

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DUODIA 80 mg/500 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde(ler):

Gliklazid	80 mg
Metformin hidroklorür	500 mg

Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet.

Beyaz renkli, oblong, bikonveks tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

DUODIA 80 mg/500 mg, insüline bağımlı olmayan diabetes mellitusu, obezite diyabeti ya da diyabeti olan yetişkinlerde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

YALNIZCA YETİŞKİNLERDE KULLANILIR.

Diğer tüm hipoglisemik ajanlarda olduğu gibi, doz ayarlaması hastanın bireysel yanıtına göre yapılmalıdır.

Geçici glukoz kontrolü düzensizliklerinde, diyet ile glukoz dengelenmesinin yapılması durumlarında kısa bir süre ilaç kullanımı yeterli olabilir.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Başlangıç dozu: Tavsiye edilen başlangıç dozu günde 1 tablettir.

Doz artışı: Glisemik yanıtı göre doz artışı genellikle 1 tablet olarak ayarlanır. 10-15 gün sonra kan glukoz düzeyleri temel alınarak doz ayarlaması yapılmalıdır. Metforminden kaynaklanan

gastrointestinal yan etkileri en aza indirmek ve kişinin ihtiyacı olan en düşük dozu bulabilmek için yavaş yavaş artırılarak verilmelidir.

Tedavinin idamesi: Günlük dozaj 1–3 tablet arasında, olağanüstü durumlarda 4 tablettir.

Standart doz günde 2 kez alınan 2 tablettir. Metforminin maksimum günlük dozu 3000 mg, gliklazidin maksimum günlük dozu 320 mg'dır.

Uygulama şekli:

DUODIA, oral kullanım içindir.

Tabletler çiğnenmeden su ile yutulur. DUODIA yemekler ile veya yemeklerden sonra bir bardak su ile alınır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek 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 artırımını hipoglisemik reaksiyonların önlenmesi açısından son derece titiz bir şekilde kurallara uygun olarak yapılmalıdır (bkz: Kullanım için Özal uyarılar ve önlemler).

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 yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon:

DUODIA çocuklarda etkinlik ve güvenilirliği kanıtlanmamıştır.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı kişilerde, böbrek fonksiyonlarının azalma potansiyeli nedeniyle DUODIA yaşlılarda dikkatli kullanılmalıdır. Doz seçiminde dikkatli olunmalı ve böbrek fonksiyonu düzenli olarak takip edilmelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

DUODIA aşağıdaki durumlarda kontrendikedir;

- Gliklazid, diğer sülfonilüreler, süllfonamidler, 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, alkolizmde,
- Süt verme (laktasyon),
- Mikonazol ile tedavilerde.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Hipoglisemi:

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

İyi beslenmemiş, yaşlı veya genel olarak sağlık açısından zayıf ve adrenal yetersizlik veya hipopituitarizmli hastalar antidiyabetik ajanların hipoglisemik etkilerine karşı duyarlıdır. Yaşlı veya beta-bloker kullanan hastalarda hipoglisemi tanımlaması zor olabilir.

Bu tedavi ancak hasta düzenli besleniyorsa (kahvaltı dahil) reçete edilmelidir. Öğün atlanırsa, 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 glüklazidin 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 şeker 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 seker ve idrar şeker değerleri düzenli olarak takip edilmelidir. Glikolize hemoglobin düzeylerinin ölçümü de faydalı olabilir.

Renal ve hepatik yetmezlik:

Karaciğer veya ciddi böbrek yetmezliği ile birlikte Gliklazid farmakokinetikleri ve/veya farmakodinamikleri hastalarda değişkenlik gösterebilir. Bu hastalarda hipoglisemik bir epizot gelişirse, daha uzun sürebilir ve gerekli uygulama başlatılır.

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 fonksiyonu:

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 DUODIA, 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 DUODIA kesilmeli ve işlemden 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.

Diğer önlemler

Bütün hastalara gün boyunca düzenli karbonhidrat dağılımı olan bir diyet uygulanmalıdır. Fazla kilolu hastalar enerjisi kısıtlı diyetlerine devam etmelidir.

Diabeti izlemek için standart laboratuvar testleri düzenli olarak uygulanmalıdır.

Metformin, tek başına hipoglisemiye neden olmaz. Ancak insülin veya sülfonilürelerle birlikte kullanıldığında bu durum için dikkat edilmesi gerekmektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

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

Gliklazid:

1) Aşağıdaki ürünler hipoglisemi riskini artırabilir:

Kontrendike kombinasyonlar:

- Mikonazol (sistemik yol, oral jel): Komaya kadar giden olası hipoglisemik semptomları ile hipoglisemik etkiyi artırır.

Tavsiye edilmeyen kombinasyonlar:

- Fenilbutazon (sistemik yol): Sülfonilürelerin hipoglisemik etkisini artırır (plazma proteinlerine bağlanmasını değiştirebilir ve/veya eliminasyonu azaltır). Daha az etkileşebilecek farklı bir antienflamatuar kullanılması tercih edilir, aksi takdirde hasta uyarılır ve şahsi gözlemin önemi vurgulanır: Eğer gerekli görülürse, antienflamatuar ajanlarla tedavi sırasında ve tedavi kesilmesi sonrasında doz ayarlaması yapılır.

- Alkol: Antabus etki, özellikle klorpropamid, glibenklamid, tolbutamin. Hipoglisemik reaksiyonları yükseltir (kompensator reaksiyonları inhibe ederek) ve hipoglisemik komanın oluşma potansiyelidir. Alkol ve alkol içeren ilaç alımı önlenmelidir.

Kullanım tedbirleri gerektiren kombinasyonlar:

- Beta-blokörler: Tüm beta-blokörler hipogliseminin bazı semptomlarını gizler, örneğin çarpıntı ve taşikardi. Çoğunlukla kardiyolojik selektif olmayan beta-blokörü, hipoglisemi şiddetini ve insidansını artırır. Hasta tedavinin başlangıcında uyarılır ve kan glukoz şeker düzeylerinin kişisel gözleminin önemi vurgulanır.

- Flukonazol: Sülfonilürelerin yarılanma ömrünü uzatır ve hipoglisemik semptomları tetikler. Hasta uyarılır ve şahsi gözlem ile kan şeker düzeylerinin ölçümünün önemi vurgulanır, eğer gerekli ise flukonazol ile birlikte uygulanan tedavide sülfonilüre doz ayarlaması yapılır.

- Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (kaptopril, enalapril): ADE inhibitörlerinin kullanımı diyabetiklerdeki hipoglisemik sülfonilürelerin hipoglisemik etkilerini artırabilir. Semptomatik hipoglisemi başlangıcı nadirdir. Öne sürülen bir hipotez de, glukoz toleransının

düzelmesine bağılı olarak insülin ihtiyacının azalmasıdır. Kan şeker düzeylerinde kişisel gözleminin önemi vurgulanır.

2) Aşağıdaki ürünler kan şeker düzeylerinde artışa sebep olur:

Önerilmeyen kombinasyonlar:

- Danazol: Danazolun diyabetojenik etkisi: Eğer bu ilacın kullanımı önlenemiyorsa, hasta, ürün ve kan şeker gözlemleri açısından uyarılır. Danazol kullanımı esnasında ve tedavinin bırakılması sonrasında antidiyabetik ajanın doz ayarlaması gerekebilir.

Kullanım esnasında önlem gerektiren kombinasyonlar:

- Klorpromazin (nöroleptik ajan): Yüksek dozlarda (>100mg/gün klorpromazin) kan şeker düzeyini artırır (insülin salımında azalma). Hasta, kişisel kan şeker tetkikleri açısından uyarılır. Nöroleptik ajan kullanımı esnasında ve tedavinin bırakılması sonrasında antidiyabetik ajanın doz ayarlaması gerekebilir.

- Glukokortikoidler (gluko-) ve tetrakosaktin [sistemik yol ve lokal yol: İntra-artikuler (eklem içine), kutanoz (deri ile ilgili) ve rektal preparatlar ve tetrakosaktrin (sentetik kortikotrofin)]: Olası ketosis ile birlikte kan şeker düzeylerinde artış (glukokortikoidler vasıtası ile karbonhidrat toleransında azalma). Hasta, şahsi kan şeker gözlemlerinin önemi açısından, tedavi başlangıcında uyarılır. Glukokortikoid kullanımı esnasında ve tedavisinin bırakılması sonrasında antidiyabetik ajanın doz ayarlaması gerekebilir.

- Beta-2 sempatomimetikler: Ritodrin, salbutamol, terbutalin: Beta-2 stimulanlara bağılı olarak kan şeker düzeyini artırır. Kan ve idrardaki glukoz gözleminin önemi vurgulanır. Eğer gerekli ise insüline dönülür.

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 embriyo toksisite ve/veya doğum anomalileri bazı sülfonilürelerle 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.

DUODIA 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 çalışma verileri

313 tip 2 diyabet hastasını kapsayan bir yıllık, çift kör randomize bir çalışmadan alınan verilerde, gliklazid metformin kombinasyon tedavisi ile bildirilen yan etkiler belirtilmiştir.

İstenmeyen ilaç reaksiyonları (ADR), sistem-organ sınıfı ve sıklığına göre aşağıda sıralanmıştır.

Sıklık kategorileri: 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 $< 1/1.000$) ve 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.).

Kardiyovasküler hastalıklar

Yaygın: Periferik ödem, hipertansiyon.

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Artralji, sırt ağrısı.

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Diyare.

Kulak-burun-boğaz hastalıkları

Yaygın: Grip.

Solunum yolu hastalıkları

Yaygın: Üst solunum yolu enfeksiyonları.

Her bir bileşen hakkında ilave bilgi

Gliklazid

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)).

Gastrointestinal hastalıklar

Seyrek: Gastrointestinal rahatsızlıklar; örneğin karın ağrısı, bulantı, kusma, dispepsi, ishal ve kabızlık bildirilmiştir ve bu etkiler DUODIA yemekler ile birlikte alımı veya dozların bölünmesi ile önlenabilir.

Deri ve derialtı doku hastalıkları

Çok seyrek: Kaşıntı, ürtiker, makülopapüler döküntüler, eritem, büllöz reaksiyonlar.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

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

Hepato-bilier hastalıklar

Çok seyrek: Enzim düzeylerinde artış (AST, ALT, alkalın fosfataz), hepatit (izole vakalarda). Kolestatik sarılık görülürse tedavi kesilmelidir.

Genellikle, bu semptomlar tedavinin kesilmesiyle ortadan kalkar.

Metformin

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Tat alma bozuklukları (ağızda metalik tat)

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Bulantı, kusma, diyare, karın ağrısı, 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 artırımını da gastrointestinal tolerabiliteyi iyileştirebilir.

Deri ve derialtı doku hastalıkları

Çok seyrek: Eritem, kaşıntı, ürtiker gibi deri reaksiyonları.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok seyrek: Laktik asidoz (bakınız bölüm 4.4.).

Uzun süreli metformin hidroklorür kullanımıyla serum seviyelerinde azalma ile birlikte vitamin B₁₂ emiliminde azalma olmaktadır. Hasta megaloblastik anemi gösterirse böyle bir durum düşünülmelidir.

Hepato-bilier hastalıklar

Bilinmiyor: Karaciğer fonksiyon testleri anomalileri veya metformin kullanımının bırakılmasıyla ile düzelme gözlenen hepatit.

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 konsantre glukoz solüsyonu (%50) 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 diyalizin yararı olmaz.

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 orta etki süreli ikinci kuşak bir oral antidiyabetiktir. Etki süresi yaklaşık 12 saattir. İnsüline bağımlı olmayan diabetes mellitus olgularının tedavisinde kullanılır. Etkisi klorpropamid ve glibenklamide göre daha kısa olduğu için, uzun etkili sülfonilüreleri kullandıklarında hipoglisemi eğilimi gösteren yaşlı hastalarda tercih edilir. Gliklazidin antidiyabetik etkisinin dışında antiadeziv etkisi ve antiagregan etkileri de vardır; diyabetli hastalarda azalmış durumdaki doku plazminojen aktivatörü etkinliğini artırır. Yapılan kontrollü incelemelerde diyabetik mikroanjyopatinin ve diyabetik retinopatinin gelişmesini geciktirdiği gösterilmiştir.

Gliklazid tüm diğer sülfonilüreler gibi pankreas beta hücrelerinde insülin salgılanmasını artırarak insülin benzeri etki yapar. Hem bazal hem de glukoz yüklemesinin veya yemeğin neden olduğu insülin salgısını artırır.

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

Metformin glikojen senteze 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 diyete 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 diyete 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:

Gliklazid gastrointestinal sistem ile hızla emilir ve maksimum kan konsantrasyonlarına 11. ve 14. saatte ulaşır.

Dağılım:

İnsanlarda protein bağlanması % 94.2'dir.

Gliklazid'in belirgin yarı-ömür final eliminasyonu insanlarda 20 saat olduğu için tedavi günde iki doz olarak yapılabilir.

Biyotransformasyon:

Gliklazid esas olarak karaciğerde metabolize olur. Atılım temelde idrarla gerçekleşir: İdrarda %1 oranında değişmemiş formda tespit edilmiştir. Plazmada aktif metabolitlere rastlanmamıştır.

Eliminasyon:

Yaklaşık olarak %60–70'i idrarla atılmakta ve %5'inden azı idrardan değişmeden atılmaktadır. Yaklaşık olarak %10–20'si ise feçesten elimine edilmektedir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Gliklazid 10–5000 ng/ml aralığında lineer özellik göstermektedir.

Metformin

Emilim:

Oral metformin uygulamasının ardından, 2.5 saat içinde t_{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 4 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 pik konsantrasyonu, %25 daha düşük AUC değeri ve pik plazma konsantrasyonuna kadar geçen sürede 35 dakikalık bir gecikme gözlenmiştir. Bu bulgunun klinik anlamlılığı bilinmemektedir.

Dağılım:

Plazma proteinine bağlanma önemsiz düzeydedir. Metformin eritrositlere bağlanmaktadır. Pik kan düzeyleri, pik plazma 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 klirensi >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 klirens kreatininle orantılı olarak azalmakta ve dolayısıyla eliminasyon yarı ömrü de uzayarak plazma metformin düzeylerinin artmasına neden olmaktadır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Metformin emiliminin 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 güvenlik verileri

Gliklazid

Geleneksel tekrarlanan doz toksisitesi ve genotoksisite potansiyel çalışmalarına dayalı olan 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

Hayvanlarda metformin ile farmakoloji, tekrarlı doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenite ve üreme üzerine yapılan konvensiyonel hayvan çalışmaları verileri insanlar için tehlike göstermemektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Povidon K90

Mikrokristalin selüloz (Avisel pH 102)

Magnezyum Stearat

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

30, 60 ve 90 Tablet, PVC blister içerisinde, karton kutuda kullanma talimatı ile beraber ambalajlanır.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

İnventim İlaç San. Tic. Ltd. Şti.

General Ali Rıza Gürcan Cad.

Merter İş Merkezi Bağımsız Bölüm No: 8

Güngören / İSTANBUL

Tel : (0 212) 481 76 41

Faks : (0 212) 481 76 41

e-mail : info@inventimilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

234/8

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 05.08.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ