

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NATPLUS 180 mg – 500 mg tedavi paketi

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

180 mg Nateglinid film tablet: Her bir film tablet 180 mg nateglinid içerir.

500 mg Metformin efervesan tablet: Her bir efervesan tablet 500 mg metformin HCl içerir.

#### Yardımcı maddeler:

180 mg Nateglinid film tablet

Laktoz monohidrat 308.00 mg

Kroskarmelloz Sodyum 12.00 mg

500 mg Metformin efervesan tablet

Potasyum Hidrojen Karbonat 487.00 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

180 mg Nateglinid film tablet

Pembe renkli, oblong, bikonveks film tabletler şeklindedir.

500 mg Metformin efervesan tablet

Beyaz renkte, düz yüzeyle, yuvarlak efervesan tabletler şeklindedir.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

NATPLUS hiperglisemisi diyet, kilo kaybı ve egzersizle yeterince kontrol edilemeyen tip 2 diyabet olan (insüline bağımlı olmayan diabetes mellitus (NIDDM)) hastalarda kan glukoz düzeyini azaltmak amacıyla endikedir. Metformin ile yeterli kontrolün sağlanamadığı tip 2 diyabetli hastalarda kullanılır. NATPLUS tedavisine, yemeklere bağlı kan glukozunu düşürmek için diyet ve egzersiz ile birlikte başlanmalıdır.

## **4.2. Pozoloji ve uygulama şekli**

### **Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi**

180 mg Nateglinid film tablet

Nateglinidin dozu doktor tarafından hastanın durumuna göre ayarlanmalıdır.

Doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde;

Önerilen doz günde 3 defa her ana öğünden önce bir film tablettir.

500 mg Metformin efervesan tablet

Genellikle kullanılan başlangıç dozu yemeklerle birlikte veya yemeklerden sonra günde 2 veya 3 kez 500 mg veya 850 mg'dır. Tedavi başlangıcından 10- 15 gün sonra kan glukoz ölçümlerine göre doz ayarlanmalıdır. Eğer glisemik kontrol sağlanamazsa bölünmüş dozlar halinde günde 3000 mg'a (3x1000 mg) kadar verilebilir.

Adolesanlar ve 10 yaş ve üstü çocuklar;

Önerilen başlangıç dozu günde bir 500 mg veya 850 mg'dır. Tedavi başladıktan 10-15 gün sonra doz arttırılabilir ve günlük normal dozuna çıkartılabilir. Önerilen maksimum günlük doz 2000 mg'dır.

### **Uygulama şekli:**

180 mg Nateglinid film tablet oral yolla, ana öğünlerden (sabah, öğlen, akşam) hemen önce (yemeklerden önceki 30 dakika içerisinde) alınabilir. Yeterli miktarda sıvı ile (bir bardak su) birlikte alınmalıdır.

500 mg Metformin efervesan tablet oral yolla, yemekler ile birlikte alınmalıdır. Bir bardak suda (150 ml) eritilerek alınır. Suda çözülerek kullanıma hazırlanan ilaç bekletilmeden içilmelidir. Efervesan tabletler çiğnenmemeli ve yutulmamalıdır.

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

#### **Böbrek yetmezliği:**

180 mg Nateglinid film tablet

Hafif ve orta şiddete böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

Diyaliz hastalarında nateglinidin  $C_{maks1}$  %49 oranında azalmasına rağmen, orta ve şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi 15-50 ml/ dakika) olan diyabetik hastaların sistemik biyoyararlanımı ve eliminasyon yarı-ömrü diyalize ihtiyaç gösteren ve sağlıklı bireyler arasında bulunan değerlerle benzer bulunmuştur.

500 mg Metformin efervesan tablet

Böbrek yetmezliği veya bozukluğu (serum kreatinin düzeyi erkeklerde > 1.5 mg/dL ve kadınlarda > 1.4 mg/dL) olan hastalarda kullanılmamalıdır.

**Karaciğer yetmezliği:**

180 mg Nateglinid film tablet

Hafif ve orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. Ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda incelenmemiştir. 180 mg Nateglinid film tabletin kullanımı bu hastalarda önerilmemektedir.

500 mg Metformin efervesan tablet

Metformin alındığında laktik asidoz riski söz konusu olduğundan, fonksiyonel karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanımı tavsiye edilmemektedir (Bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler, Karaciğer yetmezliği).

**Pediyatrik popülasyon:**

180 mg Nateglinid film tablet

18 yaşın altındaki çocuklarda kullanımına dair bilgi bulunmadığından bu gruptaki hastalarda kullanımı önerilmemektedir.

500 mg Metformin efervesan tablet

10 yaşın altındaki çocuklarda kullanımına dair bilgi bulunmadığından, bu gruptaki hastalarda kullanımı önerilmemektedir.

**Geriatrik popülasyon:**

180 mg Nateglinid film tablet

75 yaşın üzerindeki hastalarda nateglinid ile klinik deneyim sınırlıdır.

500 mg Metformin efervesan tablet

Yaşlı kişilerde, böbrek fonksiyonlarının azalma potansiyeli nedeniyle metformin dozu, böbrek fonksiyonları temel alınarak ayarlanmalıdır. Gerekli olduğu sürece, düzenli olarak böbrek fonksiyon değerlendirmeleri yapılmalıdır.

**4.3. Kontrendikasyonlar**

180 mg Nateglinid film tablet

Nateglinid veya 180 mg Nateglinid film tablet içerisindeki yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı hassasiyeti olanlarda, tip 1 diyabette (insüline bağımlı diabetes mellitus, C peptid negatif), diyabetik ketoasidoz, komalı veya komasız, diyabetik prekomada, hamilelik veya emzirme döneminde, karaciğer yetmezliğinde kontrendikedir.

500 mg Metformin efervesan tablet

Metformin'e veya 500 mg Metformin efervesan tablet içerisindeki yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı hassasiyeti olanlarda, böbrek yetmezliği veya bozukluğunda (serum kreatinin düzeyi erkeklerde  $> 1.5$  mg/dL ve kadınlarda  $> 1.4$  mg/dL), diyabetik ketoasidoz, komalı veya komasız, diyabetik prekomada, akut alkol intoksikasyonunda, alkolizmde, tip 1 diyabette (insüline bağımlı diabetes mellitus, C peptid negatif), hamilelerde ve emziren annelerde (Bkz. bölüm Gebelik ve laktasyon), karaciğer yetmezliğinde,

Böbrek fonksiyonlarını değiştirme potansiyeli olan akut durumlar

Dehidratasyon durumunda, şiddetli infeksiyonda, şokta, iyotlu kontrast maddelerin intravasküler uygulanmasında,

Doku hipoksisine yol açabilecek akut veya kronik hastalıklar

Kardiyak veya respiratuar yetmezlikte, yakın geçmişte miyokard enfarktüsü geçiren hastalarda, şokta kontrendikedir.

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

Nateglinid

Diğer insülin salgılatıcılar gibi, nateglinid de hipoglisemiye neden olabilir.

Diyet ve egzersiz tedavisi altında olan tip 2 diyabet hastalarında ve oral antidiyabetik kullananlarda hipoglisemi gelişebildiği gözlenmiştir (Bkz bölüm: 4.8 İstenmeyen Etkiler). İyi beslenmemiş, ileri yaşlı hastalar ve adrenal ya da hipofiz yetmezliği olanlar veya ciddi böbrek yetmezliği olan hastalar bu tedavilerin hipoglisemik etkilerine karşı daha duyarlıdır. Tip 2 diyabet hastalarında ağır fiziksel egzersiz veya alkol alınması hipoglisemi riskini arttırabilir.

Başlangıç HbA<sub>1c</sub> seviyeleri terapötik hedefe (HbA<sub>1c</sub>  $< 7.5$ ) yakın olan hastalarda hipoglisemi semptomları (kan glukoz seviyeleri tarafından doğrulanmamış) gözlenmiştir.

Nateglinidin diğer oral antidiyabetiklerle birlikte kullanılması, hipoglisemi riskini arttırabilir.

Beta-blokör kullanan hastalarda hipoglisemi geliştiğinin fark edilmesi, zor olabilir.

Hasta herhangi bir oral hipoglisemik ilaç kullanımına stabilize edildiğinde ateş, travma, enfeksiyon, cerrahi, glisemik kontrolün kaybolması gibi durumlarla karşılaşabilir.

Nateglinid orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Ağır karaciğer yetmezliği olan hastalar veya çocuklarda ve adolesanlarda nateglinidin kullanımıyla ilgili klinik çalışmalar yürütülmediğinden bu hasta gruplarında nateglinid kullanımı önerilmemektedir.

Diğer insülin salgılatıcılar ile hiperglisemisi yeterince kontrol edilmemiş hastalarda nateglinid tedavisine geçilmesi ve/veya bu hastaların tedavisine nateglinid eklenmesi önerilmez.

Metformin

Laktik asidoz

Metformin birikmesine bağlı olarak meydana gelebilen laktik asidoz nadir ancak ciddi bir metabolik komplikasyondur. Laktik asidozun bildirildiği hastalar özellikle böbrek yetmezliği olan diyabet hastalarıdır. Laktik asidozun insidansı; kontrolünü kötü yapılmış diyabet, ketosiz, uzun süreli açlık, aşırı alkol alımı, karaciğer yetmezliği ve hipoksi ile giden risk artırıcı durumların iyi kontrol edilmesi ile azaltılabilir.

Tanısı

Laktik asidoz, takiben koma gelişimine yol açan asidoza bağlı dispne, karın ağrısı ve hipotermi ile karakterizedir. Kan pH'sında azalma, 5 mmol/L'nin altında 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 fonksiyonlarının izlenmesi

Metformin böbrek yolu ile atıldığından, tedaviye başlamadan önce ve daha sonra serum kreatinin düzeyleri belirlenmelidir.

Yaşlı kişilerde böbrek fonksiyonlarının azalması sık görülür ve asemptomatiktir. Böbrek fonksiyonlarının azalabileceği durumlarda, örneğin NSAİİ tedavisine başlanacağı zaman ve diüretik veya antihipertansif tedavi başlanırken özellikle dikkat edilmelidir.

İyotlu kontrast maddelerinin uygulanması

Radyolojik görüntüleme intravasküler iyotlu kontrast maddelerin uygulanması böbrek yetersizliğine neden olabileceğinden, metformin uygulamadan önce veya uygulama sırasında

kesilmeli ve uygulamadan sonraki 48 saat içinde verilmemelidir. Sadece böbrek fonksiyonu tekrar değerlendirildikten ve normal bulunduktan sonra tekrar başlatılmalıdır.

#### Cerrahi uygulamalar

Metformin hidroklorür, genel anestezi uygulanan cerrahi girişimden 48 saat önce kesilmeli ve girişimin 48 saat sonrasına kadar tekrar başlanmamalıdır.

Ayrıca, metformin, tek başına hipoglisemiye neden olmasa da, insülin veya sülfonilürelerle birlikte kullanılacaksa dikkat edilmesi gerekir.

#### Pediyatrik popülasyon

Metformin ile tedaviye başlamadan önce, tip 2 diabetes mellitus tanısı doğrulanmış olması gerekir.

Bir yıl süren kontrol edilmiş klinik çalışmalarda gelişme çağında çocuklarda ve ergenlik döneminde metforminin etkisinin olmadığı belirlenmiştir. Fakat uzun dönem verilere dayanarak, spesifik noktalar mevcuttur. Bundan dolayı, çocuklarda, özellikle ergenlik öncesi çocuklarda metformin ile tedavi esansında parametreler üzerinde metforminin etkisinin takip edilmesi önerilmelidir.

#### B<sub>12</sub> vitamini düzeyleri

29 hafta süreyle metformin ile yapılan klinik çalışmalarda, hastaların yaklaşık %7'sinde önceden normal olan serum B<sub>12</sub> vitamini düzeylerinde normalin altında bir azalma gözlenmiştir. Metforminin kesilmesiyle veya B<sub>12</sub> vitamini ilavesiyle bu azalmanın hızla geri dönüşümlü olduğu görülmektedir. Metformin ile tedavi edilen hastalarda hematolojik parametrelerin bir yıllık esasa göre ölçülmesi tavsiye edilir. Görünen herhangi bir anormallik uygun şekilde araştırılmalı ve tedavi edilmelidir.

#### Diğer önlemler

Tüm hastalar günlük doz kullanımında, düzenli olarak karbonhidrat dağılımı içeren diyetlerine devam etmelidirler. Kilo fazlası olan hastalarda enerji kısıtlamalı diyetlerine devam etmeleri gerekir.

Tip 2 diyabet hastalığı için düzenli olarak olağan laboratuvar testleri takip edilmelidir.

180 mg Nateglinid film tablet

Her bir film tablette 0.85 mmol laktoz ihtiva eder. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorbsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Her bir film tablette 1 mmol (23 mg)'den daha az sodyum içerir, yani esasında “sodyum içermez.”

500 mg Metformin efervesan tablet

Bu tıbbi ürün her dozunda 4.87 mmol (189.7 mg) potasyum ihtiva eder. Bu durum böbrek fonksiyonlarında azalma olan hastalarda ya da kontrollü potasyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Nateglinid

Çok sayıda tıbbi ürün glukoz metabolizmasını etkileyebilir ve olası etkileşime girebilir. Bu durum doktor tarafından göz önünde bulundurulmalıdır.

*In vitro* çalışmalar nateglinidin öncelikle, bir sitokrom P450 enzimi olan CYP 2C9 (%70) ve daha az olarak da CYP 3A4 (%30) tarafından metabolize edildiğini göstermiştir. Nateglinid tolbutamidin *in vitro* metabolizmasını inhibe etme yeteneğine sahiptir. *In vitro* deney sonuçlarına bakıldığında, CYP 3A4'ün aracılık ettiği metabolik reaksiyonların inhibisyonu beklenmez. Bir bütün olarak bütün bu bulgular, klinikte önem taşıyan farmakokinetik ilaç etkileşim potansiyelinin düşük olduğu izlenimini vermektedir.

Nateglinid; bir CYP 3A4 ve CYP 2C9 substratı olan varfarinin, bir CYP 2C9 substratı olan diklofenakın, bir CYP 3A4 indükleyici olan troglitazonun veya digoksinin farmakokinetik özellikleri üzerinde, klinik önemi olan hiçbir etkiye sahip değildir. Bu nedenle de digoksin, varfarin veya diklofenak nateglinid ile birlikte kullanıldığı zaman, ne nateglinidin ne de diğer ilaçların dozlarında ayarlama yapılması gerekir. Benzer şekilde nateglinid, metformin ya da glibenklamid gibi diğer oral antidiyabetik ilaçlarla klinik önemi olan herhangi bir ilaç-ilaç etkileşimine girmez.

Nateglinid, öncelikle albümin olmak üzere plazma proteinlerine yüksek oranda (%98) bağlıdır. Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlandıkları bilinen furosemid, propranolol, kaptopril,

nikardipin, pravastatin, glibenklamid, varfarin, fenitoin, asetilsalisilik asit, tolbutamid ve metformin gibi ilaçların kullanıldığı in vitro deplasman çalışmaları, bu ilaçların, nateglinidin proteinlere bağlanma oranı üzerinde etkili olmadığını göstermiştir. Benzer olarak, nateglinidin propranolol, glibenklamid, nikardipin, varfarin, fenitoin, asetilsalisilik asit ve tolbutamidin serum protein bağlanması üzerine hiçbir etkisi bulunmamaktadır.

Oral antidiyabetik ilaçların hipoglisemik etkisi, aralarında NSAİİ grubunun, salisilatların, monoamin oksidaz (MAO) inhibitörlerinin ve non-selektif beta-adrenerjik blokörlerin etkisiyle artabilir.

Artmış hipoglisemi riskinden dolayı nateglinid ile alkol kullanımından sakınılmalıdır.

Oral antidiyabetik ilaçların hipoglisemik etkisi, aralarında tiyazidlerin, kortikosteroidlerin, tiroid ürünlerinin ve sempatomimetiklerin etkisiyle azalabilir.

Bu ilaçlardan herhangi biri, nateglinid kullanmakta olan bir hastaya verileceği veya nateglinid ile birlikte bu ilaçlardan herhangi birini kullanan bir hasta, söz konusu ilacı bırakacağı zaman; glisemi kontrolünde meydana gelebilecek değişiklikler nedeniyle yakın gözlem altında bulundurulmalıdır.

#### Metformin

#### Furosemid

Sağlıklı gönüllüler üzerinde yürütülen tez dozluk bir metformin-furosemid ilaç etkileşim çalışması, her iki bileşenin farmakokinetik parametrelerinin birlikte uygulamadan etkilendiğini göstermiştir. Furosemid, metforminin renal klerensinde önemli bir değişiklik meydana getirmeden, metforminin plazma ve kan Cmaks'ını % 22, kan EAA'sını ise % 15 oranında yükseltmiştir. Metforminle birlikte uygulandığında, furosemidin Cmaks'ı ve EAA'sı tek başına uygulamaya göre sırasıyla % 31 ve % 12 oranında düşüş göstermiştir. Furosemidin terminal yarılanma ömrü % 32 oranında azalmış renal klerensinde önemli bir değişiklik meydana gelmemiştir. Kronik olarak birlikte uygulandıklarında metformin ve furosemid arasında meydana gelecek etkileşim hakkında herhangi bir bilgi bulunmamaktadır.

#### Nifedipin

Sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan tek dozluk bir metformin-nifedipin ilaç etkileşim çalışması, nifedipinin metforminle birlikte uygulanmasının plazma metformin Cmaks ve EAA değerlerini sırasıyla % 20 ve % 9 oranında artırdığını göstermiştir ayrıca idrarla atılan metformin miktarını



artırmıştır. Tmaks değeri ve yarılanma ömrü etkilenmemiştir. Nifedipinin, metforminin emilimini artırdığı gözlenmiştir. Metforminin nifedipin üzerindeki etkisi minimal düzeydedir

#### Alkol

Akut alkol intoksikasyonunda, özellikle açlık veya malnütrisyon ve karaciğer yetersizliği durumlarında laktik asidoz riski artar.

#### İyotlu kontrast maddeler

İyotlu kontrast maddelerin intravasküler yoldan uygulanması, metformin birikimi ve laktik asidoz riski ile sonuçlanan böbrek yetmezliğine 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 diüretiklerin intrinsek hiperglisemik aktiviteleri vardır. Bu konuda hasta uyarılmalı 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.

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

**Katyonik İlaçlar:** Renal tübüler sekresyon yoluyla elimine edilen katyonik ilaçlar (örneğin, amilorid, digoksin, prokainamid, morfin, kinidin, kinin, ranitidin, triamteren, trimetoprim ve vankomisin), ortak renal tübüler taşıma sistemleri için rekabet halinde oldukları için, teorik olarak etkileşime girme potansiyeline sahiptirler. Sağlıklı yedi gönüllü üzerinde yapılan çalışmada günde iki kez uygulanan 400 mg simetidin'in metforminin sistemik maruziyetini (EAA) % 50 ve Cmaks'ını da % 81 oranında artırdığını göstermiştir. Bu nedenle, metformin renal tübüler sekresyonla elimine edilen katyonik ilaçlarla birlikte uygulandığında, glisemik kontrolün yakından takip edilmesi ve diyabet tedavisinde değişiklik yapılması düşünülmelidir (*bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri*).

#### Diğer ilaçlar

Bazı ilaçlar hiperglisemiye yol açma eğiliminde olduklarından, glisemik kontrolün bozulmasına neden olabilirler. Bu ilaçlar arasında tiazidler ve diğer diüretikler, kortikosteroidler, fenotiazinler, tiroid ürünleri, östrojenler, oral kontraseptifler, fenitoin, nikotinik asit, sempatomimetikler, kalsiyum kanal blokörleri ve izoniazid yer almaktadır. Benzer ilaçlar metformin alan hastalara

verildiğinde, yeterli seviyede glisemik kontrol sağlamak için hastalar yakından izlenmelidir. Sağlıklı gönüllülerde yapılan tek dozlu etkileşim çalışmalarında metformin ve propranolol ile metformin ve ibuprofen birlikte verildiklerinde birbirinden etkilenmemiştir.

Metforminin plazma proteinlerine bağlanması ihmal edilebilir düzeyde olduğundan, salisilatlar, sülfonamidler, kloramfenikol ve probenesid gibi yüksek derecede proteine bağlanan ilaçlarla etkileşme olasılığı düşüktür.

Beta blokörler ve MAO inhibitörleri metforminin etkisini potansiyelize ederler.

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

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

#### **Pediyatrik popülasyon**

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

#### **4.6. Gebelik ve laktasyonda kullanım**

180 mg Nateglinid film tablet

#### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: C'dir.

#### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Klinik veri mevcut değildir.

#### **Gebelik dönemi**

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. 180 mg Nateglinid film tablet hayvanlardaki üreme çalışmaları her zaman insanlardaki cevabın bir göstergesi olmadığından gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

#### **Laktasyon dönemi**

Sıçanlarda yapılan çalışmalarda preoral doz kullanımı ile nateglinidin süte geçtiği belirtilmiştir. İnsanlarda nateglinidin anne sütüne geçip geçmediği bilinmediğinden, anne sütüyle beslenen bebeklerde hipoglisemi gelişmesi mümkündür. Bu nedenle de, bebeğini emziren anneler, nateglinid kullanmamalıdır.

## **Üreme yeteneği/Fertilite**

Hayvan alışmaları nateglinidin üreme yeteneği üzerine olumsuz etkisinin olmadığını göstermiştir. İnsanlar üzerinde üreyebilirlik üzerine veri mevcut değildir.

500 mg Metformin efervesan tablet

## **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: B'dir.

## **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda ve doğum kontrolü (kontrasepsiyon) uygulayanlarda ilacın kullanımı yönünden bir öneri bulunmamaktadır.

## **Gebelik dönemi**

Bu güne kadar geçerli epidemiyolojik veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir. Hasta gebe kalmayı planlamışsa veya hamile ise diyabetin tedavisinde metformin kullanılmamalıdır. Buna karşılık bozulmuş kan glukoz düzeylerine eşlik eden fetal malformasyon riskini düşünmek amacıyla, kan glukoz düzeylerini mümkün olduğunca normale yakın tutmak için insülin kullanılmalıdır.

## **Laktasyon dönemi**

Metforminin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, metforminin sütle atıldığını göstermektedir. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da metformin tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve metformin tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

## **Üreme yeteneği/Fertilite**

Üreme yeteneği üzerindeki etkileri ile ilgili bilgi bulunmamaktadır.

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

### **Nateglinid**

Nateglinid hipoglisemiye neden olabilir, hastalar araç veya makine kullanırken oluşabilecek hipoglisemi riskine karşı önlem almaları konusunda uyarılmalıdır. Hasta hipoglisemi semptomlarını bilmiyorsa veya hipoglisemi sık aralıklarla gelişiyorsa, hasta araç ve makine

kullanmada oluşabilecek risklere karşı özellikle uyarılmalıdır. Araç kullanma uygunluğu bu koşullar altında değerlendirilmelidir.

#### Metformin

Metformin tek başına kullanıldığında hipoglisemiye neden olmadığından araç ve makine kullanımı üzerine etkisi yoktur. Ancak, metformin diğer antidiyabetik ajanlarla (sülfonilüreler, insülin, repaglinid) birlikte kullanıldığında hastalar hipoglisemi oluşma riskine karşı uyarılmalıdır.

### 4.8. İstenmeyen etkiler

#### Nateglinid

#### Hipoglisemi

Diğer oral antidiyabetik ilaçlarda olduğu gibi nateglinid verilmesinden sonra hipoglisemiye akla getiren semptomlar gözlenmiştir. Terleme, titreme, göz kararması, iştah artması, palpasyon, bulantı; yorgunluk ve dermansızlık şeklinde gelişebilen bu semptomlar genellikle hafiftir ve gerektiğinde karbonhidrat alınarak giderilebilir. Tamamlanan klinik çalışmalarda hipoglisemi semptomları nateglinid monoterapisinde % 10.4, nateglinid+metformin kombinasyonu ile %14.5, metforminin ile % 6.9, glibenklamidin ile % 19.8 ve plasebo ile % 4.1 oranında görüldüğü rapor edilmiştir.

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 verilerde hareketle tahmin edilemiyor).

#### Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Deri döküntüsü, kaşıntı ve ürtiker gibi aşırı duyarlılık reaksiyonları

#### Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Hipoglisemiye düşündürülen semptomlar

#### Hepato- bilier hastalıklar

Seyrek: Karaciğer enzimlerinde artış

#### Diğer istenmeyen etkiler

Klinik çalışmalarda gözlenen diğer istenmeyen etkiler sıklık bakımından nateglinid ve plasebo ile tedavi edilen hastalar arasında benzer bulunmuştur. Bu istenmeyen etkiler karın ağrısı,

hazımsızlık, ishal gibi gastrointestinal şikayetler, baş ağrısı, baş dönmesi ve solunum yolu enfeksiyonları, kilo alımı gibi bu hasta popülasyonlarında bulunma olasılığı olan diğer sağlık sorunlarıdır.

Metformin

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 verilerde hareketle tahmin edilemiyor).

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Ağız kuruluğu

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Çok yaygın: Kusma, mide bulantısı, diyare, karın ağrısı ve iştahsızlık

Gastrointestinal belirtiler arasında bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı ve iştah kaybı yer alır. Bu belirtiler sıklıkla daha yüksek dozlarda ve tedavinin başlangıcında meydana gelmekte ve çoğu vakada kendiliğinden iyileşmektedir.

### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Çok seyrek: Ürtiker, eritem, pruritus

### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Çok seyrek: Laktik asidoz, Vitamin B<sub>12</sub> eksikliği

Metformin ile yapılan uzun süreli tedavi, B<sub>12</sub> vitamini emiliminde azalmayla ilişkilendirilmiştir; bu durum çok seyrek olarak klinik açıdan B<sub>12</sub> vitamini eksikliğiyle sonuçlanabilir (örneğin, megaloblastik anemi)

### **Hepato-biliyer hastalıkları**

Çok seyrek: Karaciğer fonksiyon bozuklukları, hepatit

## **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

Nateglinid

Yapılan bir klinik çalışmada, nateglinidin 7 gün boyunca günde 720 mg'a kadar artan dozlarda uygulanmış ve iyi tolere edilmiştir. Klinik çalışmalarda, nateglinidin doz aşımıyla ilgili hiçbir deneyim yoktur. Ancak olası bir aşırı doz, glukoz düzeyini düşürücü etkinin abartılmasıyla ve bununla birlikte hipoglisemi semptomlarının gelişmesiyle sonuçlanabilir. Bilinç kaybının veya

nörolojik bulguların eşlik etmediği hipoglisemi semptomları, oral glukoz kullanılarak ve pozolojide ve/veya yemek saatlerinde gerekli değişiklikler yapılarak tedavi edilmelidir. Koma,

kriz veya diğer nörolojik semptomlarla birlikte gelişen ciddi hipoglisemi reaksiyonları, intravenöz glukoz verilerek tedavi edilmelidir. Nateglinid, plazma proteinlerine yüksek oranda bağlı bulunduğundan diyaliz, ilacın kandan uzaklaştırılması amacıyla kullanılabilir, etkili bir yöntem değildir.

**Metformin**

İleri derecedeki metformin doz aşımı tıbbi aciliyeti olan ve hastanede tedavi edilmeyi gerektiren laktik asidoza yol açabilir. Doz aşımı olduğunda, hastanın klinik durumuna göre belirlenecek uygun destekleyici tedaviye başlanmalıdır. Laktat ve metformini uzaklaştırmanın en etkili yöntemi hemodiyalizdir.

85 grama kadar çıkan miktarlarda alınan metformin ile hipoglisemi görülmezken, aynı koşullarda laktik asidoz meydana gelmiştir. Metformin, iyi hemodinamik koşullar altında 170 ml/dakika'ya kadar çıkan bir klerensle diyaliz yoluyla uzaklaştırılabilir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapotik grup: Kan Şekerini Düşüren İlaçlar, İnsülinler Hariç

ATC kodu: A10BX03 ve A10BA02

**Nateglinid**

Nateglinid, kimyasal ve farmakolojik bakımdan diğer antidiyabetiklerden farklı olan bir aminoasit (fenilalanin) türevidir. Erken faz insülin salgılanmasını sağlayarak, yemekten sonraki kan şekeri ve HbA<sub>1c</sub> yükselmesini azaltır.

Erken faz insülin salgılanması, normal glisemi kontrolünün devam ettirilmesi açısından temel bir mekanizmadır. Nateglinid, yemekten önce alındığında, tip 2 diyabet hastalarında ortadan kalkmış olan, erken veya ilk faz insülin salgılanmasını yeniden sağlar. Bu etki, pankreastaki beta-hücrelerinde bulunan K<sup>+</sup>ATP kanalıyla hızla gerçekleşen, geçici bir etkileşim sayesinde meydana gelir. Elektrofizyoloji çalışmaları nateglinidin pankreas beta hücrelerindeki K<sup>+</sup>ATP kanallarındaki selektivitesinin, kardiyovasküler hücrelerdeki K<sup>+</sup>ATP kanallarındaki selektivitesinin 300 katından daha fazla olduğunu göstermiştir.

Nateglinid, diğ er oral antidiyabetiklerin aksine yemeğ i izleyen ilk 15 dakika içerisinde önemli bir insülin salgısı meydana gelmesini sağ lamaktadır. Bu geliş me, yemek sonrasındaki kan glukoz düzeyi yükselmelerini engeller. İnsülin düzeyleri, 3-4 saat içerisinde başlangıç değerine dönerek, gecikmiş hipoglisemiye eşlik ettiğ i gösterilmiş olan yemek sonrası hiperinsülinemiye azaltır. Nateglinid, vücuttan hızla atılır.

Pankreastaki beta-hücrelerinde nateglinid etkisiyle gerçekleşen insülin salgılanması, kandaki glukoz düzeylerine göre ayarlanır ve glukoz düzeyleri düştükçe, salgılanan insülin miktarı da azalır. Aksine yemeklerle birlikte glukoz infüzyonu uygulanması, insülin salgısının açıkça artmasıyla sonuçlanır. Nateglinid plazma glukoz düzeyleri düşük olduğ unda insülin salgılanmasını daha az uyarması, rneğ in bir đ un atlandığ ı zamanlarda görülebilecek hipoglisemiye karş ı ilave bir korunma sağ lar.

Klinik alış malarda nateglinidin tek başına kullanılması, HbA<sub>1c</sub> ve yemek sonrası kan ř ekeri düzeyi ölçümleriyle de gsterildiğ i gibi, gliseminin daha iyi kontrol altına alınmasıyla sonuçlanmış tır. Öncelikle açlık kan ř ekeri üzerinde etkili bir ilaç olan metforminle birlikte kullanıldığ ında HbA<sub>1c</sub> zerindeki etkinin, etki mekanizmalarının birbirini tamamlayıcı nitelikte olması nedeniyle, her iki ilacın tek başına kullanılmasına kıyasla daha fazla olduğ u (sinerjik etki) gözlemlenmiş tir.

Nateglinidin, insülin duyarlılığ ını artıran bir ilaç olan troglitazon ile birlikte kullanılması, her 2 ilacın tek başlarına kullanılmasına kıyasla HbA<sub>1c</sub> düzeylerinin istatistik anlam taşıyacak ř ekilde daha fazla düzelmesiyle sonuçlanmış tır.

En az 3 ay boyunca yüksek doz sülfonilürelerle stabilize olmuş durumdaki hastaların doğ rudan doğ ruya nateglinid monoterapisine başlayarak bu ilacı 24 hafta süreyle kullandığ ı bir alış mada, FPG ve HbA<sub>1c</sub> düzeylerinin artmasından da anlaş ıldığ ı gibi, glisemi kontrolünde azalma meydana gelmiş tir.

### 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  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 sentaza 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 lipid 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.

### **Klinik etkinlik**

Prospektif, randomize 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/1.000 hasta-yılı),  $p=0.0023$ ; ve kombine sulfonilüre ve insülin monoterapi gruplarına karşı (40.1 olay/1,000 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/1.000 hasta-yılı,  $p=0.017$
  - Genel mortaliteye yönelik mutlak riskte anlamlı azalma gözlenmiştir: Sadece diyete karşı [(20.6 olay/1.000 hasta-yılı) ( $p=0.011$ )] ve kombine sulfonilüre ve insülin monoterapi gruplarına karşı [18.9 olay/1.000 hasta-yılı ( $p=0.021$ )] metformin 13.5 olay/1.000 hasta-yılı.
- Miyokart enfarktüsüne yönelik mutlak riskte anlamlı azalma gözlenmiştir: metformin 11 olay/1.000 hasta-yılı, sadece diyet 18 olay/1.000 hasta-yılı, ( $p=0.01$ ).



## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

Nateglinid

#### Emilim:

Nateglinid tabletlerinin yemekten önce alınmasından sonra nateglinid, hızla emilerek 1 saatten daha kısa bir süre içerisinde plazmadaki ortalama maksimal düzeylere (Cmaks) ulaşır. Oral solüsyon içerisindeki nateglinid, hızla ve neredeyse tamamen ( $\geq 90$ ) emilir.

#### Biyoyararlanım:

Mutlak oral oranının %72 olduğu hesaplanmıştır. 1 hafta boyunca her yemekten önce 60-240 mg arasında nateglinid kullanan tip 2 diyabet vakalarındaki nateglinid farmakokinetiğinin, hem EAA hem Cmaks değerleri bakımından lineer karakter taşıdığı ve maksimal plazma konsantrasyonlarına ulaşılması için geçen sürenin (tmaks), doza bağlı olarak değişmediği görülmüştür.

#### Dağılım:

Nateglinidin, intravenöz veriler göz önünde tutularak hesaplanan, kararlı plazma düzeylerindeki dağılım hacminin, yaklaşık 10 litre olduğu bulunmuştur. *In vitro* çalışmalar nateglinidin, öncelikle albümin ve daha az olarak alfa-1 asit glikoprotein olmak üzere serum proteinlerine yüksek oranda (%97-99) bağlandığını göstermiştir. Bu bağlanmanın derecesi, 0.1-10µg nateglinid/ml arasında değişen test sınırları içerisinde, ilacın plazma konsantrasyonuna bağlı olarak şekillenmemiştir.

#### Metabolizma:

Nateglinid, vücuttan uzaklaştırılmadan önce, karma fonksiyonlu oksidaz sistemi tarafından geniş kapsamlı olarak metabolize edilir. İnsanlardaki başlıca nateglinid metabolitleri; izopropil yan-zincirinin metil karbonu ya da metil gruplarından birinde hidroksilasyonu sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu ana metabolitlerin aktivitesi, asıl molekülün aktivitesinin sırasıyla 5-6' da biri ve üçte biri kadardır. Minör metabolitler ise bir diol, bir izopropen ve nateglinidin açıl glukuronid(ler)i şeklindedir; bunlardan yalnızca izopropen, aktiviteye sahiptir ve bu aktivite, neredeyse nateglinidin aktivitesi kadar güçlüdür. İnsan karaciğer mikrozomları ve tek başına insan CYP izoenzimleri içeren mikrozomlar üzerinde yapılan *in vitro* çalışmaların sonuçlarına

göre sitokrom P450 2C9 ve daha az olmak üzere CYP 3A4, nateglinid metabolizmasında rol oynayan başlıca karaciğer enzimleridir.

#### Eliminasyon:

Nateglinid ve metabolitleri, vücuttan hızla ve tamamen atılır. <sup>14</sup>C ile işaretlenmiş nateglinidin dozunun yaklaşık %75'i, dozu izleyen 6 saat içerisinde idrara çıkmış durumdadır. Karbon-14 ile işaretlenmiş nateglinid dozunun büyük bölümü (%83'ü) idrarla, bir diğer %10'u dışkıyla vücuttan atılır. Dozun %6-16'sı, hiç değişmeden idrara çıkar.

Gönüllülerin ve tip 2 diyabet hastalarının katıldığı bütün çalışmalarda nateglinidin plazma konsantrasyonları hızla azalmış ve eliminasyon yarı-ömrü ortalama 1.5 saat olmuştur.

Günde 3 defa 240 miligrama kadar çıkan dozlar kullanıldığında, eliminasyon yarı-ömrünün kısa olmasına uygun bir şekilde, nateglinid birikmemektedir.

#### Doğrusal/Doğrusallık olmayan durum:

Nateglinid terapötik doz aralığı (60-240 mg) boyunca doğrusal farmakokinetik gösterir.

#### Besinlerin etkisi:

Yemeklerden sonra verilmesi, nateglinidin emilme derecesini (EAA değerini) etkilemez. Ancak Cmaks değerinde azalma ve doruk plazma konsantrasyon süresinde (tmaks) gecikme ile karakterize olan emilim hızında gecikme meydana gelir. Bu nedenle nateglinidin yemekten önce alınması önerilmektedir. İlaç genellikle, yemekten önceki 1 dakika içerisinde alınır ama yemekten önceki 30 dakika içerisinde de alınabilir.

#### Cinsiyet:

Erkeklerdeki ve kadınlardaki nateglinid farmakokinetiği arasında, klinik önemi olan hiçbir fark yoktur.

#### Metformin

#### Emilim:

Oral metformin uygulamasının ardından, 2.5 saat içinde tmaks 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 doyurulabilirdir ve tamamlanmamıştır. Metformin emilim farmakokinetiğinin doğrusal olmadığı düşünülmektedir. Mutat metformin dozlarında ve dozlam 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 (Cmaks) maksimum dozlarda dahi 4 µg/ml'i geçmemiştir. Gıda alımı metformin emilimini miktarını azaltmakta ve geciktirmektedir. 500 mg'lık bir dozun uygulamasının ardından, %40 daha düşük plazma doruk konsantrasyonu, %25 daha düşük EAA değeri ve doruk plazma 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, doruk plazma düzeylerinden düşüktür ve hemen hemen aynı zamanda görülmektedir. Kırmızı kan hücreleri büyük ihtimalle dağılımın ikinci kompartmanını temsil etmektedir. Ortalama dağılım hacmi (Vd) 63 - 276 litredir.

#### Metabolizma:

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:

Oral uygulamanın ardından, metformin emilimi doyurulabilir ve tamamlanmamıştır. Metformin tabletin, 500 mg - 1550 mg ile 500 mg - 2550 mg'a kadar olan dozları kullanılarak yapılan çalışmalar, doz arttıkça doz orantısallığında azalma göstermektedir. Metformin emilim farmakokinetiğinin doğrusal olmadığı düşünülmektedir.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

Nateglinid

#### Böbrek yetmezliği olan hastalar:

Tip 2 diyabetli ve orta ila şiddetli derecede böbrek yetmezliği olan ve diyaliz uygulanmayan hastalarda (CrCl 15-50 mL/dk) görünür klerens, EAA ve Cmaks değerlerinin eşleştirilmiş sağlıklı deneklerdekine yakın olduğu görülmüştür. Tip 2 diyabetli ve böbrek yetmezliği olan ve diyaliz

uygulanan hastalarda ilaca genel maruziyetin azaldığı gözlenmiştir. Bununla birlikte hemodiyaliz hastalarında plazma proteinlerine bağlanma düzeylerinde de eşleştirilmiş sağlıklı deneklerdekine göre azalmaların ortaya çıktığı gözlenmiştir.

#### Karaciğer yetmezliği olan hastalar:

Hafif derecede karaciğer yetmezliği bulunan diyabetik olmayan hastalarda nateglinide doruk ve toplam maruziyetin eşleştirilmiş sağlıklı deneklerdekine göre % 30 artış gösterdiği gözlenmiştir. Nateglinid kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

#### Yaşlılar:

Yaş nateglinidin farmakokinetik özelliklerini etkileyen bir faktör olmadığından yaşlı hastalarda herhangi bir doz ayarlaması gerekli değildir.

#### Cinsiyet:

Erkeklerdeki ve kadınlardaki nateglinid farmakokinetiği arasında klinik önemi olan hiçbir fark yoktur.

#### İrk:

Beyaz ırk, siyah ırk ve diğer etnik kökenler arasında gerçekleştirilen popülasyon farmakokinetik analizinde elde edilen bulgular ırkın nateglinidin farmakokinetik özellikleri üzerinde küçük bir etkisinin olduğunu düşündürmektedir.

#### Metformin

#### Pediyatrik popülasyon:

Tek doz çalışma: Çocuklarda 500 mg'lık tek dozu takiben farmakokinetik profil, sağlıklı erişkinlerde gözlenenle benzer bulunmuştur.

Çoklu doz çalışma: Tüm veriler sadece tek bir çalışmadan elde edilmiştir. Çocuklarda ve ergenlerde, 7 gün boyunca günde iki kez 500 mg dozlarında tekrarlanan uygulamanın neticesinde, maksimum plazma konsantrasyonu ( $C_{maks}$ ) ve sistemik maruziyet ( $EAA_{0-t}$ ), 14 gün boyunca günde iki kez 500 mg dozunda ilaç alan erişkin diyabetiklerle kıyaslandığında %33-%40 daha düşüktür. Dozlar, kan glukoz düzeyleri kontrollerine göre bireysel olarak ayarlandığı için, bu sonuçların klinik uygunluğu kısıtlıdır.

#### Böbrek yetmezliği olan hastalar:

Böbrek fonksiyonlarında azalma (ölçülen kreatinin klerensi esas alınarak) olan hastalarda, metforminin plazma ve kan yarı ömrü uzamakta, renal klerensi ise kreatinin klerensindeki düşüşle orantılı olarak azalmaktadır. Böbrek yetmezliği veya böbrek fonksiyon bozukluğu olan

hastalarda (serum kreatinin düzeyi erkeklerde  $> 1,5$  mg/dL ve kadınlarda  $> 1,4$  mg/dL ) kullanılmamalıdır.

#### Karaciğer yetmezliği olan hastalar:

Karaciğer yetmezliği olan hastalar üzerinde gerçekleştirilmiş herhangi bir metformin farmakokinetik çalışması bulunmamaktadır.

#### Yaşlılarda:

Sağlıklı yaşlılar üzerinde metformin ile yapılmış kontrollü farmakokinetik çalışmalarından elde edilen sınırlı veriler, sağlıklı genç deneklerle karşılaştırıldığında toplam plazma klerensinin azaldığını, yarı ömrün uzadığını ve  $C_{max}$ 'ın arttığını göstermektedir. Elde edilen bu verilere dayanarak, yaşlılıkla birlikte metformin farmakokinetiğinde meydana gelen değişikliğin büyük ölçüde renal fonksiyonlardaki değişiklikten kaynaklandığı gözlenmektedir. Kreatinin klerensi ölçümü renal fonksiyonların azalmadığını gösterdiği durumların dışında, metformin tedavisine 80 yaş üstü hastalarda başlatılmamalıdır.

#### Cinsiyet:

Metforminin farmakokinetik parametreleri, normal denekler ve tip 2 hastaları arasında önemli derecede fark göstermemiştir (erkek=19, kadın=16). Benzer şekilde, tip 2 diyabet hastaları üzerinde yapılan kontrollü klinik deneylerde, metformin hidroklorürün antihiperglisemik etkisi erkek ve kadında karşılaştırılabilir çıkmıştır.

#### İrk:

Metforminin ırka göre farmakokinetik parametreleri üzerine yapılmış herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

#### **Nateglinid**

Tekrarlı doz toksisitesi, genotoksite, karsinojenik potansiyel ve doğurganlık üzerine toksisite ve post-natal gelişim üzerine yapılan güvenlik farmakoloji çalışmalarından alınan klinik öncesi veriler insanlar için özel bir risk oluşturmamaktadır. Sıçanlarda yapılan çalışmalarda nateglinidin teratojenik etkisine rastlanmamıştır. Maternal toksik dozda tavşanlarda safra kesesiz fetüsün yüksek insidansı gözlenmiştir.

#### **Metformin**

Klinik öncesi güvenlik verileri bilinen güvenilirlik, farmakoloji, tekrarlanan doz toksisite, genotoksisite, karsinojenik potansiyel ve üreme toksisite çalışmalarına dayanarak herhangi bir tehlike olmadığı ispat edilmiştir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

180 mg Nateglinid film tablet

Laktoz monohidrat DC

Mikrokristalin selüloz (Avicel pH 102)

Polivinilpirolidon

Kroskarmeloz Sodyum (Ac-di-sol)

Magnezyum Stearat

Kırmızı demir oksit (E 172ii)

Titanyum Dioksit (E 171)

FD&C blue # 2 / Indigo Carmine Aluminum Lake (E 132)

500 mg Metformin efervesan tablet

Sitrik Asit Anhidr

Potasyum hidrojen karbonat

Polietylenglikol

Polivinilpirolidon

Sukraloz (E 955)

Limon aroması

### **6.2. Geçimsizlikler**

Bilinen herhangi bir geçimsizliği yoktur.

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay

#### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında ve kuru yerde saklayınız.

Kullandıktan sonra tütün kapağını kapatmayı unutmayınız.

#### **6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği**

NATPLUS 180mg – 500mg Tedavi Paketi; Metformin Hidroklorür 500 mg efervesan tablet (90 efervesan tablet, plastik tüp silikajelli plastik kapak) ve Nateglinid 180 mg Film Tablet (90 film tablet, PVC/Alüminyum blister) ile birlikte 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 materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği“ ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği“ne uygun olarak imha edilmelidir.

#### **7. RUHSAT SAHİBİ**

Celtis İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Tozkoparan Mahallesi General Ali Rıza Gürcan Cad.

Merter İş Merkezi Bağımsız Bölüm No:2/6

Güngören/İSTANBUL

Telefon: 0 212 481 40 98

Faks: 0 212 481 40 98

e-mail: [info@celtisilac.com.tr](mailto:info@celtisilac.com.tr)

#### **8. RUHSAT NUMARASI(LARI)**

232/62

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

İlk ruhsat tarihi: 10.06.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

#### **10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ**