

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DİALİVE PLUS 30 mg/1000 mg değiştirilmiş salımlı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Bir değiştirilmiş salımlı tablet 1000 mg metformin hidroklorüre eşdeğer 1052.0 mg metformin hidroklorür DC granül % 95 ve 30 mg gliklazid içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Değiştirilmiş salımlı tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

DİALİVE PLUS, insüline bağımlı olmayan (Tip II) diyabette, özellikle diyet ile kontrol altına alınamayan şişman diyabetiklerde kullanılır. DİALİVE PLUS tek başına ya da diğer oral antidiyabetik ajanlarla veya insülin ile beraber kullanılabilir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ Uygulama sıklığı ve süresi:

DİALİVE PLUS'ın olağan başlangıç dozu günde bir tablettir.

Tedaviye günde bir tablet olarak başlanılmalı ve hastanın klinik yanıtına göre doz ayarlaması yapılmalıdır. Standart doz günde 2 kez alınan birer tablettir.

Metformin için önerilen günlük maksimum doz 3000 mg, gliklazid için 120 mg'dır.

Uygulama şekli:

Sadece ağızdan kullanım içindir. Yemeklerle birlikte veya öğünler arasında, bütün olarak yeterli miktarda su ile yutularak alınır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği: İyi beslenmemiş, genel durumlarında belirgin bir sapma veya düzensiz kalori alımı olan ve renal yetersizliği olan hastalarda tedaviye en düşük doz ile başlanmalı ve dozaj artırımı hipoglisemik reaksiyonların önlenmesi açısından son derece titiz bir şekilde kurallara uygun olarak yapılmalıdır (bkz. bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Kreatinin klerensinde azalmaya paralel olarak metforminin plazma ve kandaki yarılanma ömrü uzar ve renal klerensi azalır. Böbrek fonksiyon bozukluklarında serum kreatinin düzeyi erkeklerde 1.5 mg/dL veya kadınlarda 1.4 mg/dL üzerindeyse kullanılmamalıdır.

Karaciğer hastalığı laktik asidoz için bir risk faktörü oluşturduğundan, DİALİVE PLUS karaciğer yetmezliği olanlarda kullanılmamalıdır.

Pediyatrik popülasyon: DİALİVE PLUS'ın çocuklarda etkililik ve güvenliliği kanıtlanmamıştır.

Geriyatrik popülasyon: Yaşlı kişilerde, böbrek fonksiyonlarının azalma potansiyeli nedeniyle DİALİVE PLUS yaşlılarda dikkatli kullanılmalıdır. Doz seçiminde dikkatli olunmalı ve böbrek fonksiyonu düzenli olarak takip edilmelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

DİALİVE PLUS aşağıdaki durumlarda kullanımı kontrendikedir;

- Gliklazid, diğer sülfonilüreler, sülfonamidler, metformin ve yardımcı maddelerinden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda,
- Böbrek yetmezliği veya fonksiyon bozukluğu (serum kreatinin düzeyi erkeklerde >1.5 mg/dL ve kadınlarda > 1.4 mg/dL),
- Diyabetik ketoasidoz, diyabetik prekoma,
- Böbrek fonksiyonlarını değiştirme potansiyeli olan akut durumlar;
- Dehidratasyon,
- Ciddi enfeksiyon,
- İyotlu kontrast maddelerin intravasküler uygulanması,
- Doku hipoksisine yol açabilecek akut veya kronik hastalıklar,
- Kardiyak veya respiratuar yetersizlik,
- Yakın geçmişte miyokart infarktüsü,
- Şok,
- Hepatik yetmezlik, akut alkol intoksikasyonu, alkolizm,
- Süt verme (laktasyon),
- Mikonazol ile tedavilerde.
- Tip I diyabet.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Hipoglisemi:

Sülfonilürelerin kullanımı sonrası hipoglisemi oluşabilir (bkz. bölüm 4.8. İstenmeyen etkiler). Bazı vakalar şiddetli ve uzun süreli olabilir. Hastayı hastaneye yatırmak ve bir kaç gün arka arkaya glukoz infüzyonu uygulamak gerekli olabilir. Hastanın yeterli bilgilendirilmesine ilave olarak, kullanılan dozun ve hastanın dikkatli seçilmesi, hipoglisemi riskinin azaltılması açısından gereklidir.

İyi beslenmemiş, yaşlı veya genel olarak sağlık açısından zayıf, tiroid bozuklukları ve adrenal yetersizlik veya hipopituitarizimli hastalar antidiyabetik ajanların hipoglisemik etkilerine karşı duyarlıdır. Yaşlı veya beta-bloker kullanan hastalarda hipogliseminin tanımlanması zor olabilir.

Bu tedavi ancak hasta düzenli besleniyorsa (kahvaltı dahil) reçete edilmelidir. Öğün atlırsa, uygun olmayan miktarda yemek yenilirse veya öğün düşük karbonhidrat içeriyorsa oluşabilecek hipoglisemi riski nedeniyle, düzenli karbonhidrat alınması önemlidir.

Hipoglisemi genellikle uzun ve ağır egzersiz, alkol alımı sonrasında düşük kalorili beslenme uygulamaları sırasında veya hipoglisemik ajanların bir arada uygulanması sonucunda oluşmaktadır. Şiddetli renal ve hepatik yetmezlik gliklazidin dağılımını değiştirebilir ve hepatik yetmezlik glukoneojenezis kapasitesini azaltır: bu her iki etki ciddi hipoglisemik reaksiyon riskini artırmaktadır.

Yetersiz kan glukoz kontrolü:

Antidiyabetik tedavi alan hastalarda; ateş, travma, enfeksiyon veya cerrahi müdahalenin herhangi birisi, kan şekeri kontrolünü düşürebilir. Bu durumlarda, tedaviyi kesmek ve insülin uygulamak gerekebilir.

Diyabet şiddetinin ilerlemesine veya düşük tedavi yanıtına bağlı olarak, gliklazid de dahil olmak üzere, oral antidiyabetik herhangi bir ajanın, uzun dönemde pek çok hastada, kan şekeri değerlerini istenen düzeye indirme etkisi azalır. Bu olağandışı durum sekonder yetersizlik olarak bilinmekte ve ilk basamak tedavisi olarak ilaç reçetelendirildiğinde etkisiz kalması durumundaki primer yetersizlikten ayrılmalıdır.

Hastaların sekonder yetersizlikten dolayı ayırt edilebilmesi için yeterli dozaj uygulaması ve diyetin gözden geçirilmesi gereklidir.

Biyolojik testler:

Kan şekeri ve idrarda şeker değerleri düzenli olarak takip edilmelidir. Glikolize hemoglobin düzeylerinin ölçümü de faydalı olabilir.

Renal ve hepatik yetmezlik:

Karaciğer veya ciddi böbrek yetmezliği ile birlikte gliklazidin farmakokinetik ve/veya farmakodinamik özellikleri hastalarda değişkenlik gösterebilir. Bu hastalarda hipoglisemik bir atak gelişimi daha uzun sürebilir ve gerekli uygulama başlatılmalıdır.

Hastanın bilgilendirilmesi:

Hipoglisemi riskleri, semptomları ve tedavisi, ilave olarak olası predispozan şartlar, hastaya ve ailesine açıklanmalıdır. Primer ve sekonder tedavi yetersizlikleri konusunda bilgi verilmelidir. Hasta, bu tedavinin avantajları, potansiyel riskleri ve diğer tedavi şekilleri konusunda bilgilendirilmelidir. Hastaya, diyet önermelerine eşlik eden düzenli egzersizler, düzenli kan ve / veya idrar şeker düzeylerinin ölçümü konusunda gerekli bilgiler verilmelidir.

Laktik asidoz:

Laktik asidoz, metformin birikimine bağlı olarak görülebilen, seyrek fakat ciddi bir metabolik komplikasyondur. Metformin kullanan hastalarda bildirilen laktik asidoz vakaları özellikle ciddi böbrek yetmezliği olan diyabetik hastalarda meydana gelmiştir. Laktik asidoz insidansı diyabet, ketozis, uzun süreli açlık, aşırı alkol alımı, karaciğer yetmezliği ve hipoksiyle ilişkili olan herhangi bir durum gibi diğer iyi kontrol edilemeyen ilişkili risk faktörleri değerlendirilerek azaltılabilir ve azaltılmalıdır.

Tanı

Laktik asidoz, komayı takiben asidoza bağlı dispne, karın ağrısı ve hipotermi ile karakterizedir. Kan pH'sında azalma, 5 mmol/L'nin üstünde plazma laktat seviyesi, artmış anyon açığı ve laktat/piruvat oranı diagnostik laboratuvar bulgularıdır. Metabolik asidozdan şüpheleniliyorsa tıbbi ürünle yapılan tedavi hemen kesilmeli ve hasta derhal hastaneye yatırılmalıdır (bkz. bölüm 4.9. Doz aşımı ve tedavisi).

Böbrek fonksiyonları:

Metformin böbrekler yoluyla atıldığı için, serum kreatinin seviyeleri düzenli olarak gözlenmelidir;

- Böbrek fonksiyonları normal olan hastalarda en az yılda 1 kez,
- Serum kreatinin seviyeleri normal insanlardaki seviyenin üst sınırında olanlar ve yaşlı hastalarda yılda en az 2–4 kez.

Cerrahi:

Metformin, dolayısıyla da DİALİVE PLUS, genel anestezi uygulanacak elektif cerrahi girişimlerden 48 saat önce kesilmeli ve ameliyattan sonra en az 48 saat geçmeden tekrar başlanmamalıdır.

İyotlu kontrast madde:

Radyolojik çalışmalarda, iyotlu kontrast maddelerin intravasküler yoldan uygulanması böbrek yetmezliğine yol açabilir. Bu yüzden, metformin bileşeni nedeniyle, incelemiden önce veya inceleme sırasında DİALİVE PLUS kesilmeli ve işleminden sonra 48 saat geçmeden ve böbrek fonksiyonları incelenip normale döndüğü doğrulanmadan tekrar başlanmamalıdır (bkz. bölüm 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri). Sürekli metformin alan hastalarda vitamin B₁₂ seviyeleri her yıl kontrol edilmelidir. Metformin kullanımına bağlı B₁₂ eksikliği ilacın bırakılması veya B₁₂ takviyesi ile hızla düzelir.

Hemolitik anemi:

Glukoz-6_fosfat dehidrojenaz eksikliği bulunan hastaların sülfonilüre ajanlarla tedavisi hemolitik anemiye sebep olabilir. DİALİVE PLUS sülfonilüre ajanlar sınıfına dahil olduğundan, G6PD eksikliği bulunan hastaların tedavisinde dikkatli olunmalı ve sülfonilüre sınıfına dahil olmayan alternatif bir tedavi düşünülmelidir. Satış sonrası geri bildirimlerde G6PD eksikliği bulunmayan hastalarda da hemolitik anemiye rastlanmıştır.

Diğer önlemler:

Bütün hastalara gün boyunca düzenli karbonhidrat dağılımı olan bir diyet uygulanmalıdır. Fazla kilolu hastalar enerjisi kısıtlı diyetlerine devam etmelidir. Diyabeti izlemek için standart laboratuvar testleri düzenli olarak uygulanmalıdır. Metformin, tek başına hipoglisemiye neden olmaz. Ancak insülin veya sülfonilüreler ile birlikte kullanıldığında bu durum için dikkat edilmesi gerekmektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

DİALİVE PLUS ile etkileşim çalışmaları yapılmamıştır. Aşağıdaki ifadeler her aktif madde için ayrı ayrı var olan verileri yansıtmaktadır.

Diyabetik durumu etkileyen veya potansiyeli olan ilaçlarla birlikte DİALİVE PLUS alınırken dikkatli olunmalıdır.

Gliklazid:

1) Aşağıdaki ürünler hipoglisemi riskini artırabilir:

Kontrendike kombinasyonlar:

- Mikonazol (sistemik yol, oromukozal jcl): Hipoglisemik etkiyi artırarak, komaya kadar gidebilen hipoglisemik semptomlara neden olabilir.

Tavsiye edilmeyen kombinasyonlar:

- Fenilbutazon (sistemik yol): Sülfonilürelerin hipoglisemik etkisini artırır (plazma proteinlerine bağlanmasını değiştirebilir ve/veya eliminasyonu azaltır). Farklı bir antiinflamatuvar kullanılması önerilir aksi takdirde hastanın uyarılması ve kendi kendine takibin öneminin vurgulanması gereklidir: gerekli görülürse, antiinflamatuvarlarla tedavi sırasında ve tedavi kesilmesi sonrasında doz ayarlaması yapılır.

- Alkol: Hipoglisemik reaksiyonları artırır (kompansatuar reaksiyonları inhibe ederek) ve hipoglisemik koma riskini artırabilir. Alkol ve alkol içeren ilaç alımından kaçınılmalıdır.

Kullanımda önlem alınması gereken kombinasyonlar:

Aşağıdaki ilaçlarla birlikte kullanım sırasında kan şekeri düşürme etkisinin şiddetlenmesi ve dolayısıyla bazı durumlarda hipoglisemi mümkündür: diğer antidiyabetikler (insülin, akarboz, biguanidler), beta-blokörler, flukonazol, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (kaptopril, enalapril), H₂-reseptör antagonistleri, MAOI ilaçlar, sülfonamidler ve steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar.

Aşağıdaki ürünler kan şekeri düzeylerinde artışa neden olabilir.

Önerilmeyen kombinasyonlar:

-Danazol: Danazolün diyabetojenik etkisi bulunmaktadır.

Eğer bu ilacın kullanımı kaçınılmazsa, hasta kendi kendine idrar ve kan şekeri takip etmesinin önemi konusunda uyarılmalıdır. Danazol kullanımı sırasında ve tedaviden sonra antidiyabetik dozunun ayarlanması gerekebilir.

Kullanımda önlem alınması gereken kombinasyonlar:

-Klorpromazin (nöroleptik): yüksek dozlarda (>100mg/gün klorpromazin) kan şekeri düzeyini artırır (insülin salıverilmesinin azalmasına neden olur). Hasta uyarılmalı ve kan şekeri kendi kendine takip etmesinin önemi vurgulanmalıdır. Nöroleptik ajan kullanımı sırasında ve tedaviden sonra antidiyabetik dozunun ayarlanması gerekebilir.

-Glukokortikoidler (sistemik yol ve lokal yol: intra-artiküler, kutanöz ve rektal preparatlar ve tetrakozaktrin): olası ketozis ile birlikte kan şekerinde artışa neden olur (kortikosteroidler sebebiyle karbonhidratlara toleransta azalma olmaktadır)

Hasta, özellikle de tedavinin başında uyarılmalı ve kan şekeri kendi kendine takip etmesinin önemi vurgulanmalıdır. Kortikosteroid kullanımı sırasında ve tedaviden sonra antidiyabetik dozunun ayarlanması gerekebilir.

-Ritodrin, salbutamol, terbutalin: (I.V yol)

Beta-2 agonistlerine bağlı olarak kan şekeri düzeyi artar.

Kan ve idrardaki glukoz takibinin önemi vurgulanır. Eğer gerekli ise insülin tedavisine geçilir.

Dikkate alınması gereken kombinasyonlar:

-Antikoagülanlar (varfarin...)

Tedavi sırasında sülfonilüreler antikoagülasyonunun artmasına sebep olabilir. Antikoagülan dozunun ayarlanması gerekebilir.

Metformin:

Önerilmeyen kombinasyonlar:

- Alkol: Akut alkol intoksikasyonunda, özellikle açlık veya malnütrisyon ve karaciğer yetersizliği durumlarında laktik asidoz riski artar. Bu ilacı kullanırken alkol tüketimi ve alkol içeren ilaçların kullanımından kaçınılmalıdır.

- İyotlu kontrast maddeler: İyotlu kontrast maddelerin intravasküler yoldan uygulanması, metformin birikimi ve laktik asidoz riski ile sonuçlanan böbrek yetersizliğine neden olabilir. Metformin kullanımı uygulamadan önce veya uygulama sırasında kesilmeli ve ancak 48 saat sonra böbrek fonksiyonlarının tekrar değerlendirilip, normal bulunmasını takiben başlanmalıdır.

Birlikte kullanımda dikkat edilmesi gereken ilaçlar:

- Glukokortikoidler (sistemik veya lokal uygulama), beta-2 agonistleri ve diüretikler:

Glukokortikoidler (sistemik veya lokal uygulama), beta-2 agonistleri ve diüretiklerin intrinsek hiperglisemik aktiviteleri vardır. Bu konuda hasta uyarılmalıdır ve özellikle tedavinin başlangıcında daha sık kan glukoz ölçümleri yapılmalıdır. Eğer gerekliyse diğer ilaç ile tedavi sırasında ve diğer ilacın kesilmesinden sonra antidiyabetik ilacın dozu ayarlanmalıdır.

- ADE-inhibitörleri: ADE-inhibitörleri kan glukoz düzeylerini düşürebilir. Eğer gerekliyse diğer ilaç ile tedavi sırasında ve diğer ilacın kesilmesinden sonra antidiyabetik ilacın dozu ayarlanmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Tip 2 diyabet hastası hamileliği planladığında diyabet metforminle tedavi edilmemelidir. Gebeliğin planlandığı veya ilk fark edildiği andan itibaren oral antidiyabetikler yerine insülin kullanılmaya başlanmalıdır. İnsülin, anormal kan glukoz düzeyleri ile seyreden fetal malformasyon riskini azaltmak amacıyla kan glukoz düzeylerini mümkün olduğu kadar normale yakın tutacak şekilde verilmelidir. Sülfonilüreler fetal dolaşıma geçebilirler ve neonatal hipoglisemiye neden olabilirler. Hayvanlar ile yapılan çalışmalarda embriyotoksiste ve/veya doğum anomalileri bazı sülfonilüreler ile kanıtlanmıştır.

Gebelik dönemi

Gebelik döneminde sıkı kan şekeri kontrolü sağlamak önemlidir. Gebelik sırasında diyabet tedavisi için oral antidiyabetikler uygun olmadığından insülin tercih edilmelidir. Hayvanlarla yapılan çalışmalarda gliklazid herhangi bir teratojenik etki göstermemiş olmasına rağmen yine de gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Gebelik döneminde kullanıldığında klinik açıdan gliklazidin olası malformasyon oluşturma riskini ve fetusa toksik etkisini değerlendirmek için yeterli veri bulunmamaktadır.

Metformin ile yapılan hayvan çalışmaları, teratojenik etki göstermemiştir. Küçük klinik çalışmalarda, metformin ile ilişkili malformasyon gözlenmemiştir (bkz. bölüm 5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri). Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum/ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Laktasyon dönemi

Gliklazidin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Neonatal hipoglisemi riski nedeni ile süt veren annelerde kontrendikedir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, metforminin sütle atıldığını göstermektedir.

Metforminin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Emzirme sırasında bebeğin ilaca maruz kalıp kalmayacağı bilinmemektedir.

DİALİVE PLUS emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

İnsanlarda üreme yeteneğine dair çalışma yapılmamıştır.

İlacın üreme toksisitesine dayalı konvansiyonel çalışmalardan elde edilen prelinik veriler insanlarda üreme yeteneği ve fertilite üzerinde zararlı etkiler oluşturmayacağını düşündürmektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Hastalar hipoglisemi belirtilerine karşı duyarlı olmalıdırlar. Araç ya da makine kullanımı sırasında dikkatli olunması gerektiği hakkında bilgi verilmelidir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Klinik çalışmalar ve satış sonrası gözetim çalışmalarından elde edilen verilere göre istenmeyen etkiler aşağıda organ sistem sınıflamasına ve sıklıklarına göre sunulmuştur.

Sıklıklar şöyle tanımlanabilir: 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 ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Hipoglisemi (baş ağrısı, açlık, bulantı, kusma, halsizlik, uyku bozuklukları, ajitasyon, afazi, tremor, görme ve konuşma bozuklukları gibi hipoglisemi semptomları (bkz. bölüm 4.4.).

Kardiyak hastalıklar

Yaygın: Periferik ödem, hipertansiyon.

Solunum sistemi hastalıkları

Yaygın: Üst solunum yolu enfeksiyonları, grip.

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Diyare.

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Artralji, sırt ağrısı.

Her bir bileşen hakkında ilave bilgi

Gliklazid

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Seyrek

Anemi, lökopeni, trombositopeni, granülositopeniye. Bu bozukluklar genellikle tedavinin kesilmesiyle ortadan kalkar.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın

-Hipoglisemi:

Diğer sülfonilürelerle de olduğu gibi, DIALİVE PLUS ile tedavi, özellikle de öğünler düzensiz alınıyor veya öğün atlanıyorsa, hipogliseminin başlanmasına sebep olabilir.

Olası semptomlar: baş ağrısı, yoğun açlık, bulantı, kusma, bitkinlik, uyku bozuklukları, ajitasyon, agresiflik, konsantrasyon ve dikkatin azalması, tepkilerin yavaşlaması, depresyon, konfüzyon, görme ve konuşma bozuklukları, afazi, titreme, parezi, duyuusal bozukluklar, baş dönmesi, güçsüzlük hissi, kendi kontrolünü kaybetme, deliriyum, konvülsiyon, derin nefes alamama, bradikardi; sersemleme; bilinç kaybı, hatta ölümlle sonuçlanabilecek koma.

İlave olarak, adrenerjik karşı-regülasyon belirtileri gözlenebilmektedir: terleme, soğuk ve nemli cilt, anksiyete, taşikardi, hipertansiyon, çarpıntı, angina ve kardiyak aritmi. Bu semptomlar genellikle karbonhidrat (glukoz) alımından sonra ortadan kaybolmaktadır. Ancak, yapay tatlandırıcıların etkisi yoktur. Diğer sülfonilüreler ile edinilen deneyimler, başlangıçta etkili önlemler alınsa da, hipogliseminin nüksedebileceğini göstermektedir.

Şiddetli veya uzayan hipoglisemi, şeker alınması ile geçici olarak kontrol altına alınsa da, derhal tıbbi tedavi ve hatta hastaneye yatırma gerektirebilir.

Göz hastalıkları

Çok seyrek

Kan şekeri düzeylerindeki değişimlere bağlı olarak, özellikle de tedavinin başlangıcında geçici görme bozuklukları meydana gelebilir.

Gastrointestinal hastalıkları

Seyrek

Gastrointestinal rahatsızlıklar; örneğin karın ağrısı, bulantı, kusma, dispepsi, ishal ve kabızlık bildirilmiştir: bu etkiler, tedavinin kahvaltı ile birlikte alınması ile önlenilmekte veya azalmaktadır.

Hepato-bilier hastalıkları

Seyrek

Enzim düzeylerinde artış (AST, ALT, alkalen fosfataz), hepatit (izole vakalarda).

Kolestatik sarılık görülürse tedavi kesilmelidir.

Genellikle, bu semptomlar tedavinin kesilmesiyle ortadan kalkar.

Deri ve derialtı doku hastalıkları

Çok seyrek

Döküntü, kaşıntı, ürtiker, eritem, makülopapüler döküntüler, bülloz reaksiyonlar

Sınıf etkisi

Diğer sülfonilürelerin kullanımı sırasında nadir olarak eritositopeni, agranülositoz, hemolitik anemi, pansitopeni ve alerjik vaskülit ve hiponatremi vakaları bildirilmiştir.

Diğer sülfonilürelerin kullanımı sırasında nadir olarak hepatik enzim düzeylerinde artış, hepatik yetmezlik (kolestaz ve sarılık) ve hatta hepatit gözlenmiş ve tedavinin kesilmesiyle ortadan kalkmıştır. Yalnız birkaç vaka hayati tehlikesi olan hepatik yetmezlikle sonuçlanmıştır.

Metformin

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Kan pıhtılaşma bozuklukları, hemolitik anemi

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok seyrek: Kusma, kas krampları, karın ağrısı, halsizlik, kendini iyi hissetmeme, nefes almada güçlük durumları ile kendini gösteren laktik asidoz (bkz bölüm 4.4.).

Uzun süreli metformin hidroklorür kullanımıyla serum seviyelerinde azalma ile birlikte vitamin B₁₂ emiliminde azalma olmaktadır. Hastada megaloblastik anemi gözlenirse bu durum düşünülmelidir. Kilo kaybı ve zayıflama (kaşeksi), iştah azalması (anoreksi). Titreme, terleme, dudakta ve dilde karıncalanma, solukluk, çarpıntı ve huzursuzluk ile kendini gösteren kan şekerinin normalden düşük olması (hipoglisemi).

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Tat alma bozuklukları (ağızda metalik tat), asteni, baş dönmesi ve sersemlik hali, baş ağrısı

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Bulantı, kusma, diyare, karın ağrısı, abdominal rahatsızlık hissi, şişkinlik, hazımsızlık, malabsorbsiyon, iştah kaybı. Bu istenmeyen etkiler çoğunlukla tedavinin başlangıcında gözlenmektedir ve birçok olguda kendiliğinden geçmiştir.

Gastrointestinal yan etkileri önlemek için günlük metformin dozu yemeklerden sonra 2 ya da 3 doza bölünmüş şekilde alınabilir. Yavaş doz artırımı da gastrointestinal tolerabiliteyi iyileştirebilir.

Hepato-bilier hastalıklar

Çok seyrek: Karaciğer fonksiyon testleri anomalileri veya metformin kullanımının bırakılmasıyla ilgili düzelme gözlenen hepatit.

Deri ve derialtı doku hastalıkları

Çok seyrek: Liken planus, cilt döküntüsü, eritem, kaşıntı, ürtiker gibi deri reaksiyonları.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Yayımlanmış ve pazarlama sonrası veriler ve bir yıl süreli 10-16 yaş arası sınırlı pediyatrik popülasyonda yürütülen kontrollü klinik çalışmalarda bildirilen advers olaylar, erişkinlerde bildirilenlere göre içerik ve şiddet yönünden benzerdir.

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

Sülfonilürelerin doz aşımı durumunda hipoglisemi oluşabilmektedir. Hipogliseminin bilinç kaybı veya nörolojik bulgu olmaksızın ortaya çıkan hafif semptomları, karbonhidrat alımı ile düzeltilir, doz ayarlaması ve/veya diyet değişikliği yapılır. Hasta, doktorun herhangi tehlikeli bir durumunun söz konusu olmadığını belirtene kadar sıkı gözlem altında tutulur.

Koma, havale veya diğer nörolojik sorunlarla birlikte seyreden şiddetli hipoglisemik reaksiyonlar acil tıbbi müdahale ve hastaneye yatış gerektirebilmektedir.

Şüpheli ya da teşhis edilmiş hipoglisemik koma mevcut ise; hastaya IV enjeksiyon ile 50 mL konsantrasyonlu glukoz solüsyonu (%20-30) uygulanır. Bu uygulamayı takiben kan glukoz düzeyini 1 g/L'de tutacak şekilde daha seyreltilmiş glukoz solüsyonu (%10) infüzyonla uygulanır. En az 48 saat boyunca hasta sıkı gözlem altında tutulur ve doktor daha sonraki müdahaleler için hastanın mevcut durumuna göre karar verir.

Hepatik yetmezliği olan hastalarda gliklazidin plazma klerensi uzayabilir. Gliklazid yüksek oranda proteinlere bağlandığı için doz aşımında diyaliz yararlı değildir.

85 g'a kadar olan metformin dozlarında belirli durumlarda laktik asidoz oluşmasına rağmen hipoglisemi görülmemiştir. Metforminin yüksek doz aşımı veya eşlik eden riskler laktik asidoza neden olabilir. Laktik asidoz tıbbi bir acil durumdur ve hastanede tedavi edilmelidir. Laktat ve metformini uzaklaştırmanın en etkili yöntemi hemodiyalizdir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu:

Gliklazid - Oral antidiyabetik ilaçlar (sülfonilüre)

Metformin - Oral antidiyabetik ilaçlar (biguanid)

ATC Kodu: A10BB09 (gliklazid) – A10BA02 (metformin)

Etki mekanizması:

Gliklazid

Gliklazid, bir endosiklik bağ ile N-içeren heterosiklik halkası nedeniyle benzer bileşiklerden ayrılan hipoglisemik bir sülfonilüredir.

Gliklazid, Langerhans adacıklarının beta hücrelerinden insülin salgılanmasını uyararak kan şekeri düzeylerini azaltır. Yemek sonrası insülin ve C-peptid salgılanmasında artış, tedavisinin 2.yılından sonra da devam eder.

Bu metabolik özelliklerine ek olarak gliklazidin hemovasküler özellikleri de bulunmaktadır.

İnsülin salıverilmesi üzerine etkisi

- Tip 2 diyabetiklerde gliklazid, glukoz düzeylerine yanıt olarak oluşan birinci faz insülin sekresyonunun artışını düzelterip insülin salgılanmasının ikinci fazını artırır.
- Yemek ve glukoz alımına yanıt olarak, insülin yanıtında belirgin bir artış görülür.

Hemovasküler özellikler

Gliklazid, diyabet komplikasyonları ile ilgili olabilecek mikrotrombozu iki mekanizma aracılığı ile azaltır:

- Trombosit agregasyonu ve adezyonunun kısmi inhibisyonu ve trombosit aktivasyonunun belirteçlerinde azalma (beta tromboglobulin, tromboksan B2)
- t-PA aktivitesinde artış sağlayarak vasküler endotelin fibrinolitik aktivitesi üzerine etki eder.

Metformin

Metformin hem bazal, hem de postprandial plazma glukoz düzeylerini düşüren antihiperglisemik etkilere sahip bir biguaniddir. İnsülin salgısını stimüle etmemekte ve böylece hipoglisemiye neden olmamaktadır.

Metformin üç mekanizma ile etki edebilmektedir:

- Glukoneogenez ve glikojenolizin inhibisyonu ile hepatik glukoz üretimini azaltarak,
- Kaslarda insülin duyarlılığını hafif derecede artırarak, periferik glukoz alımı ve kullanımını iyileştirerek,
- İntestinal glukoz emilimini geciktirerek.

Metformin glikojen sentezine etki ederek intrasellüler glikojen sentezini stimüle etmektedir.

Metformin spesifik membran glukoz taşıyıcısı tiplerinin taşıma kapasitesini artırmaktadır (GLUT-1 ve GLUT-4).

İnsanlarda glisemi üzerindeki etkisinden bağımsız olarak metforminin lipit metabolizması üzerinde de olumlu etkileri vardır. Bu kontrollü, orta veya uzun süreli klinik çalışmalarda terapötik dozlarda gösterilmiştir: Metformin toplam kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid düzeylerini düşürmektedir.

Prospektif, randomize bir çalışmada (UKPDS) tip 2 diyabetli hastalarda yoğun kan glukoz kontrolünün uzun vadeli yararı gösterilmiştir. Tek başına diyetle tedavinin başarısız olmasının ardından metforminle tedavi edilen aşırı kilolu hastalarda elde edilen bulguların analizi:

- Metformin grubunda sadece diyetle karşı (43.3 olay/1000 hasta-yılı), $p=0.0023$ ve kombine sulfonilüre ve insülin monoterapi gruplarına karşı (40.1 olay/1000 hasta-yılı), $p=0.0034$ diyabetle ilişkili komplikasyona yönelik mutlak riskte anlamlı azalma meydana gelmiştir.

- Diyabetle ilişkili mortaliteye yönelik mutlak riskte anlamlı azalma gözlenmiştir: metformin 7.5 olay/1000 hasta-yılı, sadece diyet 12.7 olay/1000 hasta-yılı, $p=0.017$

- Genel mortaliteye yönelik mutlak riskte anlamlı azalma gözlenmiştir: Sadece diyetle karşı [(20.6 olay/1000 hasta-yılı) ($p=0.011$)] ve kombine sulfonilüre ve insülin monoterapi gruplarına karşı [18.9 olay/1000 hasta-yılı ($p=0.021$)] metformin 13.5 olay/1000 hasta-yılı.

Miyokart infarktüsüne yönelik mutlak riskte anlamlı azalma gözlenmiştir: metformin 11 olay/1000 hasta-yılı, sadece diyet 18 olay/1000 hasta-yılı, ($p=0.01$).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Gliklazid

Emilim:

Oral uygulamayı takiben, plazma düzeyleri dozdan sonra 6. saate kadar giderek artar ve dozdan sonraki 6. ila 12. saatte platoya ulaşır.

Bireyler arası değişkenlik azdır.

Gliklazid tamamen emilir. Yiyecek tüketimi, emilimin hızını ve derecesini etkilemez.

Dağılım:

Plazma proteinlerine bağlanması yaklaşık olarak %95'tir. Dağılım hacmi yaklaşık 30 litredir.

Biyotransformasyon:

Gliklazid başlıca karaciğerde metabolize olur. Plazmada aktif metabolitlere rastlanmamıştır.

Eliminasyon:

Eliminasyon temelde idrarla gerçekleşir: İdrarda %1'den daha düşük oranda değişmemiş formda tespit edilmiştir. Gliklazidin eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 12-20 saat arasındadır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

120mg'a kadar, uygulanan doz ile konsantrasyon-zaman eğrisi altında kalan alan (EAA) arasındaki ilişki doğrusaldır.

Metformin

Emilim:

Oral metformin uygulamasının ardından, 2.5 saat içinde (t_{maks}) C_{maks} değerine erişilmektedir. 500 mg metformin tabletin mutlak biyoyararlanımı sağlıklı deneklerde yaklaşık %50 ila %60'tır. Oral dozun ardından dışkıyla atılan emilmemiş fraksiyon %20 ila %30 oranındadır.

Oral uygulamanın ardından, metformin emilimi doyurulabilir ve tamamlanmamıştır.

Metformin emilim farmakokinetiğinin doğrusal olmadığı düşünülmektedir. Mutad metformin dozlarında ve dozaj programlarında, kararlı durum plazma konsantrasyonlarına genellikle 24–48 saat içinde erişilmekte ve bunlar genellikle 1 µg/mL'den düşük olmaktadır. Kontrollü klinik çalışmalarda maksimum metformin plazma düzeyleri (C_{maks}) maksimum dozlarda dahi 5 µg/mL'i geçmemiştir. Gıda alımı metformin emiliminin boyutunu azaltmakta ve bir miktar geciktirmektedir.

850 mg'lık bir dozun uygulamasının ardından, %40 daha düşük plazma doruk konsantrasyonu, %25 daha düşük EAA değeri ve plazma doruk konsantrasyonuna kadar geçen sürede 35 dakikalık bir gecikme gözlenmiştir. Bu bulgunun klinik anlamlılığı bilinmemektedir.

Dağılım:

Plazma proteinine bağlanma önemsiz düzeydedir. Metformin eritrositlere bağlanmaktadır. Doruk kan düzeyleri, plazma doruk düzeylerinden düşüktür ve hemen hemen aynı zamanda görülmektedir. Kırmızı kan hücreleri dağılımın ikinci kompartmanını temsil etmektedir. Ortalama dağılım hacmi 63–276 (Vd) litredir.

Biyotransformasyon:

Metformin değişmemiş halde idrarla atılmaktadır. İnsanlarda herhangi bir metabolite rastlanmamıştır.

Eliminasyon:

Metforminin renal klerensi >400 mL/dak'dır; bu da metforminin glomerüler filtrasyon ve tübüler sekresyonla elimine edildiğini göstermektedir. Oral uygulamayı takiben, belirgin terminal eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 6.5 saattir. Böbrek fonksiyonlarında bozukluk varsa, renal klerens kreatininle orantılı olarak azalmakta ve dolayısıyla eliminasyon yarı ömrü de uzayarak plazma metformin düzeylerinin artmasına neden olmaktadır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Metformin emilim farmakokinetiğinin doğrusal olmadığı tahmin edilmektedir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Gliklazid

Yaşlılarda: Yaşlı hastalarda farmakokinetik parametrelerde belirgin bir klinik değişiklik görülmemiştir.

Metformin

Yaşlılarda: Veri yoktur.

Pediyatrik hastalarda:

Tek doz çalışması: Metformin 500 mg tek dozundan sonra pediyatrik hastalar sağlıklı erişkinlerde görülene benzer farmakokinetik profil göstermektedir.

Çoklu doz çalışması: Veriler bir çalışma ile sınırlıdır. 7 gün için günlük iki defa 500 mg tekrarlayan dozlardan sonra plazma doruk konsantrasyonu (C_{maks}) ve sistemik maruziyet (EAA_{0-t}) 14 gün için günlük iki defa 500 mg tekrarlayan doz alan diyabetik erişkinlere kıyasla

sırasıyla yaklaşık %33 ve %40 azalmıştır. Doz, glisemik kontrole göre bireysel olarak ayarlandığından, bunun klinik bir anlamı yoktur.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Gliklazid

Geleneksel tekrarlanan doz toksisitesi ve genotoksisite potansiyel çalışmalarına dayalı olan veriler insanlara yönelik özel bir tehlike ortaya koymamaktadır. Hayvan çalışmalarında teratojenik değişim görülmemiştir, ancak insanlar için önerilen maksimum gliklazid dozunun 25 katı dozda ilaç alan hayvanlarda fetal vücut ağırlığı düşük olduğu gözlenmiştir.

Metformin

Klinik öncesi güvenlilik verileri bilinen güvenlilik, farmakoloji, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel ve reproduktif toksisite çalışmalarına dayanarak herhangi bir tehlike olmadığını göstermektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Kalsiyum hidrojen fosfat dihidrat
Hidroksipropil metil selüloz
Kırmızı demir oksit
Polietilen Glikol
Kolloidal silikon dioksit
Magnezyum stearat içerir.

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen geçimsizliği yoktur.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve nemden korunarak saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

30 ve 60 tablet içeren, PVC/PE/PVDC-Alüminyum folyo blister, kullanma talimatı ile birlikte karton kutu içerisinde.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

BİLİM İLAÇ SAN. ve TİC. A.Ş.
Kaptanpaşa Mah. Zincirlikuyu Cad. No:184
34440 Beyoğlu-İSTANBUL
Tel: +90 (212) 365 15 00
Faks: +90 (212) 276 29 19

8. RUHSAT NUMARASI

2015/356

9. RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 08.05.2015

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ