# KISA ÜRÜN BİLGİSİ

## 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MARALİT PLUS® 50 mg/1000 mg film kaplı tablet

## 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM Etkin maddeler:

Sitagliptin .....50 mg (56,7 mg sitagliptin HCI monohidrat olarak).
Metformin hidroklorür ..... 1000 mg

**Yardımcı maddeler:**
Sodyum stearil fumarat 27 mg
Sodyum lauril sülfat 7 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

## 3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet
Kırmızı, oblong, bikonveks film kaplı tablet

## 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

### 4.1. Terapötik endikasyonlar

Tip 2 diabetes mellituslu hastalarda:
MARALİT PLUS® diyet ve egzersiz yeterli glisemik kontrol sağlamadığında glisemik kontrolü iyileştirmek için başlangıç tedavisi olarak endikedir.

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

MARALİT PLUS® 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.

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

MARALİT PLUS® 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.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Z1AxZW56Z1AxYnUyQ3NRZW56ak1U Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

## 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

**Pozoloji:**
Önerilen maksimum günlük doz, 100 mg sitagliptini geçmemek üzere, MARALİT PLUS® ile yapılan antihiperglisemik tedavi dozu, hastanın mevcut rejimi, etkinliği ve tolere edilebilirliğine göre kişiye özgü hale getirilmelidir.

**Uygulama şekli:**
MARALİT PLUS® genelde, metformin ile ilgili gastrointestinal (GI) yan etkilerin azaltılması için, kademeli doz artırımı ile beraber yemeklerle birlikte günde iki kez verilmelidir.

**Uygulama sıklığı ve süresi:**
MARALİT PLUS®'ın başlangıç dozu, hastanın mevcut rejimine göre ayarlanmalıdır.
MARALİT PLUS®, 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/1.000 mg metformin hidroklorür

***Böbrek fonksiyonu normal olan yetiskinler (GFR ≥ 90 mL/dak)***

*Metforminle monoterapide yeterli kontrolün sağlanamadığı hastalarda:*
Tek başına metformin uygulanırken yeterli kontrolün sağlanamadığı hastalarda, MARALİT PLUS®'ın 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, MARALİT PLUS®'a 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:*
MARALİT PLUS® dozu, günde iki kez 50 mg (toplam günlük doz 100 mg) sitagliptin dozu ve halihazırda alınan doza benzer dozda metformin sağlamalıdır. MARALİT PLUS® 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 PPARγ agonistini içeren ikili kombine tedaviyle yeterli düzeyde kontrol edilemeyen hastalarda:*
MARALİT PLUS® 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:*
MARALİT PLUS® dozu, günde iki kez 50 mg (toplam günlük doz 100 mg) sitagliptin dozu ve halihazırda alınan doza yakın dozda metformin sağlamalıdır. MARALİT PLUS® insülin ile birlikte kullanılırken, hipoglisemi riskini azaltmak için daha düşük bir insülin dozu gerekebilir (bkz. Bölüm 4.4).

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Z1AxZW56Z1AxYnUyQ3NRZW56ak1U Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Metforminin farklı dozlarını sağlamak üzere MARALİT PLUS® 50 mg sitagliptin ile 500 mg, 850 mg veya 1.000 mg metformin hidroklorür dozajlarında sunulmaktadır.

Tüm hastalar karbonhidrat alımlarını gün içine dengeli bir şekilde dağıtarak diyetlerine devam etmelidir.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

**Böbrek yetmezliği:**
Hafif böbrek yetmezliği olan hastalarda (glomerüler filtrasyon hızı [GFR] erkeklerde ≥ 60 mL/dk) doz ayarlamasına ihtiyaç yoktur.

Metformin içeren ürünlerle tedaviye başlamadan önce ve daha sonra en azından yılda bir kez GFR değerlendirilmelidir. Böbrek bozukluğunda ilerleme riski daha da artmış olan hastalarda ve yaşlılarda böbrek fonksiyonu daha sık değerlendirilmelidir (örneğin 3-6 ayda bir).

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

MARALİT PLUS®'ın yeterli dozu mevcut değilse, sabit doz kombinasyonu yerine her bir tekli bileşen kullanılmalıdır.

| **GFR mL/dak** | **Metformin** | **Sitagliptin** |
|---|---|---|
| *60-89* | *Maksimum günlük doz 3.000 mg'dır. Böbrek fonksiyonunda azalmayla ilişkili olarak doz azaltımı düşünülebilir.* | *Maksimum günlük doz 100 mg'dır.* |
| *45-59* | *Maksimum günlük doz 2.000 mg'dır. Başlangıç dozu maksimum dozun en fazla yarısıdır.* | *Maksimum günlük doz 100 mg'dır.* |
| *30-44* | *Maksimum günlük doz 1.000 mg'dır. Başlangıç dozu maksimum dozun en fazla yarısıdır.* | *Maksimum günlük doz 50 mg'dır.* |
| *<30* | *Metformin kontrendikedir.* | *Maksimum günlük doz 25 mg'dır.* |

**Karaciğer yetmezliği:**
MARALİT PLUS® karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 5.2).

**Pediyatrik popülasyon:**
MARALİT PLUS®, etkililiği yetersiz olduğundan 10 ila 17 yaş arası çocuklarda ve ergenlerde kullanılmamalıdır. Halihazırdaki mevcut veriler 4.8, 5.1 ve 5.2 bölümlerinde açıklanmaktadır. MARALİT PLUS®, 10 yaşın altındaki pediyatrik hastalarda çalışılmamıştır.

**Geriyatrik popülasyon:**
Metformin ve sitagliptin böbrekler yoluyla atıldığından, MARALİT PLUS® yaş

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Z1AxZW56Z1AxYnUyQ3NRZW56ak1U Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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

MARALİT PLUS®'ın kontrendike olduğu durumlar:

- 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,
  - İyotlu 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:
MARALİT PLUS®, tip I diyabeti olan hastalarda ve diyabetik ketoasidoz tedavisi için kullanılmamalıdır.

Akut pankreatit:
DPP-4 inhibitörleri kullanımı akut pankreatit gelişme riskiyle ilişkilendirilmiştir. Hastalar akut pankreatitin karakteristik semptomu hakkında bilgilendirilmelidir: şiddetli ve devamlı karın ağrısı. Sitagliptin bırakıldıktan sonra pankreatitin düzeldiği gözlenmiştir (ek tedaviyle ya da ek tedavisiz) ancak çok nadir olarak nekrotizan veya hemorajik pankreatit ve/veya ölüm vakaları rapor edilmiştir. Pankreatitten şüphelenilirse, MARALİT PLUS® ve diğer potansiyel olarak kuşkulu tıbbi ürünlerin kullanımı durdurulmalıdır; akut pankreatit teşhisi doğrulanırsa MARALİT PLUS® tekrar başlatılmamalıdır. Pankreatit hikayesi olan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Laktik asidoz:
Seyrek fakat ciddi bir metabolik komplikasyon olan laktik asidoz en sık olarak böbrek fonksiyonunda akut kötüleşme veya kalp-solunum hastalığı ya da sepsis varlığında ortaya çıkar. Böbrek fonksiyonunda akut kötüleşme olduğunda metformin birikimi meydana gelir ve bu, laktik asidoz riskini arttırır.

Dehidratasyon (şiddetli kusma, ateş veya azalmış sıvı alımı) durumunda metformin geçici olarak kesilmelidir ve bir sağlık profesyoneliyle temas kurulması önerilir.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Z1AxZW56Z1AxYnUyQ3NRZW56ak1U Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Böbrek fonksiyonunda akut bozulmaya yol açabilen tıbbi ürünler (örn., antihipertansifler, diüretikler ve NSAEİ'ler) metformin ile tedavi edilen hastalara dikkatle başlanmalıdır. Laktik asidoz için diğer risk faktörleri aşırı alkol alımı, karaciğer yetersizliği, yeterli düzeyde kontrol edilmeyen diyabet, ketozis, uzun süren açlık ve hipoksi ile ilişkili herhangi bir durumun yanı sıra laktik asidoza yol açabilen tıbbi ürünlerin eş zamanlı kullanımıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.5).

Hastalar ve/veya bakım veren kişiler laktik asidoz riski konusunda bilgilendirilmelidir. Laktik asidoz asidotik dispne, abdominal ağrı, kramplar, asteni ve hipotermiyi takiben komayla karakterizedir. Kuşkulu semptomların olması durumunda hasta metformin almayı bırakmalı ve hemen bir doktora başvurmalıdır. Tanısal laboratuvar bulguları kan pH'ında düşüş (< 7,35), artmış plazma laktat düzeyleri (> 5 mmol/L) ve anyon açığında ve laktat/pirüvat oranında artışı içerir.

Böbrek fonksiyonunun takibi:
GFR tedaviye başlanırken ve ardından düzenli olarak değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.2). MARALİT PLUS®, GFR'si <30 mL/dk olan hastalarda kontrendikedir ve böbrek fonksiyonunu değiştirme potansiyeli olan durumlarda geçici olarak kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.3).

Hipoglisemi:
Bir sülfonilüre veya insülinle birlikte MARALİT PLUS® kullanan hastalarda hipoglisemi riski olabilir. Bu nedenle, sülfonilüre veya insülinin dozunun düşürülmesi gerekebilir.

Hipersensitivite reaksiyonları:
MARALİT PLUS®'ın bileşenlerinden biri olan sitagliptin ile tedavi edilen hastalarda pazarlama sonrası dönemde ciddi hipersensitivite reaksiyonları bildirilmiştir. Bu reaksiyonlar anaflaksi, anjiyoödem ve Stevens-Johnson sendromu dahil eksfoliyatif deri reaksiyonlarıdır. Reaksiyonların başlangıcı sitagliptin ile tedaviye başlanmasından sonraki ilk 3 ayda, bazıları ise ilk dozdan sonra görülmüştür. Eğer bir hipersensitivite reaksiyonundan şüpheleniliyorsa MARALİT PLUS® kullanımına devam edilmemeli, reaksiyonların diğer potansiyel nedenleri değerlendirilmeli ve gerekiyorsa alternatif bir diyabet tedavisine başlanmalıdır (bkz. Bölüm 4.8).

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. MARALİT PLUS® kullanırken ciltte oluşabilecek kabarcık ve erezyonların bildirilmesi hastalara anlatılmalıdır. Eğer büllöz pemfigoid riskinden şüphe edilirse MARALİT PLUS® derhal bırakılmalı ve uygun tanı ve tedavi için hasta bir dermatoloğa yönlendirilmelidir.

Cerrahi prosedürler:
MARALİT PLUS®, genel, spinal veya epidural anestezi altında uygulanacak cerrahi girişimden önce kesilmelidir.Böbrek fonksiyonlarının yeniden değerlendirilip stabil bulunmasını takiben, cerrahi girişim sonrası ya da oral beslenmeye tekrar başlandıktan sonra en az 48 saat geçmeden tedaviye tekrar başlanmamalıdır.

İyotlu kontrast maddelerinin uygulanması:
İyotlu kontrast maddelerin intravasküler uygulanması, kontrastla indüklenen nefropatiye yol

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Z1AxZW56Z1AxYnUyQ3NRZW56ak1U Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

açarak metformin birikimine ve artmış laktik asidoz riskine neden olabilir. MARALİT PLUS® görüntüleme prosedürü sırasında veya öncesinde kesilmeli ve böbrek fonksiyonu yeniden değerlendirilip stabil olduğunun saptanması koşuluyla en az 48 saat geçmeden tekrar başlatılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.5).

Daha önce kontrol edilen Tip 2 diyabet hastaların klinik durumunda değişiklik:
MARALİT PLUS® 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 glikozu ve eğer gerekliyse, kan pH'ı, laktat, piruvat ve metformin seviyelerini kapsamalıdır. Eğer her iki asidoz formundan her hangi biri oluşursa, tedavi derhal durdurulmalı ve diğer uygun düzeltici müdahaleler yapılmalıdır.

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

Hipoksik Durumlar:
Pazarlama sonrasında görülen metforminle ilişkili laktik asidoz vakalarının birçoğu (özellikle de hipoperfüzyon ve hipoksemi eşlik ettiğinde) akut konjestif kalp yetmezliği durumunda gerçekleşmiştir. Kardiyovasküler kollaps (şok), akut miyokard enfarktüsü, sepsis ve hipoksemiyle ilişkili diğer hastalıklar laktik asidozla ilişkilendirilmiştir ve aynı zamanda prerenal azotemiye yol açabilir. Bu tür olaylar gerçekleştiğinde MARALİT PLUS® bırakılmalıdır.

Aşırı Alkol Alma:
Alkol metforminin laktat metabolizması üzerindeki etkisini arttırmaktadır ve bu durum metforminle ilişkili laktik asidoz riskini arttırabilir. Hastalar MARALİT PLUS® alırken aşırı alkol almamaları konusunda uyarılmalıdır.

B12 Vitamini Eksikliği:
Metformin, B12 vitamini serum düzeylerini azaltabilir. Metformin dozu, tedavi süresi ve/veya B12 vitamin eksikliğine neden olduğu bilinen risk faktörlerine sahip hastalarda B12 vitamini düzeylerinin düşük olması riski artar. B12 vitamini eksikliği şüphesi varsa (anemi veya nöropati gibi), B12 vitamini serum seviyeleri izlenmelidir. B12 vitamini eksikliği için risk faktörleri olan hastalarda periyodik B12 vitamini takibi gerekli olabilir. Metformin tedavisi, tolere edildiği ve kontrendike olmadığı sürece sürdürülmeli ve mevcut klinik kılavuzlara uygun olarak B12 vitamini eksikliği için uygun düzeltici tedavi sağlanmalıdır.

Yardımcı maddeler:
Bu tıbbi ürün her tabletinde 27 mg sodyum stearil fumerat ve 7 mg sodyum lauril sülfat ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Z1AxZW56Z1AxYnUyQ3NRZW56ak1U Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

## 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 MARALİT PLUS® ile farmakokinetik ilaç etkileşim çalışmaları yapılmamış olsa da sitagliptin ve metformin ile ayrı ayrı çalışmalar yapılmıştır.

Eş zamanlı kullanımı tavsiye edilmeyenler
Alkol
Alkol intoksikasyonu özellikle açlık, malnütrisyon veya karaciğer yetmezliği durumlarında artmış laktik asidoz riskiyle ilişkilidir.

İyotlu kontrast maddeler
MARALİT PLUS® görüntüleme prosedürü sırasında veya öncesinde kesilmeli ve böbrek fonksiyonlarının yeniden değerlendirilip, stabil olduğunun saptanması koşuluyla en az 48 saat geçmeden tekrar başlatılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Birlikte kullanımda dikkat edilmesi gereken ilaçlar
Bazı tıbbi ürünler böbrek fonksiyonunu olumsuz biçimde etkileyerek laktik asidoz riskini arttırabilir (örn., seçici siklooksijenaz (COX) II inhibitörleri dahil NSAEİ'ler, ACE inhibitörleri, angiotensin II reseptör antagonistleri ve diüretikler (özellikle kulp diüretikleri). Bu tip ürünler metformin ile birlikte başlanırken veya kullanılırken böbrek fonksiyonunun yakından izlenmesi gerekir.

Metforminin böbrek eliminasyonunda rol alan yaygın renal tübüler transport sistemlerine dahil olan tıbbi ürünlerin (örn., organik katyonik taşıyıcı-2 [OCT2]/çoklu ilaç ve toksin ekstrüzyonu [ÇİTE] inhibitörleri, ranolazin, vandetanib, dolutegravir ve simetidin gibi) birlikte kullanımı metformine sistemik maruziyeti ve laktik asidoz riskini artırabilir. Birlikte kullanımın yararları ve riskleri göz önünde bulundurulmalıdır. Bu tür ürünler birlikte uygulandığında, glisemik kontrolün yakından izlenmesi, önerilen pozoloji içindeki doz ayarlaması ve diyabetik tedavideki değişiklikler dikkate alınmalıdır.

Sistemik veya lokal olarak verilen glukokortikoidler, beta-2-agonistleri ve diüretiklerin intrensek hiperglisemik aktiviteleri vardır. Bu gibi ilaçlarla özellikle tedavinin başlangıcında hasta bilgilendirilmeli ve kan glikoz ölçümü daha sık yapılmalıdır. İhtiyaç duyulursa, söz konusu tıbbi ürünle tedavi sırasında ve ürünün kesilmesi sonrasında, anti-hiperglisemik ilacın dozu ayarlanmalıdır.

ACE inhibitörleri kan glikoz düzeylerini düşürebilir. İhtiyaç duyulursa, diğer ilaçla tedavi sırasında ve diğer ilacın kesilmesinden sonra anti-hiperglisemik ilacın dozu ayarlanmalıdır.

Karbonik Anhidraz İnhibitörleri
Topiramat veya diğer karbonik anhidraz inhibitörleri (örn. zonisamid, asetazolamid veya diklorfenamid) sıklıkla serum bikarbonatta düşüşe yol açmakta ve non-anyon açığı, hiperkloremik metabolik asidozu indüklemektedir. Bu ilaçların MARALİT PLUS® ile eş zamanlı kullanılması laktik asidoz riskini arttırabilir. Bu hastaların daha sık takip edilmesi düşünülmelidir.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Z1AxZW56Z1AxYnUyQ3NRZW56ak1U Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

İnsülin Sekretagogları veya İnsülin
MARALİT PLUS® ın insülin salınımını artıran ilaçlarla (örn. sülfonilüre) veya insülinle birlikte kullanılması, hipoglisemi riskini azaltmak için insülin salınımını artıran ilaçların veya insülin dozunun azaltılmasını gerektirebilir.

Metforminin Diğer İlaçlarla Birlikte Kullanımı
Bazı ilaçlar hiperglisemiye yol açarak glisemik kontrolün kaybına neden olabilir. Bu ilaçlar arasında tiyazidler ve diğer diüretikler, kortikosteroidler, fenotiazinler, tiroid ürünleri, östrojenler, oral kontraseptifler, fenitoin, nikotinik asit, sempatomimetikler, kalsiyum kanal blokörleri ve izoniyazid bulunmaktadır. Bu tür ilaçlar MARALİT PLUS® kullanan bir hastaya uygulandığında, hasta yakın gözlem altında tutularak yeterli glisemik kontrol sağlanmalıdır.

Diğer tıbbi ürünlerin sitagliptin üzerine etkileri
Aşağıda belirtilen *in vitro* ve klinik veriler sitagliptin ile birlikte uygulanan tıbbi ürünlerin klinik yönden anlamlı etkileşime yol açma riskinin düşük olduğunu ortaya koymaktadır.

*İn vitro* çalışmalar sitagliptinin sınırlı metabolizmasından sorumlu olan primer enzimin CYP3A4 olduğunu ve CYP2C8'in de bu metabolizmaya katkıda bulunduğunu göstermiştir. Böbrek fonksiyonları normal olan hastalarda metabolizma (CYP3A4 yoluyla metabolizma dahil), sitagliptin klerensinde küçük bir rol oynamaktadır. Ciddi böbrek yetmezliği veya son dönem böbrek hastalığı (SDBH) olan hastalarda metabolizma sitagliptin eliminasyonunda daha önemli bir rol oynayabilir. Bu nedenle ciddi böbrek yetmezliği veya son dönem böbrek hastalığı olan hastalarda güçlü CYP3A4 inhibitörlerinin (örn., ketokonazol, itrakonazol, ritonavir, klaritromisin) sitagliptin farmakokinetiğini değiştirme olasılığı vardır. CYP3A4 inhibitörlerinin böbrek yetmezliği olan hastalardaki etkisi herhangi bir klinik çalışmada değerlendirilmemiştir.

*İn vitro* transport çalışmaları sitagliptinin p-glikoprotein ve OAT3'ün (organik anyon taşıyıcısı-3) sübstratı olduğunu göstermiştir. Klinik yönden anlamlı etkileşim riskinin düşük olmasına karşın, OAT3 aracılığıyla sitagliptin transportu probenesid tarafından *in vitro* olarak inhibe edilmiştir. OAT3 inhibitörlerinin eş zamanlı kullanımı *in vivo* olarak incelenmemiştir.

*Siklosporin:* P P-glikoproteinin güçlü bir inhibitörü olan siklosporinin sitagliptinin farmakokinetiği üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla bir çalışma yapılmıştır. Oral yoldan tek doz 600 mg siklosporin ve yine oral yoldan tek doz 100 mg sitagliptinin birlikte alınmasıyla sitagliptinin eğri altı alan (EAA) ve doruk ilaç konsantrasyonu (Cmaks) değerlerini sırasıyla yaklaşık %29 ve %68 oranında artmıştır. Sitagliptinin farmakokinetik özelliklerinde gözlenen bu değişikliklerin klinik yönden anlamlı olduğu düşünülmemektedir. Sitagliptinin renal klerensi anlamlı olarak değişmemiştir. Bu nedenle diğer p-glikoprotein inhibitörleri ile de anlamlı etkileşimler beklenmemektedir.

Sitagliptinin diğer tıbbi ürünler üzerine etkileri
*Digoksin:* Sitagliptinin plazma digoksin konsantrasyonları üzerinde küçük bir etkisi saptanmıştır. Günde 100 mg sitagliptin ile 0,25 mg digoksin 10 gün boyunca birlikte uygulandıktan sonra, digoksinin plazma EAA'sında ortalama %11 ve plazma Cmaks'ında ortalama %18 artış saptanmıştır. Digoksin için herhangi bir doz ayarlaması önerilmemektedir. Ancak digoksin toksisitesi açısından risk taşıyan hastalarda sitagliptin ve

Bu belge güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Z1AxZW56Z1AxYnUyQ3NRZW56ak1U Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

digoksin eş zamanlı kullanıldığında hastalar bu yönden takip edilmelidir.

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

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**
Özel popülasyonlara ilişkin veri bulunmamaktadır.

**Pediyatrik popülasyon:**
Pediyatrik popülasyona ilişkin veri bulunmamaktadır.

**4.6. Gebelik ve laktasyon**

**Genel tavsiye**
Gebelik kategorisi C.

**Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**
MARALİT PLUS® 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). Gebe kadınlarda kullanımından elde edilen sınırlı miktarda veriye göre metformin doğumsal anomali riskinde artışla ilişkilendirilmemiştir. 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.

MARALİT PLUS® gebelik döneminde kullanılmamalıdır. Bir hasta çocuk sahibi olmak istiyorsa veya gebelik ortaya çıkarsa, tedavinin kesilmesi ve hastanın mümkün olan en kısa sürede insülin tedavisine geçirilmesi önerilmektedir.

**Laktasyon dönemi**
Bu tıbbi ürünün içeriğindeki etkin madde kombinasyonuyla emzirme dönemindeki hayvanlarda çalışma yapılmamıştır. Ayrı ayrı etkin maddelerle yapılan çalışmalar, sitagliptin ve metforminin emziren sıçanlarda sütle atıldığını göstermektedir. Metformin az miktarda insan sütüne geçmektedir. Sitagliptinin anne sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Bu nedenle MARALİT PLUS® emzirme döneminde kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.3).

**Üreme yeteneği/Fertilite**
Hayvanlardan elde edilen veriler sitagliptin tedavisinin erkek ve dişi fertilitesi üzerinde etkisi olmadığını düşündürmektedir. İnsanlar üzerinde kullanımına dair veri yeterli değildir.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Z1AxZW56Z1AxYnUyQ3NRZW56ak1U Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

## 4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

MARALİT PLUS®'ın araç ve makine kullanma becerisi üzerinde bilinen bir etkisi yoktur. Ancak araç ve makine kullanımı sırasında baş dönmesi ve uyku hali görülebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Ayrıca, MARALİT PLUS® bir sülfonilüre ya da insülinle kombine olarak kullanıldığında, hastalar hipoglisemi riskine karşı uyarılmalıdır.

## 4.8. İstenmeyen etkiler

MARALİT PLUS® ile yürütülen hiçbir klinik çalışması yoktur ancak MARALİT PLUS®'ın birlikte uygulanan sitagliptin ve metformine biyoeşdeğerliği 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.

İstenmeyen reaksiyonların tablolaştırılmış listesi
Sitagliptin ve metformin
İstenmeyen reaksiyonlar aşağıda Tablo 1'de sistem organ sınıfı ve sıklığa göre listelenmiştir: Sıklıklar şu şekilde tanımlanmıştır: çok yaygın (≥ 1/10); yaygın (≥ 1/100, < 1/10); yaygın olmayan (≥ 1/1.000, < 1/100); seyrek (≥ 1/10.000, < 1/1.000); çok seyrek (< /10.000) ve bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

**Tablo 1. Sitagliptin monoterapisi ve metformin'in plasebo-kontrollü klinik çalışmalarında ve pazarlama sonrası kullanımda tespit edilen istenmeyen reaksiyonların sıklığı**

| **İstenmeyen etkiler** | **İstenmeyen etkilerin sıklığı** |
|---|---|
| **Kan ve lenfatik sistem hastalıkları** | |
| Trombositopeni | Seyrek |
| **Bağışıklık sistemi hastalıkları** | |
| Anaflaktik yanıtları içeren hipersensitivite (aşırı duyarlılık) reaksiyonları[*,†] | Bilinmiyor |
| **Metabolizma ve beslenme hastalıkları** | |
| Hipoglisemi[†] | Yaygın |
| Serum B12 vitamin düzeyinin düşmesi/B12 vitamin eksikliği | Yaygın |
| **Sinir sistemi hastalıkları** | |
| Uyku hali | Yaygın olmayan |
| **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar** | |
| İnterstisyel akciğer hastalığı[*] | Bilinmiyor |
| **Gastrointestinal hastalıklar** | |
| Diyare | Yaygın olmayan |
| Bulantı | Yaygın |
| Mide, barsak gazı | Yaygın |
| Kabızlık | Yaygın olmayan |
| Üst abdominal ağrı | Yaygın olmayan |

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Z1AxZW56Z1AxYnUyQ3NRZW56ak1U Belge Takip Adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

| | |
|---|---|
| Kusma | Yaygın |
| Akut pankreatit*,†,‡ | Bilinmiyor |
| Ölümcül ve ölümcül olmayan hemorajik ve nekrotizan pankreatit*,† | Bilinmiyor |
| **Deri ve deri altı doku hastalıkları** | |
| Kaşıntı* | Yaygın olmayan |
| Anjiyoödem*,† | Bilinmiyor |
| Döküntü*,† | Bilinmiyor |
| Ürtiker*,† | Bilinmiyor |
| Kütanöz 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 |
| Ekstremite ağrısı* | Bilinmiyor |
| Sırt ağrısı* | Bilinmiyor |
| Artropati* | Bilinmiyor |
| **Böbrek ve idrar yolu hastalıkları** | |
| Böbrek fonksiyon bozukluğu* | Bilinmiyor |
| Akut böbrek yetmezliği* | Bilinmiyor |

* İstenmeyen reaksiyonlar pazarlama sonrası takiple belirlenmiştir.
† Bkz. bölüm 4.4.

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

Seçilmiş istenmeyen etkilerin açıklanması
Bazı istenmeyen etkiler, sitagliptin ve metforminin tek başına kullanıldıkları çalışmalara oranla sitagliptin ve metforminin diğer anti-diyabetik tıbbi ürünlerle birlikte kullanıldığı çalışmalarda daha sık gözlemlenmiştir. Bunlar hipoglisemi (sıklığı sülfonilüre veya insülinle çok yaygın), kabızlık (sülfonilüreyle yaygın), periferik ödem (pioglitazonla yaygın) ve baş ağrısıyla ağız kuruluğunu (insülinle yaygın değil) içermektedir.

*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 nedensellik ilişkisinden bağımsız olarak bildirilen ve sitagliptin ile tedavi edilen hastaların en az %5'inde ortaya çıkan istenmeyen olaylar; üst solunum yolu enfeksiyonu ve nazofarenjittir. Ayrıca, yaygın olmayan sıklıkta (kontrol grubuna göre sitagliptin kullanan hastalarda >%0,5 daha yüksek sıklıkla ortaya çıkan) bildirilen istenmeyen olaylar osteoartrit ve ekstremite ağrısıdır.

*Metformin*
Metformin'in klinik çalışmaları ve pazarlama sonrası kullanımında gastrointestinal

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Z1AxZW56Z1AxYnUyQ3NRZW56ak1U Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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 istenmeyen etkiler metalik tat (yaygın); laktik asidoz, karaciğer fonksiyon bozuklukları, hepatit, ürtiker, eritem ve pruritusu (çok seyrek) içerir.

Sıklık kategorileri mevcut olan metformin Kısa Ürün Bilgisinde verilen bilgilere dayanmaktadır.

Pediyatrik popülasyon
10 ila 17 yaşındaki tip 2 diabetes mellituslu pediyatrik hastalarda MARALİT PLUS® ile yapılan klinik çalışmalarda, advers reaksiyonların profili genellikle yetişkinlerde gözlemlenenlerle karşılaştırılabilir olmuştur. Arka planda insülin alan veya almayan pediyatrik hastalarda sitagliptin, artmış hipoglisemi riski ile ilişkilendirilmiştir.

TECOS Kardiyovasküler Güvenlilik Çalışması
Sitagliptin ile Kardiyovasküler Sonuçları Değerlendirilmesi Çalışması (TECOS), günlük 100 mg doz (veya eğer temel eGFR ≥ 30 ve < 50 mL/dak/1,73 $m^2$ ise günlük 50 mg) sitagliptin ile tedavi edilen 7332 hasta ve tedavi amaçlı popülasyonda plasebo ile tedavi edilen 7339 hasta içermiştir. Her iki tedavi de HbA1c ve KV risk faktörleri için bölgesel standartları hedefleyen genel bakıma eklenmiştir. Sitagliptin alan hastalardaki ciddi yan etkilerin genel insidansı, plasebo alan hastalardakine benzer bulunmuştur.

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

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

**4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

Sağlıklı bireylerde yapılan kontrollü klinik çalışmalarda, 800 mg'a kadar tek doz sitagliptin uygulanmıştır. 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

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Z1AxZW56Z1AxYnUyQ3NRZW56ak1U Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

gerekir. Laktat ve metformini uzaklaştırmanın en etkili yolu hemodiyalizdir.

Klinik çalışmalarda, 3 ile 4 saatlik hemodiyaliz işlemi sonrası, verilen dozun yaklaşık %13,5'inin uzaklaştırılmış olduğu saptanmıştır. Uzun süreli hemodiyaliz eğer klinik olarak uygun ise yapılabilir. Sitagliptinin periton diyalizi ile diyaliz edilip edilmeyeceği bilinmemektedir.

Aşırı doz alımında, bilinen destekleyici yöntemleri uygulamak (örneğin: gastrointestinal kanaldan emilmemiş olan materyalin uzaklaştırılması), elektrokardiyogramı (EKG) da içeren klinik takiplerin yapılması ve gerekirse hastanede destek tedavisi uygulanması mantıklıdır.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Oral antidiyabetik ilaçlar, Kan glikozu düşüren oral ilaçlar kombinasyonu
ATC kodu: A10BD07

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

Sitagliptin
Etki mekanizması
Sitagliptin fosfat, dipeptidil peptidaz enziminin (DPP-4) oral yolla aktif, güçlü ve yüksek düzeyde seçici bir inhibitörüdür 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 glikoza bağımlı insülinotropik polipeptid (GIP). İnkretinler glikoz homeostazının fizyolojik regülasyonundan sorumlu olan endojen sistemin bir parçasıdır. Kandaki glikoz konsantrasyonları normal olduğunda veya yükseldiğinde, GLP-1 ve GIP pankreasın beta hücrelerinden insülin sentezini ve salıverilmesini arttırır. GLP-1 pankreasın alfa hücrelerinden glukagon sekresyonunu da azaltarak karaciğerde glikoz üretiminin azalmasına yol açar.

Kandaki glikoz düzeyleri düştüğünde, insülin salıverilmesi artmaz ve glukagon sekresyonu baskılanmaz. Sitagliptin, DPP-4 enziminin güçlü ve yüksek düzeyde seçici bir inhibitörüdür 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 (PPARγ) 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.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu:'1ZW56Z1AxZW56Z1AxYnUyQ3NRZW56aK1U Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Klinik etkililik ve güvenlilik
Genel olarak, tip 2 diyabetli yetişkin hastalardaki monoterapi veya kombinasyon tedavisi şeklinde kullanılan sitagliptin glisemik kontrolü iyileştirmiştir.

Klinik çalışmalarda, monoterapi şeklinde uygulanan sitagliptin glisemik kontrolü iyileştirmiştir ve hemoglobin A1c (HbA1c) ile açlık ve öğün sonrası glikoz düzeylerinde anlamlı azalmalar sağlamıştır. Açlık plazma glikozunda (FPG) azalma, FPG'nin ölçüldüğü ilk zaman noktası olan 3. haftada gözlenmiştir. Sitagliptin ile tedavi edilen hastalarda gözlenen hipoglisemi insidansı plaseboyla benzerdir. Vücut ağırlığı sitagliptin tedavisiyle başlangıca göre artmamıştır. 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 gözlenmiştir.

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

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 sağlamıştır. Sitagliptin ve metformin kombinasyonuyla vücut ağırlığında azalma tek başına metformin veya plaseboyla gözlenen benzerdir; tek başına sitagliptin alan hastalarda başlangıca göre değişiklik yoktur. Tüm tedavi gruplarında hipoglisemi insidansı benzerdir.

Sitagliptin ile metformin ve bir sülfonilüre kombinasyonunu inceleyen çalışma
Glimepiride (tek başına veya metformin ile kombine) ilave edilen sitagliptinin (günde bir kez 100 mg) etkililik ve güvenliliğini değerlendirmek amacıyla 24 haftalık, plasebo-kontrollü bir çalışma tasarlanmıştır. Sitagliptinin glimepirid ve metformine eklenmesi glisemik parametrelerde anlamlı iyileşme sağlamıştır. Sitagliptin ile tedavi edilen hastaların vücut ağırlığında plaseboya göre hafif bir artış (+1,1 kg) gözlenmiştir.

Sitagliptin ile metformin ve bir PPARγ agonistinin kombinasyonunu inceleyen çalışma
Pioglitazon ve metformin kombinasyonuna eklenen sitagliptinin (günde bir kez 100 mg) etkililik 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 benzerdir.

Sitagliptin ile metformin ve insülin kombinasyonunu inceleyen çalışma
Metformin ile birlikte veya metformin olmaksızın (en az 1.500 mg) insülin tedavisine (en az 10 hafta stabil dozda) eklenen sitagliptinin (günde bir kez 100 mg) etkililik ve güvenliliğini değerlendirmek amacıyla 24 haftalık, plasebo-kontrollü bir çalışma tasarlanmıştır. Premiks insülin alan hastalarda ortalama günlük doz 70,9 U/gündü. Premiks olmayan insulin (orta/uzun etkili) alan hastalarda ortalama günlük doz 44,3

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW36ZJAxZW36Z1AxYnUyQ3NRZW36ak1U Belge Takip Adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

U/gündü. Metformin alan hastaların %73'üne ait veriler Tablo 2'de sunulmaktadır. Sitagliptinin insüline eklenmesi glisemi parametrelerinde anlamlı iyileşmeler sağlamıştır. İki gruptan herhangi birinde vücut ağırlığında başlangıca göre anlamlı değişiklikler olmamıştır.

**Tablo 2: Sitagliptin ve metformini inceleyen plasebo-kontrollü kombine tedavi çalışmalarında HbA1c sonuçları***

| **Çalışma** | **Başlangıçtaki ortalama HbA1c (%)** | **Başlangıçtaki HbA1c'ye göre ortalama değişim (%)** | **HbA1c'de (%) plaseboya göre düzeltilmiş ortalama değişim (%95 GA)** |
|---|---|---|---|
| Devam eden metformin tedavisine eklenen günde 100 mg sitagliptin[II] (n= 453) | 8 | -0,7† | -0,7 †,‡ (-0,8, -0,5) |
| Devam eden glimepirid + metformin tedavisine eklenen günde 100 mg sitagliptin[II] (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, -0,5) |
| Devam eden insülin + metformin tedavisine eklenen günde 100 mg sitagliptin[II] (N=223) | 8,7 | -0.7† | -0.5§,‡ (-0.7, -0.4) |
| Başlangıç Tedavisi (günde iki kez)[II]: Sitagliptin 50 mg + metformin 500 mg (n= 183) | 8,8 | -1,4† | -1,6 †,‡ (-1,8, -1,3) |
| Başlangıç Tedavisi (günde iki kez)[II]: Sitagliptin 50 mg + metformin 1.000 mg (n= 178) | 8,8 | -1,9† | -2,1 †,‡ (-2,3, -1,8) |

* Tedavi Edilen Tüm Hastalar Popülasyonu (tedavi amaçlı analiz)

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

‡ Plasebo veya plasebo + kombinasyon tedavisine göre p<0,001.

II 24 haftalık HbA1c (%)

¶ 26 haftalık HbA1c (%)

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Z1AxZW56Z1AxYnUyQ3NRZW56ak1U Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

§ 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) etkililik ve güvenliliğini karşılaştıran
52 haftalık bir çalışmada, sitagliptin HbA1c'yi düşürmede glipizid ile benzerdir (52. haftada başlangıç düzeylerine göre ortalama değişim -%0,7; her iki grupta başlangıçtaki HbA1c yaklaşık %7,5). Karşılaştırma grubunda kullanılan ortalama glipizid dozu günde 10 mg'ydi ve hastaların yaklaşık %40'ı çalışma süresince günde ≤5 mg glipizid dozuna ihtiyaç duyulmuştur. Ancak sitagliptin grubunda etkililik yokluğu nedeniyle tedaviyi bırakan hasta sayısı glipizid grubuna göre daha fazladır. 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) gözlenmiştir. Bu çalışmada insülin sentezini ve salınımını gösteren bir marker olan proinsülin/insülin oranı sitagliptin ile iyileşirken, glipizid tedavisiyle kötüleşmiştir. Sitagliptin grubunda hipoglisemi insidansı (%4,9) glipizid grubuna göre anlamlı olarak düşüktür (%32).

İnsülin tedavisinin yoğunlaştırılması sırasında, metforminle birlikte veya metformin olmaksızın (en az 1.500 mg) insülin glarjine sitagliptin (günde 100 mg) eklenmesinin insülin gereksinimini azaltma etkililiği ve sitagliptinin güvenliliğini değerlendirmek için 660 hastanın katıldığı, 24 haftalık plasebo kontrollü bir çalışma tasarlanmıştır. Başlangıç HbA1c değeri %8,70 ve başlangıç insülin dozu 37 IU/gün'dür. Hastalara insülin glarjin dozlarını parmaktan ölçülen açlık glikoz değerlerine göre titre etmeleri söylenmiştir. 24. haftada günlük insülin dozu artışı sitagliptinle tedavi edilen hastalarda 19 IU/gün iken plasebo kullananlarda 24 IU/gün olmuştur. Metforminle birlikte veya metformin olmaksızın sitagliptin ve insülin tedavisi gören hastalarda HbA1c'de azalma -%1,35'ken, metforminle birlikte veya metformin olmaksızın plasebo ve insülin alan hastalarda -%0,90 olmuştur; bu -%0,45'lik bir farka karşılık gelmektedir (%95 GA: -0.62, -0,29). Hipoglisemi insidansı, sitagliptin, metformin ve insülin kullanan hastalarda %24,9 iken plasebo, metformin ve insülin kullanan hastalarda %37,8 olmuştur. Farklılığın temel sebebi 3 veya daha fazla hipoglisemi episodu geçiren hasta yüzdesinin plasebo grubunda daha yüksek olmasıdır (%9,1'e karşılık %19,8). Ciddi hipoglisemi insidansında fark olmamıştır.

<u>Metformin</u>
Etki mekanizması
Metformin antihiperglisemik etkilere sahip bir biguaniddir ve hem bazal hem de öğün sonrası plazma glikozunu düşürür. Metformin insülin salınımını uyarmaz; dolayısıyla hipoglisemiye yol açmaz.

Metformin üç mekanizmayla etki gösterebilir:

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

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

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: PZW56Z1AxZW56Z1AxYnUyQ3NRZW56ak1U Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Klinik etkililik ve güvenlilik
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 glikoz 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).

TECOS Kardiyovasküler Güvenlilik Çalışması tedavi amaçlı popülasyonda HbA1c ≥ %6,5 ile %8.0 kardiyovasküler rahatsızlığı olan, günlük 100 mg sitagliptin (7.332) alan (eGFR ≥ 30 ve < 50 mL/dak/1,73 $m^2$ ise günlük 50 mg alan) ya da HbA1c ve kardiyovasküler risk faktörleri için bölgesel standartları hedefleyen olağan klinik doza eklenmiş plasebo (7.339) alan 14.671 hastada yapılmış randomize bir çalışmadır. eGFR < 30 mL/dak/1,73 $m^2$ olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışma popülasyonu, 75 yaşında ve 75 yaşından büyük 2.004 hastayı ve 3.324 böbrek yetmezliği olan hastayı (eGFR < 60 mL/dak/1,73 $m^2$) içermektedir.
Çalışma boyunca, sitagliptin ve plasebo grupları arasındaki HbA1c'nin genel tahmini ortalaması %0,29 (0,01), %95 GA (-0,32, -0,27); p < 0,001'dir.

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

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

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Z1AxZW56Z1AxYnUyQ3NRZW56ak1U Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

**Tablo 3. Kompozit kardiyovasküler sonuçların ve anahtar ikincil sonuçların oranı**

| | Sitagliptin 100 mg | | Plasebo | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Sayı (%)** | **100 hasta başına yıllık insidans oranı*** | **Sayı (%)** | **100 hasta başına yıllık insidans oranı*** | **Risk oranı (%95 GA)** | **p-değeri†** |
| **Tedavi amaçlı popülasyon analizi** | | | | | | |
| **Hasta Sayısı** | **7.332** | | **7.339** | | | |
| **Birincil kompozit sonlanım noktası** Kardiyovasküler ölüm, ölümcül olmayan miyokard infarktüs, ölümcül olmayan inme, ya da stabil olmayan anjina nedeniyle hastaneye kaldırılma | 839 (11,4) | 4,1 | 851 (11,6) | 4.2 | 0,98 (0,89–1,08) | <0,001 |
| **İkincil kompozit sonlanım noktası** Kardiyovasküler ölüm, ölümcül olmayan miyokard infarktüs, ya da ölümcül olmayan inme | 745 (10,2) | 3,6 | 746 (10,2) | 3,6 | 0,99 (0,89–1,10) | <0,001 |
| **İkincil sonuç** | | | | | | |
| Kardiyovasküler ölüm | 380 (5,2) | 1,7 | 366 (5) | 1,7 | 1,03 (0,89-1.19) | 0,711 |
| Tüm miyokard infarktüsler (ölümcül ve ölümcül olmayanlar) | 300 (4,1) | 1,4 | 316 (4,3) | 1,5 | 0,95 (0,81–1,11) | 0,487 |
| Tüm inmeler (Ölümcül ve ölümcül olmayanlar) | 178 (2,4) | 0,8 | 183 (2,5) | 0,9 | 0,97 (0,79–1,19) | 0,760 |

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Z1AxZW56Z1AxYnUyQ3NRZW56ak1U Belge Takip Adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Stabil olmayan anjina nedeniyle hastaneye kaldırılma | 116 (1,6) | 0,5 | 129 (1,8) | 0,6 | 0,90 (0,70–1,16) | 0,419 |
| (Herhangi bir nedenden dolayı ölüm) | 547 (7,5) | 2,5 | 537 (7,3) | 2,5 | 1,01 (0,90–1,14) | 0,875 |
| (Kalp rahatsızlığı nedeni ile hastaneye kaldırılma) ‡ | 228 (3,1) | 1,1 | 229 (3,1) | 1,1 | 1 (0,83–1,20) | 0,983 |

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

† Bölgeye göre tabakalı Cox modeline dayanır. Kompozit sonlanım noktaları için, p değerleri risk oranını 1.3'den daha az olduğunu göstermeye çalışan inferiyor olmayan bir teste karşılık gelmektedir. Diğer tüm sonlanım noktaları için, p değerleri risk oranlarındaki farkların testine karşılık gelmektedir.

‡ Kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye kaldırılmanın analizi, kalp yetmezliği geçmişi için temel alınarak ayarlanmıştır.

Pediyatrik popülasyon
Avrupa İlaç Ajansı, tip 2 diabetes mellitusta pediyatrik popülasyonun tüm alt kümelerinde MARALİT PLUS® ile yapılan çalışmaların sonuçlarını sunma yükümlülüğünden feragat etmiştir (pediyatrik kullanım hakkında bilgi için bkz. Bölüm 4.2).

Tip 2 diyabetli ve insülinli veya insülinsiz metformin üzerinde yetersiz glisemik kontrolü olan 10 ila 17 yaşındaki pediyatrik hastalara sitagliptin eklenmesinin güvenliği ve etkinliği 54 hafta boyunca iki çalışmada değerlendirilmiştir. Sitagliptin ilavesi (sitagliptin + metformin veya sitagliptin + metformin uzatılmış salım (XR) olarak uygulanır), metformin veya metformin XR'ye plasebo ilavesi ile karşılaştırıldı.

Bu iki çalışmanın havuzlanmış analizinde, HbA1c azalmasının sitagliptin + metformin/sitagliptin + metformin XR için metformine üstünlüğü 20. haftada gösterilmiş olsa da, bireysel çalışmalardan elde edilen sonuçlar tutarsızdır. Buna ek olarak, sitagliptin + metformin/sitagliptin + metformin XR için metformine kıyasla daha fazla etkililik 54. haftada gözlenmemiştir. Bu nedenle, MARALİT PLUS® 10 ila 17 yaş arasındaki pediyatrik hastalarda yetersiz etkililik nedeniyle kullanılmamalıdır (bkz. pediatrik kullanım).

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

**Genel özellikler**
MARALİT PLUS®
Sağlıklı gönüllülerde yürütülen bir biyoeşdeğerlik çalışması MARALİT PLUS® (sitagliptin/metformin hidroklorür) kombinasyon tabletlerinin, sitagliptin fosfat ve metformin hidroklorürün ayrı tabletlerde eş zamanlı uygulanmasıyla biyoeşdeğer olduğunu göstermiştir.

Aşağıdaki bölümler MARALİT PLUS®'ın her bir etkin maddesinin farmakokinetik

Bu belge güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Z1AxZW56Z1AxYnUyQ3NRZW56ak1U Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

özelliklerini yansıtır.

Emilim:
*Sitagliptin*
Sağlıklı bireylere 100 mg oral uygulama sonrasında, sitagliptinin hızlıca emildiği, doz uygulamasından sonraki bir ile dört saatlik süre içinde plazma doruk seviyelerine (medyan Tmaks) ulaştığı ve ortalama plazma EAA değeri 8,52 µM•saat, Cmaks 950 nM olduğu gözlenmektedir. Sitagliptinin mutlak biyoyararlanım oranı yaklaşık %87'dir. Sitagliptinin yüksek oranda yağ içeren yemeklerle birlikte alınmasının ilacın farmakokinetiği üzerine etkisi olmadığından sitagliptin yiyeceklerle birlikte veya açken alınabilir.
Sitagliptinin plazma EAA değeri doz ile orantılı olarak artmaktadır. Doz ile orantısallık $C_{maks}$ ve $C_{24saat}$ için saptanmamıştır ($C_{maks}$ doz ile orantılı biçimden daha fazla artmıştır ve $C_{24saat}$ doz ile orantılı biçimden daha az artmıştır).

*Metformin*
Metforminin oral tek dozundan sonra, Tmaks'a 2,5 saatte ulaşılır. 500 mg metformin tabletinin mutlak biyoyararlanımı sağlıklı gönüllülerde yaklaşık %50-60'dır. Oral dozdan sonra, feçesle atılan emilmemiş kısım %20-30'dır.

Oral uygulama sonrasında metforminin emilimi satüre edilebilir ve tam değildir. Metformin emilim farmakokinetiğinin doğrusal olmadığı düşünülmektedir. Önerilen metformin dozları ve doz uygulama programında kararlı durum plazma konsantrasyonlarına 24-48 saatte ulaşılır ve düzeyler genellikle 1 mikrogram/mL'den küçüktür. Kontrollü klinik çalışmalarda maksimum metformin plazma düzeyleri (Cmaks) maksimum dozlarda bile 5 mikrogram/mL'yi geçmemiştir).

Yiyecekler metformin emilimini azaltır ve bir miktar da geciktirir. 850 mg'lık bir tabletin oral yoldan uygulanması sonrasında plazma doruk konsantrasyonunda %40 azalma, eğri altı alanda (EAA) %25 düşüş ve plazma doruk konsantrasyonuna ulaşma süresinde 35 dakika uzama görülmüştür. Bu bulguların klinik önemi 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*
Plazma proteinlerine bağlanma ihmal edilebilir düzeydedir. Metformin eritrositler içine dağılım göstermektedir. Kan doruk konsantrasyonu plazma doruk konsantrasyonundan düşüktür ve her ikisine yaklaşık olarak aynı sürede ulaşılır. Dağılımın ikincil kompartmanını en büyük olasılıkla kırmızı kan hücreleri oluşturmaktadır. Ortalama dağılım hacmi (Vd) 63-276 L arasında değişmektedir.

Biyotransformasyon:
*Sitagliptin*
Sitagliptin esas olarak idrarla değişmeden atılır ve metabolizma minör bir yolaktır. Sitagliptinin yaklaşık %79'u idrarla değişmeden atılır.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Z1AxZW56Z1AxYnUyQ3NRZW56ak1U Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

[$^{14}$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 indüklemediğini göstermektedir.

*Metformin*
Metformin idrar yoluyla, değişmemiş halde atılır. İnsanlarda metaboliti saptanmamıştır.

Eliminasyon:
*Sitagliptin*
Sağlıklı kişilere [$^{14}$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 t½ yaklaşık 12,4 saattir. Sitagliptin çoklu dozlarda sadece minimal olarak birikir. Renal klerens yaklaşık 350 ml/dakikadır.

Sitagliptinin eliminasyonu esas olarak böbrekler yoluyla ve aktif tübüler sekresyonla gerçekleşir. Sitagliptin, renal eliminasyonunda rol oynayabilecek insan organik anyon taşıyıcısı-3 (hOAT-3) substratıdır. Sitagliptinin taşınmasında hOAT-3' ün klinik ilgisi henüz anlaşılamamıştır. Sitagliptin kendisinin renal atılımı aracılığıyla ilgili p-glikoprotein substratıdır. Ancak bir p-glikoprotein inhibitörü olan siklosporin sitagliptinin renal atılımını azaltmaz. Sitagliptin OCT2, OAT1 veya PEPT1/2 transportları için sübstrat değildir. Terapötik plazma konsantrasyonlarında sitagliptin OAT3 (IC50=160 μM) veya p-glikoprotein (250 μM'ye kadar) aracılıklı transportu *in vitro* inhibe etmemiştir. Bir klinik çalışmada sitagliptinin plazma digoksin konsantrasyonları üzerinde etkisi az olmuştur; bu da sitagliptinin zayıf p-glikoproteini inhibitörü olabileceğine işaret etmektedir.

*Metformin*
Metforminin renal klerensi > 400 mL/dakikadır; bu değer metforminin glomerüler filtrasyon ve tübüler sekresyonla elimine edildiğini göstermektedir. Oral dozu takiben görünürdeki terminal eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 6,5 saattir. Böbrek fonksiyonları bozulduğunda kreatinin klerensiyle orantılı olarak metforminin renal klerensi azalır ve buna bağlı olarak eliminasyon yarılanma ömrü uzar; bu ise metforminin plazma konsantrasyonlarında artış oluşturur.

**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.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW5QZ1AkZWJ5GK1AiXiUgQ3NBZWE6dU1r , Belge Takip Adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

***Böbrek yetmezliği:***
*Sitagliptin fosfat*
Tek doz, açık etiketli bir çalışmada sitagliptinin azaltılmış bir dozunun (50 mg doz) farmakokinetik özellikleri, normal sağlıklı bireylerde ve değişen derecelerde kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda karşılaştırılmıştır. Çalışma hafif, orta ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastaları ve ayrıca hemodiyalizdeki SDBH'li hastaları içermektedir. Ek olarak, tip 2 diyabetli ve hafif, orta veya şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (SDBH dahil) böbrek yetmezliğinin sitagliptin farmakokinetiği üzerindeki etkileri popülasyon farmakokinetik analizleri kullanılarak değerlendirilmiştir.

Sağlıklı normal kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, sitagliptinin plazma EAA'sı sırasıyla hafif böbrek yetmezliği (GFR ≥ 60 to <90 mL/dak) olan hastalarda yaklaşık 1,2 kat ve orta derecede böbrek yetmezliği (GFR ≥ 45 ila <60 mL/dak) olan hastalarda yaklaşık 1,6 kat artmıştır. Bu büyüklükteki artışlar klinik olarak önemli olmadığı için, bu hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir.

Sitagliptin plazma EAA'sı, hemodiyalizde olan son dönem böbrek hastalığı olan hastalar da dahil olmak üzere, orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda (GFR ≥ 30 ila <45 mL/dak) yaklaşık 2 kat, ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda (GFR <30 mL/dak) yaklaşık 4 kat artmıştır. Sitagliptin hemodiyalizle orta derece atılır (Doz alımından 4 saat sonra başlanan, 3–4 saat süreyle yapılan bir hemodiyaliz işlemi sonrasında %13,5 oranında atılım olur.).

*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 ve orta dereceli (Child-Pugh skor ≤9) karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir. Şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh skor >9) olan hastalarla yapılmış klinik çalışma bulunmamaktadır. Esas olarak böbreklerden atılması nedeniyle, şiddetli karaciğer yetmezliğinde sitagliptinin farmakokinetiğinin etkilenmediği düşünülmektedir.

*Metformin hidroklorür*
Karaciğer yetmezliği olan hastalarda metformin için farmakokinetik çalışmalar yürütülmemiştir.

<u>Yaşlılar:</u>
*Sitagliptin*
Yaşa bağlı olarak doz ayarlaması gerekmemektedir. 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*
Sağlıklı yaşlı kişilerde metformun ile yürütülen kontrollü farmakokinetik çalışmalarının

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW36Z1AxZW36Z1AX1nUyQ3NRZW36akDU Belge Takip Adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

sınırlı verileri, genç sağlıklı kişilere kıyasla metforminin toplam plazma klerensinin azaldığını, yarı- ömrünün uzadığını ve Cmaks'ın arttığını ortaya koymaktadır. Bu verilere göre, metformin farmakokinetiğinde yaşlanmaya bağlı değişikliğin esas olarak böbrek fonksiyonundaki değişiklikten kaynaklandığı anlaşılmaktadır.

Pediyatrik popülasyon:
Sitagliptinin farmakokinetiği (tek doz 50 mg, 100 mg veya 200 mg) tip 2 diyabetli pediyatrik hastalarda (10 ila 17 yaş) araştırılmıştır. Bu popülasyonda, sitagliptinin plazmada doz ayarlı EAA değeri, 100 mg doz için tip 2 diyabetli yetişkin hastalara kıyasla yaklaşık %18 daha düşüktür. 10 yaşın altındaki pediyatrik hastalarda sitagliptin ile hiçbir çalışma yapılmamıştır.

*Diğer hasta özellikleri*
Cinsiyet, ırk ya da vücut kütle indeksini temel alan bir doz değişikliği gerekmemektedir. Bu özelliklerin, 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 güvenlilik verileri**

MARALİT PLUS®'la hayvan çalışmaları yapılmamıştır.

Köpeklerin tek başına metformin veya metformin ve sitagliptin kombinasyonuyla tedavi edildiği 16 haftalık bir çalışmada, kombinasyondan kaynaklanan ek toksisite gözlenmemiştir. Bu çalışmalarda NOEL (hiç etki gözlenmeyen düzey) sitagliptin insan maruziyetinin yaklaşık
6 katı ve metformin insan maruziyetinin yaklaşık 2,5 katı olarak tespit edilmiştir.

Aşağıda tek başına sitagliptin veya metformin çalışmalarından elde edilen veriler yer almaktadır.

*Sitagliptin*
İnsandaki maruz kalım düzeyinden 58 kat daha yüksek sistemik maruz kalım değerlerinde kemirgenlerde karaciğer ve böbrek toksisitesi gözlenmiştir; ancak hiçbir etkinin gözlenmediği düzeyin insandaki maruz kalım düzeyinin 19 katı olduğu saptanmıştır. Sıçanlarda klinik maruz kalım düzeyinden 67 kat daha yüksek maruz kalım düzeylerinde kesici dişlerde anormallikler gözlenmiştir; 14 haftalık sıçan çalışmasına dayanarak bu bulgu için hiç etki saptanmayan düzeyin 58 kat olduğu saptanmıştır. Bu bulguların insanlar için önemi bilinmemektedir. Bazıları nöral toksisiteyi düşündüren, ağızdan solunum, tükürük salgısında artış, beyaz köpüklü kusma, ataksi, titreme, aktivitede azalma ve/veya kambur postür gibi tedaviye bağlı geçici fiziksel bulgular köpeklerde klinik maruz kalım düzeyinden yaklaşık 23 kat daha yüksek maruz kalım düzeylerinde gözlenmiştir. Ayrıca, insandaki maruz kalım düzeyinden yaklaşık 23 kat daha yüksek sistemik maruz kalım düzeylerine yol açan dozlarda histolojik olarak iskelet kasında çok hafif ile hafif arasında değişen şiddette dejenerasyon da gözlenmiştir. Bu bulgular için hiç etki saptanmayan düzeyin klinik maruz kalım düzeyinin 6 katı olduğu saptanmıştır.

Klinik öncesi çalışmalarda sitagliptinin genotoksik olduğu gösterilmemiştir. Sitagliptin farelerde karsinojenik değildir. Sıçanlarda insandaki maruz kalım düzeyinden 58 kat daha

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Z1AxZW56Z1AxYnUyQ3NRZW56ak1U Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

yüksek sistemik maruz kalım düzeylerinde karaciğer adenomları ve karsinomlarının insidansında artış görülmüştür. Karaciğer toksisitesinin sıçanlarda hepatik neoplazi indüksiyonuyla ilişkili olduğu gösterildiğinden, sıçanlarda karaciğer tümörlerinin insidansındaki bu artış bu yüksek dozda muhtemelen kronik hepatik toksisiteye sekonder olarak görülmüştür. Yüksek güvenlilik aralığı (hiç etki saptanmayan bu düzeyde 19 kat) nedeniyle, bu neoplastik değişikliklerin insanlar için önemli olduğu düşünülmemektedir.

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

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

Üreme toksisitesi çalışmaları, insandaki maruz kalım düzeylerinden >29 kat daha yüksek sistemik maruz kalım düzeylerinde sıçanların yavrularında fetal kaburga malformasyonlarının (kaburgalar yok, hipoplastik ve dalgalı kaburga) insidansında tedaviye bağlı hafif bir artış olduğunu göstermiştir. Tavşanlarda insandaki maruz kalım düzeylerinden >29 kat daha yüksek maruz kalım düzeylerinde maternal toksisite gözlenmiştir. Yüksek güvenlilik aralığı nedeniyle bu bulgular insanlarda üreme yönünden bir riske işaret etmemektedir. Sitagliptin emziren sıçanların sütüne önemli miktarlarda geçer (süt/plazma oranı: 4:1).

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 PH 102
Povidon K30
Sodyum Lauril Sülfat
Sodyum Stearil Fumarat
Polivinil alkol-Kısmi hidrolize
Polietilen Glikol (makrogol)
Talk
Titanyum Dioksit
Kırmızı Demiroksit
Ferrosoferrik oksit(NF)Siyah Demiroksit

### 6.2. Geçimsizlikler

Bildirilmemiştir.

### 6.3. Raf ömrü

24 ay

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Z1AxZW56Z1AxYnUyQ3NRZW56ak1U Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

### 6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

### 6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda 56 film kaplı tablet içeren Alu/Alu/Alüminyum Folyo 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" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü" Yönetmeliklerine uygun olarak imha edilmelidir.

## 7. RUHSAT SAHİBİ

Santa Farma İlaç Sanayii A.Ş.
Okmeydanı, Boruçiçeği Sokak, No: 16 34382
Şişli-İSTANBUL
Tel: (+90 212) 220 64 00
Fax: (+90 212) 222 57 59

## 8. RUHSAT NUMARASI

2025/272

## 9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 04.07.2025
Ruhsat yenileme tarihi:

## 10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Z1AxZW56Z1AxYnUyQ3NRZW56ak1U Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys