Pazarlama sonrası metformin ile ilişkili laktik asidoz vakaları, öncelikle önemli böbrek yetmezliği olan hastalarda meydana gelmiştir. Metformin büyük ölçüde böbrekler tarafından atıldığı için, metformin birikimi ve metformin ile ilişkili laktik asidoz riski, böbrek yetmezliğinin şiddetiyle artar. Hastanın böbrek fonksiyonuna dayalı klinik öneriler şunlardır:

- ARLİPTİN MET XR®'a başlatmadan önce, tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) istenmelidir.
- eGFR değeri 30 mL/dk/1,73 m²'den az olan hastalarda ARLİPTİN MET XR® kontrendikedir. Hastanın eGFR değeri sonradan 30 mL/dk/1,73 m²'nin altına düşerse ARLİPTİN MET XR® kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.3).

- eGFR değeri 30 ila 45 mL/dk/1,73 m² arasında olan hastalarda, ARLİPTİN MET XR®'ın başlatılması önerilmez.
- ARLİPTİN MET XR® alan ve eGFR değeri sonradan 45 mL/dk/1,73 m²'nin altına düşen hastalarda, tedaviye devam etmenin yararı ve riski değerlendirilmelidir.
- ARLİPTİN MET XR® alan tüm hastalarda, en az yılda bir eGFR istenmelidir. Böbrek yetmezliği gelişme riski yüksek olan hastalarda (örn. yaşlılar), böbrek fonksiyonu daha sık değerlendirilmelidir.

İlaç etkileşimleri

ARLİPTİN MET XR®'ın belirli ilaçlarla birlikte kullanımı, metformin ile ilişkili laktik asidoz riskini arttırabilir: Böbrek fonksiyonunu bozan, önemli hemodinamik değişikliklerle sonuçlanan, asit-baz dengesini etkileyen veya metformin birikimini arttıran ilaçlar (bkz. Bölüm 4.5). Bu nedenle, hastaların daha sık izlenmesi düşünülmelidir.

65 yaş ve üzeri hastalar

Metformin ile ilişkili laktik asidoz riski, hastanın yaşıyla birlikte artar; çünkü yaşlı hastalarda karaciğer, böbrek veya kalp yetmezliği olma olasılığı genç hastalara göre daha fazladır. Yaşlı hastalarda, böbrek fonksiyonu daha sık değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

Kontrastlı radyolojik işlemler

Metformin ile tedavi edilen hastalara intravasküler iyotlu kontrast maddelerinin uygulanması, böbrek fonksiyonunda akut bir azalmaya ve laktik asidoz oluşumuna yol açmıştır. eGFR değeri 30 ila 60 mL/dak/1,73 m² arasında olan hastalarda; karaciğer yetmezliği, alkolizm veya kalp yetmezliği öyküsü olan hastalarda veya intravasküler iyotlu kontrast uygulanacak hastalarda, iyotlu kontrast görüntüleme işlemi sırasında veya öncesinde ARLİPTİN MET XR® kesilmelidir. Görüntüleme işleminden 48 saat sonra eGFR değeri yeniden değerlendirilmeli ve böbrek fonksiyonu stabil ise, ARLİPTİN MET XR® yeniden başlatılmalıdır.

Cerrahi ve diğer işlemler

Cerrahi veya diğer işlemler sırasında yiyecek ve sıvıların kesilmesi; hacim azalması, hipotansiyon ve böbrek yetmezliği riskini artırabilir. Hastalarda gıda ve sıvı alımı kısıtlıyken, ARLİPTİN MET XR® geçici olarak kesilmelidir.

Hipoksik durumlar

Pazarlama sonrası metformin ile ilişkili laktik asidoz vakalarının birçoğu, akut konjestif kalp yetmezliği durumunda (özellikle hipoperfüzyon ve hipokseminin eşlik ettiği durumlarda) meydana gelmiştir. Kardiyovasküler kollaps (şok), akut miyokard enfarktüsü, sepsis ve hipoksemi ile ilişkili diğer durumlar, laktik asidoz ile ilişkilendirilmiştir ve ayrıca prerenal azotemiye neden olabilirler. Bu tür olaylar meydana geldiğinde, ARLİPTİN MET XR® kesilmelidir.

Aşırı Alkol Alımı

Alkol, metforminin laktat metabolizması üzerindeki etkisini güçlendirir ve bu, metformin ile ilişkili laktik asidoz riskini artırabilir. ARLİPTİN MET XR® alırken hastalar, aşırı alkol alımına karşı uyarılmalıdır.

Karaciğer yetmezliği

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda, metformin ile ilişkili laktik asidoz vakaları gelişmiştir. Bu, yüksek kan laktat seviyeleri ile sonuçlanan bozulmuş laktat klerensi nedeniyle olabilir. Bu nedenle, karaciğer hastalığının klinik veya laboratuvar bulgusu olan hastalarda ARLİPTİN MET XR® kullanımından kaçınılmalıdır.

Pankreatit

Metformin ile birlikte veya metforminsiz sitagliptin alan hastalarda, ölümcül ve ölümcül olmayan hemorajik veya nekrotizan pankreatit dahil olmak üzere, akut pankreatit ile ilgili pazarlama sonrası raporlar mevcuttur. ARLİPTİN MET XR® tedavisine başlandıktan sonra hastalar, pankreatit bulgu ve semptomları açısından dikkatle izlenmelidir. Pankreatit şüphesi varsa, ARLİPTİN MET XR® derhal kesilmeli ve uygun tedavi başlatılmalıdır. Pankreatit öyküsü olan hastaların, ARLİPTİN MET XR® kullanırken pankreatit gelişme riskinin yüksek olup olmadığı bilinmemektedir.

Kalp Yetmezliği

DPP-4 inhibitörü sınıfının diğer iki üyesi için yapılan kardiyovasküler çalışmaların sonucunda, DPP-4 inhibitörü tedavisi ile kalp yetmezliği arasında bir ilişki gözlemlenmiştir. Bu çalışmalarda, tip 2 diabetes mellitus ve aterosklerotik kardiyovasküler rahatsızlığı olan hastalar değerlendirilmiştir.

Önceden kalp yetmezliği ve böbrek yetmezliği öyküsü gibi kalp yetmezliği riski taşıyan hastalarda, tedaviye başlamadan önce ARLİPTİN MET XR®'ın riskleri ve yararları göz önünde bulundurulmalıdır ve tedavi sırasında bu hastalar, kalp yetmezliği bulgu ve semptomları açısından gözlemlenmelidir. Hastalar, kalp yetmezliğinin karakteristik semptomları hakkında bilgilendirilmeli ve bu semptomları derhal bildirmeleri konusunda uyarılmalıdır. Kalp yetmezliği gelişirse, mevcut bakım standartlarına göre değerlendirilip tedavi edilmeli ve ARLİPTİN MET XR®'ın kesilmesi düşünülmelidir.

Akut Böbrek Yetmezliği

Metformin ile birlikte veya metforminsiz sitagliptin alan hastalarda, bazen diyaliz gerektiren akut böbrek yetmezliği dahil olmak üzere, böbrek fonksiyonunun kötüleştiğine dair pazarlama sonrası raporlar mevcuttur. ARLİPTİN MET XR® ile tedaviye başlamadan önce ve sonrasında yılda en az bir kez, böbrek fonksiyonu değerlendirilmelidir. Böbrek fonksiyon bozukluğu gelişmesi beklenen hastalarda, özellikle yaşlı hastalarda, böbrek fonksiyonu daha sık değerlendirilmeli ve böbrek yetmezliği kanıtı varsa ARLİPTİN MET XR® kesilmelidir. ARLİPTİN MET XR®, şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3, 4.4).

Vitamin B₁₂ Eksikliği

29 haftalık kontrollü metformin klinik çalışmalarında, hastaların yaklaşık %7'sinde önceden normal olan serum vitamin B₁₂ düzeylerinin normalin altındaki düzeylere düştüğü gözlenmiştir. Muhtemelen B₁₂-intrinsik faktör kompleksinden B₁₂ absorpsiyonun engellenmesine bağlı bu azalma anemi ile ilişkili olabilir; ancak metforminin kesilmesi veya vitamin B₁₂ takviyesi ile hızla geri döndürülebilir gibi görünmektedir. Bazı bireyler (yetersiz B₁₂ vitamini veya kalsiyum

alımını veya emilimi olanlar), normalin altında B₁₂ vitamini düzeyleri geliştirmeye yatkın görünmektedir. ARLİPTİN MET XR® alan hastalarda, yıllık bazda hematolojik parametreler ve 2 ila 3 yıllık aralıklarla B₁₂ vitamini seviyeleri ölçülmeli ve herhangi bir anormallik tedavi edilmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

İnsülin veya İnsülin Sekretagoları ile Birlikte Kullanımda Hipoglisemi

ARLİPTİN MET XR®, insülin ve/veya bir insülin sekretagogu (örn., sülfonilüre) ile kombine edildiğinde hipoglisemi riskini artırabilir (bkz. Bölüm 4.8). ARLİPTİN MET XR® ile kombine edildiğinde hipoglisemi riskini en aza indirmek için, insülin veya insülin sekretagogunun daha düşük dozda kullanılması gerekebilir (bkz. Bölüm 4.5).

Hipersensitivite Reaksiyonları

ARLİPTİN MET XR®'ın bileşenlerinden biri olan sitagliptin ile tedavi edilen hastalarda, ciddi hipersensitivite reaksiyonlarına ilişkin pazarlama sonrası raporlar bulunmaktadır. Bu reaksiyonlar anafilaksi, anjiyoödem ve Stevens-Johnson sendromu dahil ekzfoliyatif cilt hastalıklarını içerir. Bu reaksiyonların başlangıcı, sitagliptin tedavisinin başlamasından sonraki ilk 3 ay içinde ve bazı raporlarda ilk dozdan sonra meydana gelmiştir. Eğer bir hipersensitivite reaksiyonundan şüpheleniliyorsa ARLİPTİN MET XR® kesilmeli, olayın diğer potansiyel nedenleri değerlendirilmeli ve alternatif bir diyabet tedavisi uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.8).

Farklı bir DPP-4 inhibitörüne karşı anjiyoödem öyküsü olan hastada dikkatli olunmalıdır; çünkü bu tür hastaların ARLİPTİN MET XR® kullanımıyla anjiyoödeme yatkın olup olmayacağı bilinmemektedir.

Şiddetli ve Sakatlığa Yol Açabilen Artralji

DPP-4 inhibitörleri alan hastalarda, şiddetli ve sakatlığa 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.

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 MET XR® kullanırken, ciltte oluşabilecek kabarcık ve erozyonların bildirilmesi hastalara anlatılmalıdır. Eğer büllöz pemfigoid riskinden şüphe edilirse, ARLİPTİN MET XR® derhal bırakılmalı ve uygun tanı ve tedavi için hasta bir dermatoloğa yönlendirilmelidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Tablo 1'de, sitagliptin/metformin XR ile klinik olarak anlamlı ilaç etkileşimleri gösterilmiştir:

Tablo 1. Sitagliptin/Metformin XR ile klinik olarak önemli ilaç etkileşimleri

Karbonik Anhidraz İnhibitörleri	
<i>Klinik Etki:</i>	Karbonik anhidraz inhibitörleri sıklıkla, serum bikarbonat değerinde azalmaya neden olur ve anyon açığı olmayan hiperkloremik metabolik asidozu indükler. Bu ilaçların ARLİPTİN MET XR® ile birlikte kullanımı, laktik asidoz riskini artırabilir.
<i>Müdahale:</i>	Bu hastaların daha sık izlenmesi gerekmektedir.
<i>Örnekler:</i>	Topiramat, zonisamid, asetazolamid veya diklorfenamid.
Metformin Klerensini Azaltan İlaçlar	
<i>Klinik Etki:</i>	Metforminin renal eliminasyonunda yer alan yaygın renal tübüler taşıma sistemlerine etki eden ilaçların (örn, organik katyonik taşıyıcı-2 [OKT ₂] / çoklu ilaç ve toksin ekstrüzyon [MATE] inhibitörleri) eşzamanlı kullanımı, metformine sistemik maruziyeti artırabilir ve laktik asidoz riskini artırabilir (bkz. Bölüm 5.2).
<i>Müdahale:</i>	ARLİPTİN MET XR® ile birlikte kullanımın yararları ve riskleri göz önünde bulundurulmalıdır.
<i>Örnekler:</i>	Ranolazin, vandetanib, dolutegravir ve simetidin
Alkol	
<i>Klinik Etki:</i>	Alkolün, metforminin laktat metabolizması üzerindeki etkisini artırdığı bilinmektedir.
<i>Müdahale:</i>	Hastalar ARLİPTİN MET XR® alırken, alkol alımına karşı uyarılmalıdır.
İnsülin Sekretagogları veya İnsülin	
<i>Klinik Etki:</i>	ARLİPTİN MET XR'ın bir insülin sekretagogu (örn., sülfonilüre) veya insülin ile birlikte uygulanması, hipoglisemi riskini artırabilir.
<i>Müdahale:</i>	İnsülin sekretagogu veya insülin alan hastaların, daha düşük dozlarda insülin sekretagogu veya insülin alması gerekebilir.
Glisemik Kontrolü Etkileyen İlaçlar	
<i>Klinik Etki:</i>	Bazı ilaçlar, hiperglisemiye neden olma eğilimindedir ve glisemik kontrol kaybına yol açabilirler.
<i>Müdahale:</i>	ARLİPTİN MET XR® alan bir hastaya bu tür ilaçlar verildiğinde hasta, kan glukoz kontrolünün kaybı açısından yakından izlenmelidir. ARLİPTİN MET XR® alan bir hasta bu tür ilaçlar kesildiğinde hasta, hipoglisemi açısından yakından izlenmelidir.
<i>Örnekler:</i>	Tiyazidler ve diğer diüretikler, kortikosteroidler, fenotiyazinler, tiroid ürünleri, östrojenler, oral kontraseptifler, fenitoin, nikotinik asit, sempatomimetikler, kalsiyum kanal blokerleri ve izoniazid.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlara ilişkin veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Özel popülasyona ilişkin veri bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon**Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

ARLİPTİN MET XR® tedavisi sırasında, çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlara etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmaları önerilmelidir.

Gebelik dönemi

Gebelikte iyi kontrol edilmeyen diyabet; diyabetik ketoasidoz, preeklampsi, spontan düşükler, erken doğum ve doğum komplikasyonları için maternal riski artırır. İyi kontrol edilmeyen diyabet; majör doğum kusurları, ölü doğum ve makrozomiye bağlı morbidite için fetal riski artırır.

Hamile kadınlarda sitagliptin/metformin XR kullanımı ile ilgili mevcut sınırlı veriler, ilaca bağlı majör doğum kusurları ve düşük açısından bir riski bildirmek için yeterli değildir. Sitagliptin için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir (bkz. Bölüm 5.3).

Gebe kadınlarda kullanımından elde edilen sınırlı miktarda veriye göre metformin, doğumsal anomali riskinde artış ile ilişkilendirilmemiştir. Metformin ile hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/embriyonal/fetal gelişim/doğum ya da doğum sonrası gelişim üzerinde zararlı etkiler göstermemiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

ARLİPTİN MET XR®, gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

ARLİPTİN MET XR®'ın insan sütündeki varlığı, anne sütüyle beslenen bebek üzerindeki etkileri veya süt üretimi üzerindeki etkileri hakkında bilgi yoktur. Yayınlanmış sınırlı çalışmalar, metforminin insan sütünde bulunduğunu bildirmektedir. Metformine maruz kalan annenin sütüyle beslenen bebeklerde, herhangi bir advers etki bildirilmemiştir. Metforminin süt üretimi üzerindeki etkileri hakkında bilgi yoktur. Sitagliptin, sıçan sütünde bulunur ve bu nedenle, muhtemelen insan sütünde bulunur. Emzirmenin gelişimsel ve sağlıkla ilgili yararları, annenin ARLİPTİN MET XR®'a olan klinik ihtiyacı ve ARLİPTİN MET XR®'ın ya da altta yatan maternal durumun anne sütüyle beslenen bebek üzerindeki olası advers etkileri birlikte düşünülmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Metformin tedavisi bazı anovulatuvar kadınlarda yumurtlamaya neden olabileceğinden, menopoz öncesi kadınlarda istenmeyen gebelik potansiyeli ele alınmalıdır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

ARLİPTİN MET XR®'ın araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde etkisi yoktur veya ihmal edilebilir düzeydedir. Ancak araç veya makine kullanırken, sitagliptin kullanımıyla baş dönmesi ve somnolans bildirildiği dikkate alınmalıdır.

Ayrıca ARLİPTİN MET XR®, bir sülfonilüre veya insülin ile birlikte kullanıldığında, hastalar hipoglisemi riskine karşı uyarılmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Hemoglobin A1c (A1C) azalması üzerindeki etkisini karakterize etmek için sitagliptin/metformin XR tablet ile yürütülen hiçbir klinik etkililik veya güvenlik çalışması yoktur. Sitagliptin/metformin XR tabletlerin, birlikte uygulanan sitagliptin ve uzatılmış salımlı metformin tabletlere biyoeşdeğerliği, tüm tablet dozları için gösterilmiştir (bkz. Bölüm 5.2). Pankreatit ve aşırı duyarlılık reaksiyonları dahil olmak üzere, ciddi advers reaksiyonlar bildirilmiştir. Sülfonilüre (%13,8) ve insülin (%10,9) ile kombinasyon halinde, hipoglisemi bildirilmiştir.

Sitagliptin ve metformin

Advers reaksiyonlar, MedDRA sistem-organ sınıfına ve mutlak sıklığına göre aşağıda listelenmiştir (Tablo 2). Sıklıklar şu şekilde tanımlanmıştır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$) ve bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Tablo 2. Tek başına sitagliptin ve metforminin plasebo-kontrollü klinik çalışmalarında ve pazarlama sonrası kullanımda tespit edilen advers reaksiyonların sıklığı

Advers reaksiyon	Advers reaksiyonun sıklığı
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	
Trombositopeni	Seyrek
Bağışıklık sistemi hastalıkları	
Anafilaktik yanıtları içeren hipersensitivite reaksiyonları ^{*,†}	Bilinmiyor
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	
Hipoglisemi [†]	Yaygın
Sinir sistemi hastalıkları	
Somnolans	Yaygın olmayan
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	
İnterstisyel akciğer hastalığı*	Bilinmiyor
Gastrointestinal hastalıklar	
Diyare	Yaygın olmayan
Bulantı	Yaygın
Şişkinlik	Yaygın

Kabızlık	Yaygın olmayan
Üst abdominal ağrı	Yaygın olmayan
Kusma	Yaygın
Akut pankreatit ^{*,†,‡}	Bilinmiyor
Ölümcül ve ölümcül olmayan hemorajik ve nekrotizan pankreatit ^{*,†}	Bilinmiyor
Deri ve deri altı doku hastalıkları	
Kaşınıtı [*]	Yaygın olmayan
Anjiyoödem ^{*,†}	Bilinmiyor
Döküntü ^{*,†}	Bilinmiyor
Ürtiker ^{*,†}	Bilinmiyor
Kutanöz vaskülit ^{*,†}	Bilinmiyor
Stevens-Johnson sendromu dahil eksfoliyatif deri hastalıkları ^{*,†}	Bilinmiyor
Büllöz pemfigoid ^{*,†}	Bilinmiyor
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	
Eklem ağrısı [*]	Bilinmiyor
Kas ağrısı [*]	Bilinmiyor
Ekstremitte ağrısı [*]	Bilinmiyor
Sırt ağrısı [*]	Bilinmiyor
Artropati [*]	Bilinmiyor
Böbrek ve idrar hastalıkları	
Böbrek fonksiyon bozukluğu [*]	Bilinmiyor
Akut böbrek yetmezliği [*]	Bilinmiyor

* Advers reaksiyonlar, pazarlama sonrası takiple belirlenmiştir.

† Bkz. Bölüm 4.4.

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

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

Bazı advers reaksiyonlar, sitagliptin ve metforminin tek başına kullanıldıkları çalışmalara oranla, sitagliptin ve metforminin diğer antidiyabetik tıbbi ürünlerle birlikte kullanıldığı çalışmalarda daha sık gözlenmiştir. Bunlara hipoglisemi (sıklığı, sülfonilüre veya insülin ile çok yaygın), kabızlık (sülfonilüre ile yaygın), periferik ödem (pioglitazon ile yaygın), baş ağrısı ve ağız kuruluğu (insülin ile yaygın olmayan) dahildir.

Sitagliptin

Plaseboya kıyasla günde bir kez 100 mg sitagliptinin kullanıldığı monoterapi çalışmalarında bildirilen advers reaksiyonlar; baş ağrısı, hipoglisemi, kabızlık ve baş dönmesi olmuştur.

Bu hastalarda, ilaçla nedensellik ilişkisinden bağımsız olarak bildirilen ve en az %5 oranında ortaya çıkan advers olaylar, üst solunum yolu enfeksiyonu ve nazofarenjit olmuştur. Ayrıca osteoartrit ve ekstremitte ağrısı, yaygın olmayan sıklıkta bildirilmiştir (kontrol grubuna göre, sitagliptin kullanıcıları arasında > %0,5 daha yüksek).

Metformin

Metforminin klinik çalışmaları ve pazarlama sonrası kullanımında, gastrointestinal semptomlar çok yaygın olarak rapor edilmiştir. Bulantı, kusma, diyare, karın ağrısı ve iştah azalması gibi gastrointestinal semptomlar, en sık tedavinin başlangıcında ortaya çıkar ve çoğu vakada kendiliğinden çözümlenir. Metforminle ilişkilendirilmiş diğer advers reaksiyonlar; metalik tat (yaygın); laktik asidoz, karaciğer fonksiyon bozuklukları, hepatit, ürtiker, eritem ve pruritusu (çok seyrek) içerir. Metforminle uzun süreli tedavi, çok seyrek olarak klinik anlamda önemli B12 vitamini eksikliğiyle (örn. megaloblastik anemi) sonuçlanan, B12 vitamini emiliminde azalmayla ilişkilendirilmiştir.

TECOS Kardiyovasküler Güvenlilik Çalışması

Sitagliptin ile Kardiyovasküler Sonuçların Değerlendirilmesi Çalışması (TECOS), 100 mg/gün (veya eğer başlangıç eGFR değeri ≥ 30 ve < 50 mL/dak/1,73 m² ise, 50 mg/gün) sitagliptin ile tedavi edilen 7.332 hasta ve tedavi amaçlı popülasyonda plasebo ile tedavi edilen 7.339 hastayı içermiştir. Her iki tedavi de, HbA1c ve KV risk faktörleri için bölgesel standartları hedefleyen genel bakıma eklenmiştir. Sitagliptin alan hastalardaki ciddi advers reaksiyonların genel insidansı, plasebo alan hastalardakine benzer bulunmuştur.

Tedavi amaçlı popülasyonda, başlangıçta insülin ve/veya sülfonilüre kullanan hastalar arasında ciddi hipoglisemi insidansı; sitagliptin ile tedavi edilen hastalarda % 2,7 ve plasebo ile tedavi edilen hastalarda % 2,5 olmuş; başlangıçta insülin ve/veya sülfonilüre kullanmayan hastalarda ciddi hipoglisemi insidansı; sitagliptin ile tedavi edilen hastalarda % 1 ve plasebo ile tedavi edilen hastalarda % 0,7 olmuştur. Doğrulanmış pankreatit teşhisinin insidansı; sitagliptin ile tedavi edilen hastalarda % 0,3 ve plasebo ile tedavi edilen hastalarda % 0,2 olmuştur.

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

Doz aşımı durumunda, destekleyici yöntemleri uygulamak mantıklıdır; örn. emilmemiş materyal gastrointestinal sistemden uzaklaştırılmalı, klinik takip yapılmalı (bir elektrokardiyogram alınması dahil) ve hastanın klinik durumuna göre destek tedavisi uygulanmalıdır.

Sitagliptin, orta derecede diyaliz edilebilir. Klinik çalışmalarda dozun yaklaşık %13,5'i, 3-4 saatlik hemodiyaliz seansı ile uzaklaştırılmıştır. Klinik olarak uygunsu, uzun süreli hemodiyaliz düşünülebilir. Sitagliptinin periton diyalizi ile diyaliz edilip edilmeyeceği bilinmemektedir.

50 gramdan daha fazla miktarların yutulması da dahil olmak üzere, metformin doz aşımı vakaları meydana gelmiştir. Vakaların yaklaşık %10'unda hipoglisemi bildirilmiş; ancak metformin ile nedensel bir ilişki kurulmamıştır. Metformin doz aşımı vakalarının yaklaşık %32'sinde, laktik asidoz bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4). İyi hemodinamik koşullar altında metformin, 170

mL/dk'ya kadar klerens ile diyaliz edilebilir. Bu nedenle, metformin doz aşımından şüphelenilen hastalarda, biriken ilacın uzaklaştırılması için hemodiyaliz faydalı olabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diyabette kullanılan ilaçlar, kan glukozunu düşüren oral ilaçlar kombinasyonu

ATC kodu: A10BD07

Etki mekanizması:

ARLİPTİN MET XR®, tip 2 diabetes mellituslu yetişkinlerde glisemik kontrolü iyileştiren birbirini tamamlayıcı mekanizmalara sahip iki antihiperglisemik ilacın kombinasyonudur: Sitagliptin, bir dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörü ve biguanid sınıfının bir üyesi olan uzatılmış salımlı metformin.

Sitagliptin

Sitagliptin, tip 2 diyabetli hastalarda inkretin hormonlarının inaktivasyonunu yavaşlatarak etkisini gösteren bir DPP-4 inhibitörüdür. Aktif intakt hormonların konsantrasyonları sitagliptin tarafından artırılır; böylece bu hormonların etkisini artırır ve uzatır. Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) ve glukozla bağımlı insülinotropik polipeptid (GIP) dahil olmak üzere inkretin hormonları, gün boyunca bağırsaktan salınır ve bir öğüne yanıt olarak düzeyleri yükselir. Bu hormonlar, DPP-4 enzimi tarafından hızla etkisiz hale getirilir. İncretinler, glukoz homeostazının fizyolojik regülasyonundan sorumlu olan endojen sistemin bir parçasıdır. Kandaki glukoz konsantrasyonları normal olduğunda veya yükseldiğinde, GLP-1 ve GIP, siklik AMP'yi içeren hücre içi sinyal yollarıyla pankreasın beta hücrelerinden insülin sentezini ve salımını artırır. GLP-1 ayrıca pankreasın alfa hücrelerinden glukagon sekresyonunu da azaltarak, karaciğerde glukoz üretiminin azalmasına yol açar. Sitagliptin, aktif inkretin düzeylerini artırarak ve uzatarak, glukozla bağımlı bir şekilde insülin salımını artırır ve dolaşımdaki glukagon seviyelerini azaltır. Sitagliptin, DPP-4 için seçicilik gösterir ve terapötik dozlara benzer konsantrasyonlarda, *in vitro* DPP-8 veya DPP-9 aktivitesini inhibe etmez.

Metformin

Metformin; tip 2 diabetes mellituslu hastalarda, hem bazal hem de öğün sonrası plazma glukozunu düşürerek glisemik kontrolü iyileştiren bir biguaniddir. Metformin; karaciğerde glukoz üretimini azaltır, bağırsaktan glukoz emilimini azaltır ve periferik glukoz alımını ve kullanımını artırarak insülin duyarlılığını artırır. Metformin tedavisi ile, açlık insülin seviyeleri ve gün boyu plazma insülin yanıtı düşebilirken, insülin salgısı değişmeden kalır.

Klinik etkililik çalışmaları

Sitagliptin ve Metformin Kombinasyonu

Sağlıklı gönüllülerde yapılan iki günlük bir çalışmada, tek başına sitagliptin aktif GLP-1 konsantrasyonlarını artırırken; tek başına metformin aktif ve toplam GLP-1 konsantrasyonlarını benzer oranlarda artırmıştır. Sitagliptin ve metformin kombinasyonu, aktif GLP-1 konsantrasyonları üzerinde aditif bir etkiye sahiptir. Sitagliptin, aktif GIP konsantrasyonlarını artırmış; ancak metformin artırmamıştır. Tip 2 diabetes mellituslu hastalarda glisemik

kontroldeki değişiklikler için bu bulguların ne anlama geldiği açık değildir.

Tip 2 Diyabeti Diyet ve Egzersizle Yeterince Kontrol Edilemeyen Hastalarda, Sitagliptin ve Hızlı Salımlı Metformin Kombinasyon Çalışması

Diyet ve egzersizle yeterli glisemik kontrole sahip olamayan tip 2 diyabetli toplam 1.091 hasta, sitagliptin ve hızlı salımlı metforminin birlikte uygulamasının etkililiğini değerlendirmek için tasarlanmış 24 haftalık, randomize, çift kör, plasebo kontrollü, faktöriyel bir çalışmaya katılmıştır. Bir antihiperглиsemik ilaç (N=541) kullanan hastalara, 12 haftaya kadar bir diyet, egzersiz ve ilaç arınma periyodu uygulanmıştır. Arınma döneminden sonra yetersiz glisemik kontrolü olan hastalar (A1C %7,5 ila %11), 2 haftalık tek kör plasebo alıştırma dönemini tamamladıktan sonra randomize edilmiştir. Çalışma başlangıcında antihiperглиsemik ilaç kullanmayan (N=550) ve yetersiz glisemik kontrolü olan (A1C %7,5 ila %11) hastalar, hemen 2 haftalık tek kör plasebo alıştırma dönemine girmiş ve ardından randomize edilmişlerdir. Yaklaşık eşit sayıda hasta; plasebo, günde bir kez 100 mg sitagliptin, günde iki kez 500 mg veya 1000 mg hızlı salımlı metformin HCl, günde iki kez 50 mg sitagliptin + günde iki kez 500 mg veya 1000 mg hızlı salımlı metformin HCl almak üzere randomize edilmiştir. Çalışma sırasında belirli glisemik hedeflere ulaşamayan hastalara, gliburid (glibenklamid) kurtarma tedavisi uygulanmıştır.

Plaseboya, tek başına hızlı salımlı metformine ve tek başına sitagliptine kıyasla sitagliptin ve hızlı salımlı metforminin birlikte uygulanması; A1C, FPG ve 2 saatlik PPG'de önemli iyileşmeler sağlamıştır (Şekil 5). Çalışma başlangıcında bir antihiperглиsemik ilaç almayan hastaların, A1C değerinde başlangıca göre meydana gelen ortalama azalmalar: Günde bir kez 100 mg sitagliptin grubunda -%1,1; günde 2 kere hızlı salımlı metformin HCl 500 mg grubunda -%1,1; günde 2 kere hızlı salımlı metformin HCl 1000 mg grubunda -%1,2; günde 2 kere sitagliptin 50 mg + günde 2 kere hızlı salımlı metformin HCl 500 mg grubunda -%1,6; günde 2 kere sitagliptin 50 mg + günde 2 kere hızlı salımlı metformin HCl 1000 mg grubunda -%1,9; plasebo grubunda -%0,2. Lipid etkileri genellikle nötr bulunmuştur. Hızlı salımlı metformin ile kombinasyon halinde sitagliptin verilen gruplarda vücut ağırlığındaki azalma, tek başına metformin veya plasebo verilen gruplardakine benzer bulunmuştur.

Sitagliptin

Tip 2 diabetes mellituslu hastalarda sitagliptin uygulaması, 24 saatlik bir süre boyunca DPP-4 enzim aktivitesinin inhibisyonuna yol açmıştır. Oral glukoz yüklemesinden veya bir yemekten sonra bu DPP-4 inhibisyonu; dolaşımdaki aktif GLP-1 ve GIP seviyelerinde 2 ila 3 kat artış, glukagon konsantrasyonlarında azalma, daha yüksek C-peptid ve insülin konsantrasyonlarıyla sonuçlanan insülin salımının glukoz duyarlılığının artışı ile sonuçlanmıştır. Glukagondaki azalmayla birlikte insülindeki artış; oral glukoz yüklemesi veya bir yemekten sonra, daha düşük açlık glukoz konsantrasyonları ve azalan glukoz değişkenliği ile ilişkilendirilmiştir.

Sağlıklı gönüllülerle yapılan çalışmalarda sitagliptin, kan glukozunu düşürmemiş veya hipoglisemiye neden olmamıştır.

Günlük 100 mg (N=81) veya 200 mg (N=63) sitagliptin uygulanan tip 2 diabetes mellituslu hastalarda, beklenen doruk plazma konsantrasyonu anında elde edilen EKG verilerine göre, QTc aralığında anlamlı bir değişiklik meydana gelmemiştir.

Kardiyak Elektrofizyoloji

Randomize, plasebo kontrollü bir çapraz çalışmada, 79 sağlıklı gönüllüye tek bir oral doz 100 mg sitagliptin, 800 mg sitagliptin (önerilen dozun 8 katı) ve plasebo uygulanmıştır. Önerilen 100 mg dozla, doruk plazma konsantrasyonunda veya çalışma sırasında herhangi bir zamanda elde edilen QTc aralığı üzerinde hiçbir etki olmamıştır. 800 mg dozun ardından, dozdan 3 saat sonra başlangıca göre QTc’de plasebo-düzeltilmiş ortalama değişiklikteki maksimum artış 8,0 milisaniye olmuştur. Bu artışın klinik olarak anlamlı olduğu düşünülmemektedir. 800 mg dozdaki sitagliptin plazma doruk konsantrasyonları, 100 mg’lık dozun ardından oluşan pik konsantrasyonlardan yaklaşık 11 kat daha yüksek olmuştur.

Günlük 100 mg (N=81) veya 200 mg (N=63) sitagliptin uygulanan tip 2 diabetes mellituslu hastalarda, beklenen doruk plazma konsantrasyonu anında elde edilen EKG verilerine göre, QTc aralığında anlamlı bir değişiklik meydana gelmemiştir.

Metformin

Tip 2 Diyabetli Hastalarda Uzatılmış Salımlı Metformin ile Hızlı Salımlı Metformin Karşılaştırma Çalışması

Çok merkezli, randomize, çift kör, aktif kontrollü, doz aralıklı, paralel gruplu bir çalışmada günde bir kez uzatılmış salımlı 1500 mg metformin HCl, bölünmüş dozlarda uzatılmış salımlı 1500 mg/gün metformin HCl (500 mg sabah ve 1000 mg akşam) ve günde bir kez uzatılmış salımlı 2000 mg metformin HCl; bölünmüş dozlarda (500 mg sabah ve 1000 mg akşam) hızlı salımlı 1500 mg/gün metformin HCl ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmaya yeni diyabet teşhisi konan hastalar, sadece diyet ve egzersizle tedavi edilen hastalar, tek bir antidiyabetik ilaçla tedavi edilen hastalar (sülfonilüreler, alfa-glukozidaz inhibitörleri, tiazolidindionlar veya meglitinidler) (n = 338); ve 1500 mg/gün’e kadar metformin HCl + maksimum dozun yarısı veya daha az bir dozda bir sülfonilüre alan hastalar (n = 368) dahil edilmiştir. Monoterapi veya kombinasyon antidiyabetik tedaviye alınan hastalara, 6 haftalık bir arınma uygulanmıştır. Uzatılmış salımlı metformin HCl’ye randomize edilen hastalara, 3 hafta boyunca 1000 mg/gün’den, uygun görülen tedavi dozuna kadar titrasyon başlanmıştır. Hızlı salımlı metformin HCl’ye randomize edilen hastalara; 1 hafta boyunca günde iki kez 500 mg, ardından ikinci hafta kahvaltılı ile 500 mg ve akşam yemeği ile 1000 mg başlanmıştır. 3 haftalık tedavi periyodunu, randomize dozda ek bir 21 haftalık periyot takip etmiştir. HbA1c ve açlık plazma glukozu için, uzatılmış salımlı metformin rejimlerinin her biri, en az hızlı salımlı metformin kadar etkili olmuştur. Ek olarak, uzatılmış salımlı metforminin günde bir kez uygulanması, hızlı salımlı metformin formülasyonunun günde iki kez uygulanması kadar etkili bulunmuştur.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

ARLİPTİN MET XR®

Sağlıklı yetişkin gönüllülerde 7 gün boyunca günde bir kez, iki tablet ARLİPTİN MET XR® 50 mg/1000 mg’ın akşam yemeğiyle birlikte uygulanmasından sonra, sitagliptin ve metformin için kararlı duruma sırasıyla 4. ve 5. günlerde ulaşılır.

Sitagliptin

Sitagliptinin farmakokinetiği, sağlıklı gönüllülerde ve tip 2 diyabetli hastalarda kapsamlı bir şekilde karakterize edilmiştir. Sağlıklı gönüllülere verilen tek bir oral 100 mg dozunun ardından, sitagliptinin ortalama plazma EAA'sı 8,52 $\mu\text{M}\cdot\text{saat}$, C_{maks} 'ı 950 nM ve görünen terminal yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) 12,4 saat olarak bulunmuştur. Sitagliptinin plazma EAA'sı dozla orantılı bir şekilde artmış ve ilk doza kıyasla kararlı durumda 100 mg dozları takiben ilk doza kıyasla yaklaşık olarak %14 artmıştır. Sitagliptin EAA'sının birey-içi ve bireyler-arası varyasyon katsayıları düşük bulunmuştur (%5,8 ve %15,1). Sitagliptinin farmakokinetiği, sağlıklı gönüllülerde ve tip 2 diabetes mellituslu hastalarda genel olarak benzer bulunmuştur.

Emilim:

ARLİPTİN MET XR® tabletlerin günde bir kez uygulanmasından sonra, kararlı durumda sitagliptin ve metforminin medyan T_{maks} değeri, sırasıyla dozdan yaklaşık 3 ve 8 saat sonra elde edilmiştir. Tek bir ARLİPTİN MET XR® tabletin uygulanmasından sonra sitagliptin ve metformin için medyan T_{maks} değeri, sırasıyla dozdan 3 ve 3,5 saat sonra elde edilmiştir.

Yiyeceklerin etkisi

Sitagliptin/Metformin XR tabletlerin yüksek oranda yağ içeren bir kahvaltıyla birlikte uygulanmasından sonra, sitagliptinin EAA değeri değişmemiştir. Ortalama C_{maks} %17 oranında azalmış; ancak medyan T_{maks} açlık durumuna kıyasla değişmemiştir. Sitagliptin/Metformin XR'ın yüksek oranda yağ içeren bir kahvaltıyla birlikte uygulanmasından sonra metforminin; EAA'sı %62 artmış, C_{maks} 'ı %9 azalmış ve medyan T_{maks} 'a açlık durumuna kıyasla 2 saat geç ulaşılmıştır.

Sitagliptin

Sağlıklı gönüllülere 100 mg'lık bir dozun oral yoldan verilmesinden sonra, sitagliptin hızla absorbe olmuş ve dozdan 1 ila 4 saat sonra, doruk plazma konsantrasyonlarına (medyan T_{maks}) ulaşılmıştır. Sitagliptinin mutlak biyoyararlanımı, yaklaşık %87'dir.

Yiyeceklerin etkisi

Yüksek yağ içeren bir öğün ile sitagliptinin birlikte uygulanmasının, sitagliptinin farmakokinetiği üzerinde hiçbir etkisi olmamıştır.

Metformin

Açlık koşullarında verilen bir metformin HCl 500 mg tabletin mutlak biyoyararlanımı, yaklaşık %50-60'tır. 500 mg ila 1.500 mg ve 850 mg ila 2.550 mg (önerilen maksimum günlük dozun yaklaşık 1,3 katı) metformin HCl tabletlerinin tek oral dozlarının kullanıldığı çalışmalar, artan dozlarla doz orantısallığının olmadığını; bunun da eliminasyondaki bir değişiklikten daha çok, emilimdeki azalmaya bağlı olduğunu gösterir.

Yiyeceklerin etkisi

Yiyecekler, metforminin emilimini azaltır ve bir miktar da geciktirir. Aç karnına uygulanan aynı doz ile karşılaştırıldığında; oral yoldan tek bir 850 mg metformin tabletin yemekle birlikte verilmesinin ardından, yaklaşık olarak %40 daha düşük bir ortalama doruk plazma konsantrasyonu (C_{maks}), plazma konsantrasyona karşı zaman eğrisi (EAA) altında %25 daha

küçük bir alan ve doruk plazma konsantrasyonuna ulaşma süresinde (T_{maks}) 35 dakikalık bir uzama gözlenmiştir. Bu azalmaların klinik önemi bilinmemektedir.

Dağılım:

Sitagliptin

Sağlıklı gönüllülere tek bir 100 mg intravenöz sitagliptin dozunun uygulanmasının ardından, kararlı durumda ortalama dağılım hacmi yaklaşık 198 litre'dir. Plazma proteinlerine geri dönüşümlü olarak düşük fraksiyonlarda bağlanır (%38).

Metformin

Uzatılmış-salımlı metformin ile dağılım çalışmaları yapılmamıştır; bununla birlikte 850 mg hızlı salımlı metformin HCl tabletlerin tek oral dozlarını takiben metforminin görünen dağılım hacmi (V/F), ortalama 654 ± 358 L'dir. Metformin, plazma proteinlerine ihmal edilebilir düzeyde bağlanır. Metformin, büyük olasılıkla zamanın bir fonksiyonu olarak eritrositler içine dağılım göstermektedir. Metformin tabletlerin olağan klinik dozlarda ve dozlama programlarında, kararlı durum plazma konsantrasyonlarına 24-48 saat içinde ulaşılır ve genellikle <1 mcg/mL'dir.

Biyotransformasyon:

Sitagliptin

[14 C]sitagliptinin oral yoldan verilmesini takiben radyoaktivitenin yaklaşık %16'sı, sitagliptin metabolitleri şeklinde atılmıştır. Altı metabolit eser miktarda saptanmıştır ve sitagliptinin plazma DPP-4 inhibitör etkisine bir katkıda bulunmaları beklenmemektedir. *In vitro* çalışmalar, sitagliptinin sınırlı metabolizması için esas enzim sorumluluğunun CYP2C8'in katkısıyla CYP3A4'te olduğunu göstermektedir.

Metformin

Normal gönüllülerde intravenöz tek doz çalışmaları, metforminin değişmeden idrarla atıldığını; hepatik metabolizmaya (insanlarda hiçbir metabolit tanımlanmamıştır) veya safra atılımına uğramadığını göstermektedir. Uzatılmış salımlı metformin tabletleri ile metabolizma çalışmaları yapılmamıştır.

Eliminasyon:

Sitagliptin

Sitagliptinin yaklaşık %79'u, idrarla değişmeden atılır ve metabolizma, eliminasyonun minör bir yoludur. 100 mg oral sitagliptin dozunun takiben görünen terminal $t_{1/2}$ yaklaşık 12,4 saat ve böbrek klerensi yaklaşık 350 mL/dak olmuştur.

Sağlıklı gönüllülere oral [14 C] sitagliptin dozunun uygulanmasını takiben, uygulanan radyoaktivitenin yaklaşık %100'ü, dozlamadan sonraki bir hafta içinde dışkıyla (%13) veya idrarla (%87) elimine edilmiştir.

Sitagliptinin eliminasyonu esas olarak böbrekler yoluyla ve aktif tübüler sekresyonla gerçekleşir. Sitagliptin, kendi renal eliminasyonunda rol oynayabilecek insan organik anyon taşıyıcısı-3 (hOAT-3)'ün bir substratıdır. Sitagliptinin taşınmasında hOAT-3'ün klinik önemi henüz anlaşılamamıştır. Sitagliptin ayrıca, kendisinin renal atılımına aracılık eden p-glikoprotein (P-

gp)'in de bir substratıdır. Ancak bir p-glikoprotein inhibitörü olan siklosporin, sitagliptinin renal atılımını azaltmaz.

Metformin

Oral uygulamayı takiben emilen ilacın yaklaşık %90'ı, ilk 24 saat içinde böbrek yolu ile elimine edilir; plazma eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 6,2 saattir. Kanda eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 17,6 saat'tir; bu da eritrosit kütlelerinin bir dağılım kompartmanı olduğunu düşündürür.

Metforminin eliminasyonu, esas olarak renal atılım yoluyla gerçekleşir. Renal klerens, kreatinin klerensinden yaklaşık 3,5 kat daha fazladır; bu da tübüler sekresyonun, metformin eliminasyonunun ana yolu olduğunu gösterir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

ARLİPTİN MET XR®

Böbrek yetmezliği olan hastalarda ARLİPTİN MET XR® uygulamasından sonra sitagliptin ve metforminin farmakokinetiğini karakterize eden çalışmalar yapılmamıştır.

Sitagliptin

Normal sağlıklı kontrol gönüllüleriyle karşılaştırıldığında, eGFR değeri 30 ila 45 mL/dk/1,73 m² arasında olan orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda, sitagliptinin plazma EAA'sında yaklaşık 2 kat artış gözlenmiş; ve hemodiyalizde son-dönem böbrek hastalığı (ESRD) olan hastalar dahil şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda, yaklaşık 4 kat artış gözlenmiştir.

Metformin

Böbrek fonksiyonu azalmış hastalarda, metforminin plazma ve kan yarı ömrü uzar ve renal klerensi azalır.

Karaciğer yetmezliği:

ARLİPTİN MET XR®

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda ARLİPTİN MET XR® uygulamasından sonra sitagliptin ve metforminin farmakokinetiğini karakterize eden çalışmalar yapılmamıştır.

Sitagliptin

Sağlıklı eşleştirilmiş kontrollere kıyasla orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child-Pugh skor 7 ila 9), sitagliptinin ortalama EAA ve C_{maks}'ı, 100 mg'lık tek bir sitagliptin dozunun uygulanmasının ardından sırasıyla yaklaşık %21 ve %13 artmıştır. Bu farklılıkların klinik olarak anlamlı olduğu düşünülmemektedir. Şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh skor >9) olan hastalarda klinik deneyim yoktur.

Metformin

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda, metforminin farmakokinetik çalışmaları yapılmamıştır.

Yaş, Vücut Kitle İndeksi (VKİ), Cinsiyet ve Irkın Etkileri:

Sitagliptin

Bir popülasyon farmakokinetik analizine veya mevcut farmakokinetik verilerin kompozit analizine göre; VKİ, cinsiyet ve ırk, sitagliptinin farmakokinetiği üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkiye sahip değildir. Bir popülasyon farmakokinetik analizine göre; yaşın böbrek fonksiyonu üzerindeki etkileri dikkate alındığında, tek başına yaşın sitagliptinin farmakokinetiği üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi olmamıştır. Genç gönüllülere kıyasla yaşlı gönüllülerde (65 ila 80 yaş), sitagliptin plazma konsantrasyonlarının yaklaşık %19 daha yüksek olduğu görülmüştür.

Metformin

Sağlıklı genç gönüllülere kıyasla sağlıklı yaşlı gönüllülerde metforminin kontrollü farmakokinetik çalışmalarından elde edilen sınırlı veriler, metforminin total plazma klerensinin azaldığını, yarı ömrünün uzadığını ve C_{maks} 'ın arttığını göstermektedir. Bu verilere göre, metformin farmakokinetiğinde yaşlanmaya bağlı değişikliğin esas olarak böbrek fonksiyonundaki değişiklikten kaynaklandığı anlaşılmaktadır.

Metformin farmakokinetik parametreleri cinsiyete göre analiz edildiğinde, normal gönüllüler ve tip 2 diyabetli hastalar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. Benzer şekilde, tip 2 diyabetli hastalarda yapılan kontrollü klinik çalışmalarda, metforminin antihiperglisemik etkisi erkeklerde ve kadınlarda benzer olmuştur.

Irka göre metformin farmakokinetik parametreleri ile ilgili herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Tip 2 diyabetli hastalarda metformin ile yapılan kontrollü klinik çalışmalarda, antihiperglisemik etki Beyazlarda (n=249), Siyahlarda (n=51) ve Hispaniklerde (n=24) benzer bulunmuştur.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Karsinogenez, Mutagenез, Fertilitenin Bozulması

ARLİPTİN MET XR® içeriğindeki kombine ürünlerle karsinogenez, mutagenез veya fertilitenin bozulmasını değerlendirmek için hiçbir hayvan çalışması yapılmamıştır. Aşağıdaki veriler, sitagliptin ve metformin ile ayrı ayrı yapılan çalışmalardan elde edilen bulgulara dayanmaktadır.

Sitagliptin

50, 150 ve 500 mg/kg/gün sitagliptin oral dozlarının verildiği erkek ve dişi sıçanlarda, iki yıllık bir karsinojenite çalışması yapılmıştır. 500 mg/kg dozunda; erkeklerde ve dişilerde kombine karaciğer adenomu/karsinomu ve dişilerde karaciğer karsinomu insidansında artış meydana gelmiştir. Bu doz, EAA karşılaştırmalarına dayalı olarak, 100 mg/gün olarak önerilen maksimum günlük yetişkin insan dozundaki (MRHD) insan maruziyetinin yaklaşık 60 katı maruziyetle sonuçlanır. MRHD'de insan maruziyetinin yaklaşık 20 katı olan 150 mg/kg dozunda, karaciğer tümörleri gözlenmemiştir. 50, 125, 250 ve 500 mg/kg/gün sitagliptin oral dozlarının verildiği erkek ve dişi farelerde, iki yıllık bir karsinojenite çalışması yapılmıştır. MRHD'de insan maruziyetinin yaklaşık 70 katı olan 500 mg/kg dozuna kadar, herhangi bir organdaki tümör insidansında artış olmamıştır. Sitagliptin; metabolik aktivasyonlu veya aktivasyonsuz Ames bakteriyel mutajenite testinde, bir Çin hamsteri ovaryum (CHO) kromozom aberasyon testinde, CHO'da bir *in vitro* sitogenetik testte, bir *in vitro* sıçan hepatosit DNA alkalın elüsyon testinde

ve bir *in vivo* mikronükleus testinde, mutajenik veya klastojenik bulunmamıştır.

125, 250 ve 1000 mg/kg'lık oral gavaj dozları ile yapılan sıçan fertilite çalışmalarında; erkekler çiftleşmeden önce 4 hafta, çiftleşme sırasında, planlanan sonlandırmaya kadar (toplam yaklaşık 8 hafta) ve dişiler, çiftleşmeden 2 hafta önceden başlayarak gebeliğin 7. gününe kadar tedavi edilmiştir. 125 mg/kg dozunda (EAA karşılaştırmalarına göre, 100 mg/gün MRHD'de insan maruziyetinin yaklaşık 12 katı), fertilite üzerinde herhangi bir advers etki gözlenmemiştir. Daha yüksek dozlarda, dişilerde doza bağlı olmayan artan rezorpsiyonlar gözlenmiştir (EAA karşılaştırmasına göre, MRHD'de insan maruziyetinin yaklaşık 25 ve 100 katı).

Metformin

Sprague Dawley sıçanlarında; erkeklerde 150, 300 ve 450 mg/kg/gün ve dişilerde 150, 450, 900 ve 1200 mg/kg/gün dozlarında uzun-dönem karsinojenite çalışmaları yapılmıştır. Bu dozlar, vücut yüzey alanı karşılaştırmalarına dayalı olarak, 2000 mg'lık maksimum önerilen insan günlük dozunun erkeklerde yaklaşık 2, 4 ve 8 katı ve dişilerde 3, 7, 12 ve 16 katıdır. Erkek veya dişi sıçanlarda, metforminin neden olduğu karsinojenite kanıtı bulunmamıştır. Ayrıca bir karsinojenite çalışması da dermal yoldan 2000 mg'a kadar dozların uygulandığı Tg.AC transgenik farelerde gerçekleştirilmiştir. Erkek veya dişi farelerde karsinojenite kanıtı gözlenmemiştir.

Ames testi, gen mutasyon testi (fare lenfoma hücreleri), kromozomal aberasyon testi (insan lenfositleri) ve *in vivo* fare mikronükleus testlerinde yapılan genotoksisite değerlendirmeleri, negatif bulunmuştur. Vücut yüzey alanı karşılaştırmalarına dayalı olarak, insan için önerilen maksimum günlük dozun yaklaşık 3 katı olan 600 mg/kg/gün'e kadar dozlarda uygulandığında, erkek veya dişi sıçanların fertilitesi metforminden etkilenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Povidon

Hipromelloz 2208

Kolloidal Silikon Dioksit

Magnezyum Stearat

Hipromelloz 2910

Makrogol

Propil Gallat

Kaolin

Hidroksipropilselüloz

Titanyum Dioksit

FD&C Mavi #2 İndigo Karmin Alüminyum Lak

6.2. Geçimsizlikler

Bildirilmemiştir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, OPA/Alu/PVC - Alüminyum folyo blister ambalajda 28 adet tablet.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Ali Raif İlaç Sanayi A.Ş.
Kağıthane / İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

2026/149

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 21.04.2026

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ