

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

GLUCOVANCE 500 mg/2.5 mg film tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her bir film tablet, etken madde olarak, 390 mg metformine eşdeğer 500 mg metformin hidroklorür ile 2.5 mg glibenklamid içerir.

#### Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler arasında, eser miktarda laktoz içermektedir. İlgili uyarı için 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri bölümüne bakınız.

Yardımcı maddeler için, Bölüm 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet.

Film tabletler portakal renkli, kapsül şeklinde ve bikonvektir; bir yüzünde "2.5" baskısı bulunur.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

Erişkinlerde tip 2 diyabetin tedavisinde,

- Diyet uygulaması, fiziksel egzersiz, metformin veya sülfonilüre tedavisiyle kan şekeri kontrolünün sağlanamadığı durumlarda ikincil tedavi olarak,
- Önceden uygulanan metformin ve sülfonilüre kombinasyon tedavisiyle kan şekeri stabil ve iyi kontrol edilen hastalarda replasman tedavisi olarak kullanılır.

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

##### Erişkinler:

Yalnızca erişkinlerde kullanılmak içindir.

##### Pozoloji, uygulama sıklığı ve süresi:

Bütün hipoglisemik ilaçlarda olduğu gibi, uygulanacak doz miktarı bireysel metabolik cevaba bağlı olarak belirlenmelidir (glisemi, HbA1c).

### Tedavinin başlatılması

Metformin veya sülfonilüre ile monoterapinin yetersiz kaldığı durumlarda:

Genel başlangıç dozu günde 1 tablet GLUCOVANCE 500 mg/2.5 mg'dır. Hipogliseminin önlenmesi için, başlangıç dozu, alınmakta olan sülfonilürenin veya metforminin günlük dozlarını aşmamalıdır.

Metformin ve sülfonilüre kombinasyonu ile tedavide destekleyici olarak:

Başlangıç dozu, metformin ve sülfonilürenin önceki dozlarına bağlı olarak günde 1-2 tablet GLUCOVANCE 500 mg/2.5 mg'dır.

### Doz ayarlaması

Dozun basamaklı şekilde artırılması gastrointestinal toleransın gelişmesine yardımcı olabilir ve hipoglisemi riskini önleyebilir.

Doz ayarlaması kan şekeri sonuçlarına bağlı olarak, her iki hafta ya da daha uzun sürede bir, 1 tablet artırmak suretiyle yapılmalıdır. Hastalar hipoglisemi belirtileri ve semptomları için yakından takip edilmelidir.

### Önerilen maksimum günlük doz

Önerilen maksimum doz günde 4 tablet GLUCOVANCE 500 mg/2.5 mg'dır.

### **Uygulama şekli:**

Tablet alım şekli her hastanın aldığı günlük doza bağlıdır:

- 1 tablet/gün dozu için, günde bir kez, sabah kahvaltısında 1 tablet alınması
- 2 veya 4 tablet/gün dozu için, günde iki kez, sabah ve akşamları 1 veya 2 tablet alınması
- 3 tablet/gün dozu için, günde üç kez, sabah, öğle ve akşamları 1 tablet alınması

Tabletler öğünlerle birlikte alınmalıdır. İlaç alımının gün içinde düzenlenmesi, her hastanın yemek alışkanlıklarına bağlı olarak yapılmalıdır. Ancak hipoglisemik atakları önlemek için, her ilaç alımını yeterince yüksek miktarda karbonhidrat içeren bir öğün takip etmelidir.

### İnsülin tedavisiyle kombinasyon

Bu ilacın insülin tedavisiyle kombinasyon şeklinde kullanımına ilişkin klinik veri bulunmamaktadır.

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

#### **Böbrek yetmezliği:**

Metformin böbrekler yoluyla atıldığından, kreatinin klirensi ve/veya serum kreatinin düzeylerinin, tedaviye başlamadan önce ve daha sonrasında düzenli olarak kontrol edilmesi önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.4).

#### **Karaciğer yetmezliği:**

GLUCOVANCE karaciğer yetmezliğinde kontrendikedir.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

GLUCOVANCE'ın çocuklarda kullanılması önerilmemektedir (bkz. Bölüm 5.1).

### **Geriyatrik popülasyon:**

Yaşlılarda GLUCOVANCE dozu böbrek fonksiyon parametrelerine bağlı olarak düzenlenmelidir (1 tablet GLUCOVANCE 500 mg/2.5 mg ile başlanır); böbrek fonksiyonlarının düzenli aralıklarla kontrol edilmesi gerekir (bkz. Bölüm 4.4).

### **4.3 Kontrendikasyonlar**

Bu ilaç aşağıdaki durumlarda kesinlikle kullanılmamalıdır:

- Metformin hidroklorür, glibenklamid, diğer sülfonilüreler ve sülfonamidler veya yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlık
- Tip 1 diyabet (insüline bağımlı diyabet), ketoasidoz, diyabetik prekoma
- Böbrek yetmezliği ya da böbrek fonksiyon bozukluğu (serum kreatinin düzeyi erkeklerde > 1.5 mg/dL ve kadınlarda > 1.4 mg/dL),
- Böbrek fonksiyonlarını değiştirme potansiyeli olan akut durumlar, örneğin: dehidratasyon, şiddetli enfeksiyon, şok, iyotlu kontrast maddelerin intravasküler uygulanması
- Kardiyak veya respiratuvar yetersizlik, yeni geçirilmiş miyokard enfarktüsü, şok gibi doku hipoksisine yol açabilecek akut veya kronik hastalıklar
- Majör cerrahi (bkz. Bölüm 4.4)
- Karaciğer yetersizliği, akut alkol intoksikasyonu, alkolizm
- Porfiri
- Süt verme
- Mikonazol ile birlikte kullanım.

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

#### **Laktik asidoz**

Laktik asidoz, metformin birikmesine bağlı olarak ortaya çıkan, ender ama ciddi bir metabolik komplikasyondur; derhal tedavi edilmediğinde mortalitesi yüksektir. Metformin almakta olan hastalarda bildirilen laktik asidoz olguları, başlıca belirgin böbrek yetmezliği olan diyabetik hastalarda ortaya çıkmıştır. Laktik asidoz insidansı, kötü kontrol edilen diyabet, ketozis, uzun süreli açlık, alkolizm, karaciğer yetmezliği ve ayrıca hipoksi ile seyreden herhangi bir durum gibi diğer risk faktörlerinin tayini ile azaltılabilir ve azaltılmalıdır.

#### Tanı:

Laktik asidoz, asidotik dispne, karın ağrısı, hipotermi ve bunları takip eden koma ile karakterizedir. Diyagnostik laboratuvar bulguları, kan pH'sında azalma, 5 mmol/l'nin üzerinde plazma laktat düzeyleri ve anyon boşluğu ile laktat/pirüvat oranında yükselmedir. Karın ağrısı ve sindirim bozukluklarıyla birlikte kas krampları, şiddetli asteni gibi spesifik olmayan bulgular ortaya çıktığında laktik asidoz riski düşünülmelidir. Eğer metabolik asidozdan şüpheleniliyorsa, ilacın kullanımına son verilmeli ve hasta derhal hospitalize edilmelidir (bkz. Bölüm 4.9)

#### **Hipoglisemi**

GLUCOVANCE bir sülfonilüre içerdiğinden, hastada hipoglisemik atakların ortaya çıkması riskine neden olur. Tedavi başlatıldıktan sonra dozun artırılarak titre edilmesi, hipogliseminin ortaya çıkmasını önleyebilir. Bu tedavi yalnızca, hasta, kahvaltıda dahil düzenli bir yemek öğünü programını takip ediyorsa reçete edilmelidir. Hipoglisemi riski geç yenilen yemek, yetersiz veya

dengelessiz karbonhidrat alımıyla arttığından, tedavi sırasında karbonhidrat alımının dđzenli olması çok önemlidir. Hipoglisemi; özellikle enerji kısıtlı diyet, yoğun ve uzun sđreli egzersiz sonrası, alkol alımı veya hipoglisemik ilaç kombinasyonlarının uygulandığı durumlarda ortaya çıkar.

#### Tanı:

Hipoglisemi semptomları: bař ağrısı, açlık, bulantı, kusma, aşırı yorgunluk, uyku bozukluğu, huzursuzluk, agresyon, konsantrasyon bozukluğu, reaksiyonlarda azalma, depresyon, konfúzyon, konuşma bozukluğu, görme bozuklukları, titreme, paralizi ve parestezi, bař dönmesi, deliryum, konvúlsiyonlar, somnolans, bilinç kaybı, yúzeyel solunum ve bradikardidir. Hipogliseminin yol açtığı karşıt-dúzenlemeye bağlı olarak, terleme, korku, taşıkardi, hipertansiyon, palpitasyonlar, anjina ve aritmiler ortaya çıkabilir. Daha sonra gelişen bu semptomlar, hipoglisemi yavaş geliştiğinde, otonomik nöropati durumunda ya da hasta beta blokör ajanlar, klonidin, rezerpin, guanetidin ya da sempatomimetikler alıyorsa ortaya çıkmayabilir.

#### Hipogliseminin tedavisi:

Bilinç kaybı veya nörolojik belirtileri olmayan orta derecedeki hipoglisemik semptomlar, hızla şeker verilerek dđzeltilmelidir. Bu durumda doz ayarlaması ve/veya hastanın yeme alışkanlıklarının dđzenlenmesi gereklidir. Koma, nöbetler ya da başka nörolojik bulgularla birlikte giden şiddetli hipoglisemik reaksiyonlar da mümkündür. Bu reaksiyonlar, eğer hipoglisemi tanısı konmuş ya da hipoglisemiden şüphelenilmiş ise, hastaneye gtrlnceye kadar acilen intravenöz glukoz ile tedavi yapılmasını gerektirebilir.

Hipoglisemik atak riskini azaltmak için hastaların ve dozun dikkatle seçilmesi ve hastaya gereken talimatların verilmesi önemlidir. Eğer hastada tekrarlayan hipoglisemi atakları ortaya çıkıyorsa, gerek şiddetli olsun gerekse hastanın durumu fark etmediği derecede olsun, GLUCOVANCE dışında antidiyabetik tedavi seçenekleri gündeme getirilmelidir.

#### Hipoglisemiye arttıran faktörler:

- Birlikte alkol alınması, özellikle a iken
- Hastanın tedaviyi reddetmesi veya daha çok yaşlı hastalarda olmak úzere, hastada kooperasyon güçlüğü
- Malnutrisyon, dđzensiz yemek ğunleri, öğün atlama, açlık veya diyet değişiklikleri
- Fiziksel egzersiz ve karbonhidrat alımı arasında dengelessizlik
- Böbrek yetmezliği
- şiddetli karaciğer yetmezliği
- Aşırı doz GLUCOVANCE
- Belirli endokrin bozukluklar: Tiroid yetersizliği, hipofiz ve adrenal bez yetersizliği
- Belirli bağı ilaçların eşzamanlı olarak kullanılması (bkz. Bölüm 4.5).

#### Böbrek ve karaciğer yetmezliği:

GLUCOVANCE'ın farmakokinetiği ve/veya farmakodinamiği hepatik veya şiddetli renal yetmezliği olan hastalarda değişebilir. Böyle hastalarda hipoglisemi oluştuğunda, uzun sđreli olabilir; bu nedenle hastaya uygun tedavi başlanmalıdır.

#### Hastaların bilgilendirilmesi:

Hastalara ve ailelerine, hipoglisemi riski, semptomları, tedavisi ve hipoglisemiye yol açan durumlar açıklanmalıdır. Benzer şekilde, kas krampları ve eşlik eden sindirim bozuklukları, karın ağrısı, şiddetli asteni, asidoza bağlanan dispne, hipotermi ve koma gibi spesifik olmayan bulguların ortaya çıkması durumunda, laktik asidoz riski düşünülmelidir.

Hastalar özellikle dengeli bir diyet takip etmenin, düzenli fizik egzersiz yapmanın ve kan şekerinin düzenli olarak takibinin önemi konusunda bilgilendirilmelidir.

### **Kan şekerinde dengesizlik**

Cerrahi girişim halinde veya diyabetin dekompansemanına neden olan diğer hallerde, bu tedavi yerine geçici olarak insülin tedavisi uygulanmalıdır.

Hiperglisemi semptomları, idrar artışı, yoğun bir susuzluk ve kuru cilttir.

### **Böbrek fonksiyonları**

Metformin böbrekler yoluyla atıldığından, kreatinin klirensi ve/veya serum kreatinin düzeylerinin, tedaviye başlamadan önce ve daha sonrasında düzenli olarak kontrol edilmesi önerilmektedir:

- Böbrek fonksiyonları normal olan hastalarda en az yılda bir kez,
- Serum kreatinin düzeyleri normalin üst sınırında olan hastalarda ve yaşlı hastalarda yılda en az iki ile dört kez.

Yaşlı kişilerde böbrek fonksiyonlarının azalması sık görülür ve asemptomatiktir. Antihipertansif tedavi ya da diüretik tedavisinin başlatılması ve bir non-steroid antiinflamatuar ilaç (NSAEİ) ile tedaviye başlanması gibi böbrek fonksiyonlarının zarar görebileceği durumlarda özellikle dikkatli olunmalıdır.

### **İyotlu kontrast madde uygulaması**

Radyolojik incelemelerde, IV iyotlu kontrast madde uygulaması renal yetmezliğe neden olabilir. Böbrek fonksiyonlarına bağlı olarak, GLUCOVANCE, testten 48 saat öncesinde veya test zamanında kesilmeli ve testten 48 saat sonra ancak renal fonksiyonlar yeniden gözden geçirilip normal bulunduğu, tedaviye tekrar başlanmalıdır.

### **Cerrahi girişim**

GLUCOVANCE metformin içerdiğinden, genel, spinal ya da epidural anestezi ile yapılan elektif cerrahi girişimden 48 saat önce kesilmeli ve cerrahi girişimi izleyen 48 saatten daha önce veya ağızdan beslenmeye geri dönülmeden önce başlatılmamalıdır. Tedavi başlatılmadan önce aynı zamanda, böbrek fonksiyonları yeniden gözden geçirilmiş ve normal bulunmuş olmalıdır.

### **Diğer önlemler**

Hastalar gün boyunca düzenli karbonhidrat dağılımı içeren diyetlerine devam etmelidir. Kilo hastalar enerjiden kısıtlanmış diyetlerini sürdürmelidir.

GLUCOVANCE kullanımı esnasında, düzenli fiziksel egzersiz gereklidir.

Diyabet takibine yönelik laboratuvar testleri (glisemi, HbA1c) düzenli olarak yapılmalıdır.

Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği olan hastaların sülfonilürelerle tedavi edilmesi hemolitik anemiye neden olabilir. Glibenklamid, sülfonilüre sınıfı ilaçlardan olduğu için, G6PD-eksikliği olan hastalarda GLUCOVANCE kullanılırken dikkatli olunmalıdır ve sülfonilüre grubundan olmayan bir alternatif düşünülmelidir.

Bu tıbbi ürün laktoz içerdiğinden, nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

#### 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

##### **Kontrendike kombinasyonlar:**

###### Glibenklamid ile:

*Mikonazol (sistemik, oromukozal jel):* Hipoglisemik etkilerde artış; muhtemelen hipoglisemik belirtilerin ve hatta komanın ortaya çıkışı.

###### Metformin ile:

*İyotlu kontrast maddeler:* Renal fonksiyona göre, Glucovance testten önce veya test sırasında kesilmelidir.

##### **Önerilmeyen kombinasyonlar:**

###### Sülfonilüre ile:

*Alkol:* Özellikle klorpropamid, glibenklamid, glipizid ve tolbutamid ile antabus etkisi (alkole karşı intolerans). Hipoglisemik koma oluşumunu hızlandırabilecek hipoglisemik reaksiyon riskinin artması (kompansasyon reaksiyonlarının inhibisyonu).

Alkol ve alkol içeren ilaçlardan kaçınılması gereklidir.

*Fenilbutazon (sistemik):* Sülfonilürelerin hipoglisemik etkisi artar (sülfonilüreler bağlandıkları proteinlerden ayrılırlar ve/veya eliminasyonları azalır). Tercihen daha az etkileşim gösteren başka bir antienflamatuar ajan kullanılması önerilebilir veya hasta uyarılarak kan şekerini takip etmesi sağlanır; gerekirse antienflamatuar ilaçlarla tedavi sırasında ve tedavi kesildikten sonra doz ayarlaması yapılabilir.

###### Glibenklamid ile:

*Bosentan:* Bosentan glibenklamid ile birlikte verildiğinde hepatoksisite riskinde artış görülür ve bu nedenle birlikte kullanımlarından kaçınılmalıdır. Glibenklamidin hipoglisemik etkisinde azalma riski vardır.

###### Bütün antidiyabetik ilaçlar ile:

*Danazol:* Kombinasyondan kaçınılamıyorsa, hasta uyarılmalı ve kan şekerini takip etmesi sağlanmalıdır. Muhtemelen danazol tedavisi sırasında ve tedavi kesildikten sonra antidiyabetik tedavinin dozajı ayarlanacaktır.

###### Metformin ile:

*Alkol:* Özellikle açlık, malnutrisyon ve hepatoselüler yetmezlik durumlarında, akut alkol intoksikasyonu sırasında laktik asidoz riskinde artış.

Alkollü içecekler alınması ve alkol içeren ilaçların kullanılmasından kaçınılmalıdır.

##### **Kullanımı için önlem gerektiren kombinasyonlar:**

###### Bütün antidiyabetik ajanlarla ilgili,

*Klorpromazin:* Yüksek dozlarda (günde 100 mg klorpromazin) kan şekerinde yükselme görülmektedir (insülin salınımında azalma).

Kullanımda dikkat edilecek noktalar: Hasta uyarılmalı ve kan şekerini takip etmesi sağlanmalıdır. Nöroleptiklerle tedavi sırasında ve tedavi kesildikten sonra antidiyabetik ilaç dozunun ayarlanması gerekebilir.

*Kortikosteroidler (glukokortikoidler) ve tetrakosaktidler (sistemik ve lokal):* Kan şekerinin yükselmesi; buna bazen ketoz eşlik edebilir (kortikosteroidlerle karbonhidrat toleransı azalır). Kullanımda dikkat edilecek noktalar: Hasta uyarılmalı ve kan şekerini takip etmesi sağlanmalıdır. Kortikosteroidler ile tedavi sırasında ve tedavi kesildikten sonra antidiyabetik ilaç dozunun ayarlanması gerekebilir.

*Beta 2-agonistler:* Beta 2 agonist kullanımına bağlı olarak kan şekerinde yükselme. Kullanımda dikkat edilecek noktalar: Hasta uyarılmalı ve kan şekerini takip etmesi sağlanmalıdır. İnsülin tedavisine geçme olasılığı söz konusudur.

*Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (örn. kaptopril, enalapril):* ACE inhibitörleri kan glukoz düzeylerini düşürebilir. Gerekli olursa, ACE inhibitörleriyle tedavi sırasında ve tedavi kesildikten sonra GLUCOVANCE dozu ayarlanmalıdır.

Metformin ile:

*Diüretikler:* Metformine bağlı laktik asidoz herhangi bir fonksiyonel renal yetersizlik, diüretikler, özellikle kıvrım diüretikleri ile tetiklenebilir.

Glibenklamid ile:

*Beta blokörler, klonidin, rezerpin, guanetidin ve sempatomimetikler:* Bütün beta-blokörler, klonidin, rezerpin, guanetidin ve sempatomimetikler palpasyon ve taşikardi gibi bazı hipoglisemi semptomlarını maskelerler. Kardiyoselektif olmayan beta-blokörlerin çoğu, hipoglisemi şiddetini ve görülme sıklığını artırır. Hasta uyarılmalı ve özellikle tedavinin başlangıcında, kan şekerinin hasta tarafından takibi sağlanmalıdır.

*Flukonazol:* Sülfonilürenin yarılanma ömrü artar ve hipoglisemik manifestasyonların başlaması olasılığı vardır. Hasta uyarılmalı ve kan şekerinin hasta tarafından takibi sağlanmalıdır. Flukonazol ile tedavi sırasında ve sonrasında, antidiyabetik ilaç dozunun ayarlanması gerekli olabilir.

**Diğer etkileşimler:**

**Kombinasyon dikkate alınmalıdır:**

Glibenklamid ile:

*Desmopressin:* Antidiüretik aktivitede azalma.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

Özel bir veri bulunmamaktadır.

**Pediyatrik popülasyon:**

Özel bir veri bulunmamaktadır.

#### 4.6 Gebelik ve laktasyon

**Genel tavsiye:** Gebelik kategorisi C'dir.

**Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):** Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar, tedavi süresince tıbben etkili olduğu kabul edilen doğum kontrol yöntemleri kullanılmalıdır.

**Gebelik dönemi:**

GLUCOVANCE'ın gebelikte kullanımıyla ilgili klinik öncesi ya da klinik veri bulunmamaktadır.

**Diyabet ile ilişkili risk:**

Diyabet (gestasyonel ya da sürekli) kontrol altında olmadığında, konjenital anormallikler ve perinatal mortalitede artışa yol açar. Konjenital anormallik riskini azaltmak için, konsepsiyon döneminde diyabet mümkün olduğunca kontrol altında tutulmalıdır.

**Metformin ile ilişkili risk:**

Hayvan çalışmalarında teratojenik aktivite verisi bulunmamıştır. Hayvanlarda teratojenik etki bulunmadığı için, insanlarda fetal malformasyon beklenmez. Çünkü günümüze kadar, insanlarda malformasyona neden olan maddelerin, yürütülen hayvan çalışmalarında her iki tür üzerinde de teratojenik oldukları kanıtlanmıştır.

Birkaç küçük seri üzerinde yapılan klinik çalışmalarda, doğrudan metformine bağlı fetal malformasyon bulgusu görülmemiştir.

**Glibenklamid ile ilişkili risk:**

Hayvan çalışmalarında teratojenik aktivite verisi bulunmamıştır. Hayvanlarda teratojenik etki bulunmadığı için, insanlarda fetal malformasyon beklenmez. Çünkü günümüze kadar, insanlarda malformasyona neden olan maddelerin, yürütülen hayvan çalışmalarında her iki tür üzerinde de teratojenik oldukları kanıtlanmıştır.

Klinik uygulamada halen, gebelikte verilen glibenklamide bağlı potansiyel bir malformasyon ya da fetotoksiste değerlendirmesi için temel alınabilecek veri bulunmamaktadır.

**Tedavi ve izleme:**

Bu kategorideki hastalarda kan şekerinin yeterli bir şekilde kontrol altında tutulması, gebeliğin normal bir şekilde ilerlemesine olanak verir. Gebelik sırasında diyabetin tedavisi için GLUCOVANCE kullanılmamalıdır.

Kan glukozunda yeterli bir kontrolün sağlanması için insülin kullanılması zorunludur. Gebelik planlanır planlanmaz, ya da bu ilaç ile tedavi sürerken gebelik gerçekleştiğinde, hastada oral antidiyabetik tedaviden insüline geçiş yapılması önerilmektedir. Neonatal kan şekeri izlemesi de önerilmektedir.

**Laktasyon dönemi:**

Metformin, laktasyondaki sıçanlarda süte geçmektedir. İnsanlarda metformin ve glibenklamidin süte geçişiyle ilgili veri bulunmadığı için, ve neonatal hipoglisemi riski nedeniyle, bu tıbbi ürün emzirme döneminde kontrendikedir.

**Üreme yeteneği/Fertilite:**

Metformin ve glibenklamid ile yapılan hayvan çalışmaları, gebelik, embriyonal-föetal gelişme, doğum ya da post-natal gelişmeye yönelik, doğrudan ya da dolaylı zararlı etkilere işaret etmemektedir.



#### 4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Hastalar hipoglisemi semptomları konusunda uyarılmalı ve araç veya makine kullanırken dikkatli olmaları tavsiye edilmelidir.

#### 4.8 İstenmeyen etkiler

GLUCOVANCE tedavisiyle aşağıdaki istenmeyen etkiler ortaya çıkabilir. Sıklık dereceleri şu şekilde tanımlanmıştır: Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ilâ  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1,000$  ilâ  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10,000$  ilâ  $< 1/1,000$ ); çok seyrek ( $< 1/10,000$ ); bilinmiyor (eldeki veriler ile hareket edilemiyor).

Her sıklık grubu içerisinde, istenmeyen etkiler azalan ciddiye derecesine göre verilmektedir.

##### Araştırmalar

Yaygın olmayan: Serum üre ve kreatinin konsantrasyonlarında, normal ortalamalardan orta dereceye kadar yükselme,  
Çok seyrek: Hiponatremi.

##### Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Bunlar tedavi kesildiğinde geri dönüşümlü niteliktedir.

Seyrek: Lökopeni, trombositopeni,  
Çok seyrek: Agranülositoz, hemolitik anemi, kemik iliği aplazisi ve pansitopeni.

##### Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Tat bozuklukları.

##### Göz hastalıkları

Tedavinin başlangıcında, glisemi düzeylerindeki azalmaya bağlı olarak, geçici görme bozuklukları ortaya çıkabilir.

##### Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Bulantı, kusma, diyare, karın ağrısı ve iştah kaybı gibi gastrointestinal bozukluklar. Bu istenmeyen etkiler tedavinin başlatılması esnasında daha sık ortaya çıkar ve çoğu olguda kendiliğinden kaybolurlar. Bunların önlenmesi için, GLUCOVANCE'ın günlük 2 ya da 3 doz şeklinde alınması önerilmektedir. Dozun yavaş bir şekilde artırılması da gastrointestinal tolerabilitede gelişme sağlayabilir.

##### Deri ve derialtı dokusu hastalıkları

Seyrek: Kaşıntı, ürtiker, makülopapüler döküntü gibi deri reaksiyonları,  
Çok seyrek: Kütanöz ya da viseral alerjik anjitis, eritema multiforme, ekfoliyatif dermatit, fotosensitizasyon, şoka doğru ilerleyen ürtiker.  
Sülfonamidler ve türevlerine karşı bir çapraz reaktivite oluşabilir.

## **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Hipoglisemi (bkz. Bölüm 4.4)

Yaygın olmayan: Hepatik porfiri ve porfiri cutanea krizleri,

Çok seyrek: Laktik asidoz (bkz. Bölüm 4.4).

Uzun dönemli metformin kullanımı sırasında vitamin B<sub>12</sub> absorpsiyonunda azalma ve bunun sonucunda serum düzeylerinde azalma. Hasta eğer megaloblastik anemi tablosuyla gelirse, bu türlü bir etiyojji dikkate alınmalıdır.

Alkol alımıyla birlikte disülfirm benzeri reaksiyon.

## **Hepatobiliyer hastalıklar**

Çok seyrek: Karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik ya da tedavinin sonlandırılmasını gerektiren hepatit.

## **4.9 Doz aşımı ve tedavisi**

Doz aşımı, sülfonilüre varlığına bağlı olarak hipoglisemiye neden olabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Yüksek ölçüde doz aşımı veya birlikte bulunan risk faktörleri, metformin varlığına bağlı olarak laktik asidoza neden olabilir (bkz. Bölüm 4.4). Laktik asidoz tıbbi bir acil durumdur ve hastanede tedavi edilmelidir. En etkin tedavi yöntemi, laktatın ve metforminin hemodiyaliz ile uzaklaştırılmasıdır.

Karaciğer hastalığı olanlarda, glibenklamidin plazma klerensi uzayabilir. Glibenklamid proteinlere yoğun bir şekilde bağlandığından, diyaliz ile elimine edilemez.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1 Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Biguanid ve sülfonilüre kombinasyonları

ATC kodu: A10BD02

### **Metformin**

Metformin, hem bazal hem de post prandial plazma glukozunu düşüren, antihiperglisemik etkili bir biguaniddir. İnsülin salgılanmasını uyarmadığından hipoglisemi oluşturmaz.

Metformin 3 mekanizma yoluyla aktivite gösterebilir:

- (1) Glukoneojenez ve glikojenolizi inhibe ederek, hepatik glukoz üretimini azaltmak,
- (2) Kaslarda insülin duyarlılığını artırarak periferik glukoz alımını ve kullanımını arttırmak,
- (3) İntestinal glukoz emilimini geciktirmek.

Metformin glikojen sentetaz üzerinde etki göstererek, intraselüler glikojen sentezini uyarır. Metformin her tipten membran glukoz taşıyıcısının (GLUT) taşıma kapasitesini artırır.

İnsanlarda metforminin, kan şekeri üzerindeki etkilerinden bağımsız olarak, lipid metabolizması üzerinde de olumlu etkileri vardır. Bu orta dönemli ya da uzun dönemli, kontrollü klinik çalışmalarda, terapötik dozlarda gösterilmiştir. Metformin total kolesterol, LDL-kolesterol ve trigliserid düzeylerini düşürür. Metformin ve glibenklamid kombinasyon tedavisiyle şimdiye

kadar yürütülen klinik araştırmalarda, lipid metabolizması üzerindeki bu olumlu etkiler gösterilmemiştir.

### **Glibenklamid**

Glibenklamid orta derecede yarılanma ömrüne sahip ikinci kuşak bir sülfonilüredir. Pankreastan insülin salınımını uyararak, kan şekerinde akut düşmeye neden olur; bu etkisi, Langerhans adacıklarında fonksiyonel beta hücrelerinin bulunmasına bağımlıdır.

Glibenklamid ile, yemek yenilmesine yanıt olarak insülin salgısının uyarılması büyük önem taşıyan bir özelliktir.

Diyabetiklerde glibenklamid uygulaması, post-prandiyal insülin uyarıcı yanıtın artmasını sağlar. İnsülin ve C-peptid salgısındaki post-prandiyal yanıt artışı, tedaviden en az 6 ay sonrasına kadar kalıcıdır.

### **Metformin ve glibenklamid kombinasyonu**

Metformin ve glibenklamid ayrı etki mekanizmalarına ve ayrı etki bölgelerine sahiptir, ama birbirlerinin etkilerini tamamlayıcı bileşiklerdir. Glibenklamid pankreası insülin salgılaması için uyarırken, metformin periferik (iskelet kasları) ve hepatik insülin duyarlılığı üzerine etki ederek, insüline karşı hücre direncini azaltır.

Diyet ve egzersiz ile kombine halde metformin ya da glibenklamid monoterapileriyle yeterince kontrol edilemeyen tip 2 diyabet tedavisi için yürütülen, referans ürünler ile karşılaştırılmalı, kontrollü, çift-kör klinik araştırmaların sonuçları, kombinasyonun glukoz regülasyonu üzerinde aditif bir etkisinin bulunduğunu göstermektedir.

### **Pediyatrik hastalar**

Diyet ve egzersiz ile birlikte bir oral antidiyabetik almakta olan ya da almayan, ve yeterince kontrol altında olmayan tip 2 diyabetli 9-16 yaşlarında 167 pediyatrik hasta üzerinde 26 hafta süreli, aktif kontrollü ve çift-kör bir klinik çalışma yürütülmüştür. Bu çalışmada, 250 mg metformin hidroklorür ve 1.25 mg glibenklamidden oluşan sabit bir doz kombinasyonu, HbA1c düzeylerinin başlangıç dönemine göre azaltılmasında, tek başına metformin hidroklorür ya da glibenklamidden daha etkili bulunmamıştır. Bu nedenle, GLUCOVANCE pediyatrik hastalarda kullanılmamalıdır.

## **5.2 Farmakokinetik özellikler**

### **Kombinasyon ile ilgili**

Kombinasyon içindeki metformin ve glibenklamidin biyoyararlanımı, bir tablet metformin ve bir tablet glibenklamid aynı anda alındığında görülene benzerdir. Kombinasyondaki metformin ve glibenklamidin biyoyararlanımı gıda alımından etkilenmez, ancak glibenklamidin absorpsiyon hızı yeme ile artar.

### **Metformin ile ilgili**

#### Emilim:

Metformin ile oral uygulamadan sonra  $T_{maks}$ 'a 2.5 saat içinde ulaşılır. Sağıklı kişilerde, 500 mg veya 850 mg metformin tabletin mutlak biyoyararlanımı yaklaşık olarak %50-60'tır. Oral dozdan sonra, feçesle atılan, absorbe edilmemiş bölüm %20-30 oranındadır.

Oral uygulamadan sonra, metformin emilimi doyurulabilir niteliktedir ve tam değildir. Metformin emilim farmakokinetiğinin doğrusal olmadığı varsayılmaktadır.

Olağan metformin dozlarında ve doz uygulama şemalarında, kararlı durum plazma konsantrasyonlarına 24 ila 48 saat içinde ulaşılır ve genellikle 1 mikrogram/mL'den azdır. Kontrollü klinik araştırmalarda, maksimum metformin plazma düzeyleri ( $C_{maks}$ ), maksimum dozlarda bile 4 mikrogram/mL'yi geçmemiştir.

#### Dağılım:

Plazma proteinlerine bağlanma ihmal edilebilir düzeydedir. Metformin eritrositler içine dağılır. Kan piki, plazma pikinden daha aşağıdadır ve yaklaşık aynı zamanda belirir. Eritrositler büyük olasılıkla ikinci bir dağılım kompartmanını temsil etmektedir. Ortalama dağılım hacmi, Vd, 63 ile 276 l arasındadır.

#### Biyotransformasyon:

Metformin idrarla değişmeden atılır. İnsanlarda hiçbir metabolit tanımlanmamıştır.

#### Eliminasyon:

Metforminin renal klerensi  $> 400$  mL/dak'dır; bu değer metforminin glomerüler filtrasyon ve tübüler sekresyon yoluyla elimine edildiğini gösterir. Oral dozu takiben görünür terminal eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 6.5 saattir.

Renal fonksiyon bozulduğunda, renal klerens kreatinindeki azalma oranında azalır ve buna bağlı olarak uzayan eliminasyon yarılanma ömrü metformin düzeylerinin plazmada artmasına neden olur.

#### Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Metformin farmakokinetiğinin doğrusal olmadığı varsayılmaktadır.

### **Glibenklamid ile ilgili**

#### Emilim:

Glibenklamid oral uygulamadan sonra çok hızlı absorbe ( $>95\%$ ) edilir. Pik plazma konsantrasyonlarına yaklaşık 4 saatte ulaşılır.

#### Dağılım:

Glibenklamid plazma albüminine yaygın olarak bağlanır ( $99\%$ ), bu durum belirli ilaç etkileşimlerinden sorumlu olabilir.

#### Biyotransformasyon:

Glibenklamid karaciğerde tamamen iki metabolitine metabolize olur. Hepatoselüler yetersizlik glibenklamid metabolizmasını azaltır ve ekskresyonunu belirgin ölçüde yavaşlatır.

#### Eliminasyon:

Glibenklamid metabolitleri şeklinde, biliyer ( $60\%$ ) ve üriner ( $40\%$ ) yoldan atılır; eliminasyon 45-72 saat içinde tamamlanır. Terminal eliminasyon yarılanma ömrü 4-11 saattir.

Metabolitlerinin biliyer atılımı böbrek yetmezliği durumunda, kreatinin klirensi 30 ml/dak düzeyine gelinceye kadar, hastalığın şiddetine bağlı olarak artar. Böylelikle kreatinin klerensi 30 mL/dak'nın üzerinde kaldığı sürece glibenklamidin eliminasyonu renal yetersizlikten etkilenmez.

#### Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Özel veri bulunmamaktadır.

## **Hastalardaki karakteristik özellikler:**

### **Yaş:**

Pediyatrik popülasyon: Pediyatrik hastalar ile, ağırlık ve cinsiyet uyumlu sağlıklı erişkinler arasında, glibenklamid ve metforminin farmakokinetik özellikleri farklılık göstermemektedir.

## **5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Kombinasyon ürünüyle klinik öncesi çalışma yürütülmemiştir. Metformin ve glibenklamid bileşenleriyle yapılan klinik öncesi değerlendirmelerde, klasik tekrarlı doz toksisitesi, genotoksisite ve karsinojenik potansiyel çalışmaları temelinde, insanlar için özel bir tehlike açığa çıkarılmamıştır.

Metformin ve glibenklamid ile yapılan hayvan çalışmaları, gebelik, embriyonal-fötal gelişme, doğum ya da post-natal gelişmeye yönelik, doğrudan ya da dolaylı zararlı etkilere işaret etmemektedir (bkz. Bölüm 4.6).

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Kroskarmeloz sodyum

Povidon K30

Mikrokristalize selüloz

Magnezyum stearat

Opadry OY-L-24808 (turuncu) (laktöz monohidrat, hipromelloz, titanyum dioksit, macrogol, sarı demir oksit, kırmızı demir oksit, siyah demir oksit)

Saf su

### **6.2 Geçimsizlikler**

Bildirilmemiştir.

### **6.3 Raf ömrü**

36 aydır.

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

30° C'nin altında oda sıcaklığında saklanmalıdır.

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

Karton kutular içerisinde PVC/alüminyum folyo blister ambalaj.

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

Özel bir gereklilik yoktur.

Kullanılmamış olan ürün ya da atık materyaller, “Tıbbi Atıkların Kontrolü” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü” yönetmeliklerine uygun olarak imha edilmelidir.

Madde 4.2’ye bakınız.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Merck İlaç Ecza ve Kimya Tic.A.Ş.  
Rüzgarlıbahçe Mah. Kavak Sok.  
No:16/18 Kavacık Ticaret Merkezi K:4-5-6  
34810 Kavacık-Beykoz/İSTANBUL  
Tel : 0216 578 66 00  
Faks : 0216 469 09 22

## **8. RUHSAT NUMARASI**

134/89

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

İlk ruhsat tarihi: 05.12.2012

Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**