

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

İNSUCOMB 500 mg/2.5 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

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

Yardımcı maddeler:

Kroskarmelloz sodyum 30 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet.

Yuvarlak, bikonveks bir yüzünde 2.5 yazılı pembe renkte film kaplı tablet.

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 İNSUCOMB 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 İNSUCOMB 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 İNSUCOMB 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:

İNSUCOMB karaciğer yetmezliğinde kontrendikedir.

Pediyatrik popülasyon:

İNSUCOMB'un çocuklarda kullanılması önerilmemektedir (bkz. Bölüm 5.1).

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlılarda İNSUCOMB dozu böbrek fonksiyon parametrelerine bağlı olarak düzenlenmelidir (1 tablet İNSUCOMB 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, çok, iyotlu kontrast maddelerin intravasküler uygulanması
- Kardiyak veya respiratuvar yetersizlik, yeni geçirilmiş miyokard enfarktüsü, çok 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 düşünölmelidir. Eğer metabolik asidozdan şüpheleniliyorsa, ilacın kullanımına son verilmeli ve hasta derhal hospitalize edilmelidir (bkz. Bölüm 4.9).

Hipoglisemi

İNSUCOMB bir sülfonilüre içerdiğinden, hastada hipoglisemik atakların ortaya çıkması riskine neden olur. Tedavi başlatıldıktan sonra dozun arttırılarak titre edilmesi, hipogliseminin ortaya çıkmasını önleyebilir. Bu tedavi yalnızca, hasta, kahvaltı dahil düzenli bir yemek öğünü programını takip ediyorsa reçete edilmelidir. Hipoglisemi riski geç yenilen yemek, yetersiz veya dengesiz karbonhidrat alımıyla arttığından, tedavi sırasında karbonhidrat alımının düzenli olması çok önemlidir. Hipoglisemi; özellikle enerji kısıtlı diyet, yoğun ve uzun süreli egzersiz sonrası, alkol alımı veya hipoglisemik ilaç kombinasyonlarının uygulandığı durumlarda ortaya çıkar.

Tanı:

Hipoglisemi semptomları: baş ağrısı, açlık, bulantı, kusma, aşırı yorgunluk, uyku bozukluğu, huzursuzluk, agresyon, konsantrasyon bozukluğu, reaksiyonlarda azalma, depresyon, konfüzyon, konuşma bozukluğu, görme bozuklukları, titreme, paralizi ve parestezi, baş dönmesi, deliryum, konvülsiyonlar, somnolans, bilinç kaybı, yüzeysel solunum ve bradikardidir. Hipogliseminin yol açtığı karşıt-düzenlemeye bağlı olarak, terleme, korku, taşikardi, 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 semptomimetikler alıyorsa ortaya çıkmayabilir.

Hipogliseminin tedavisi:

Bilinç kaybı veya nörolojik belirtileri olmayan orta derecedeki hipoglisemik semptomlar, hızla şeker verilerek düzeltilmelidir. Bu durumda doz ayarlaması ve/veya hastanın yeme alışkanlıklarının düzenlenmesi 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 götürülünceye 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, İNSUCOMB dışında antidiyabetik tedavi seçenekleri gündeme getirilmelidir.

Hipoglisemiye arttıran faktörler:

- Birlikte alkol alınması, özellikle aç iken
- Hastanın tedaviyi reddetmesi veya daha çok yaşlı hastalarda olmak üzere, hastada kooperasyon güçlüğü
- Malnutrisyon, düzensiz yemek öğünleri, öğün atlama, açlık veya diyet değişiklikleri
- Fiziksel egzersiz ve karbonhidrat alımı arasında dengesizlik
- Böbrek yetmezliği
- Şiddetli karaciğer yetmezliği
- Aşırı doz İNSUCOMB
- Belirli endokrin bozukluklar: Tiroid yetersizliği, hipofiz ve adrenal bez yetersizliği
- Belirli bazı ilaçların eşzamanlı olarak kullanılması (bkz. Bölüm 4.5).

Böbrek ve karaciğer yetmezliği:

İNSUCOMB'un farmakokinetiği ve/veya farmakodinamiği hepatik veya şiddetli renal yetmezliği olan hastalarda değişebilir. Böyle hastalarda hipoglisemi oluştuğunda, uzun süreli 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 antienflamatuar ilaç (NSAEİ) ile tedaviye başlanması gibi böbrek fonksiyonlarının zarar görebileceği durumlarda özellikle dikkatli olunmalıdır.

İyotlu kontrast madde uygulaması

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

Cerrahi girişim

İNSUCOMB 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. Kilolu hastalar enerjiden kısıtlanmış diyetlerini sürdürmelidir.

İNSUCOMB 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 İNSUCOMB kullanılırken dikkatli olunmalıdır ve sülfonilüre grubundan olmayan bir alternatif düşünülmelidir.

Bu tıbbi ürün yardımcı madde olarak her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder. Dozu nedeniyle herhangi bir uyarı gerektirmemektedir.

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, İNSUCOMB 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 kaçınılmıyorsa, 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): ADE inhibitörleri kan glukoz düzeylerini düşürebilir. Gerekli olursa, ADE inhibitörleriyle tedavi sırasında ve tedavi kesildikten sonra İNSUCOMB 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 palpitasyon 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 kullanmalıdır.

Gebelik dönemi:

İNSUCOMB'un gebelikte kullanımıyla ilgili klinik öncesi ya da klinik veri bulunmamaktadır.

Diyabet ile ilişkili risk:

Diyabet (gestasyonel ya da sürekli) kontrol altında olmadığına, 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 fetotoksisite 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 İNSUCOMB 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-fötal 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

İNSUCOMB 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 ciddiyet 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, İNSUCOMB'un günlük 2 ya da 3 doz şeklinde alınması önerilmektedir. Dozun yavaş bir şekilde arttırılması 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 porfiria cutanea krizleri,

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

Uzun dönemli metformin kullanımı sırasında vitamin B₁₂ absorpsiyonunda azalma ve bunun sonucunda serum düzeylerinde azalma. Hasta eğer megaloblastik anemi tablosuyla gelirse, bu türlü bir etiyoloji dikkate alınmalıdır.

Alkol alımıyla birlikte disülfiram benzeri reaksiyon.

Hepatobiliyer hastalıklar

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

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

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 bağlıdır.

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 karşılaştırmalı, 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, İNSUCOMB 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. Sağlıklı 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, V_d , 63 ile 276 l arasındadır.

Biyotransformasyon:

Metformin idrarla değişmeden atılır. İnsanlarda hiçbir metabolit tanımlanmamıştır.

Eliminasyon:

Metforminin renal klerensi > 400 ml/dk'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/dk düzeyine gelinceye kadar, hastalığın şiddetine bağlı olarak artar. Böylelikle kreatinin klerensi 30 ml/dk'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

Povidon K30

Mikrokristalin selüloz tip 101

Kroskarmelloz sodyum

Mikrokristalin selüloz tip 102

Magnezyum stearat

Opadry II pink 85F240091*

* Opadry II pink 85F240091; polivinil alkol, PEG 3350, titanyum dioksit, talk ve kırmızı demir oksit içerir.

6.2 Geçimsizlikler

Bildirilmemiştir.

6.3 Raf ömrü

24 aydır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Alu – PVC ambalaj malzemesiyle blisterlenir. 30 veya 60 tablet, kullanma talimatıyla birlikte karton kutuda sunulur.

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

Özel bir gereklilik yoktur.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller ‘Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği’ ve ‘Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmelikleri’ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

World Medicine İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Evren Mah. Cami Yolu Cad. No:50, P.K.:34212,

Güneşli, Bağcılar, İstanbul

Tel: +90 212 474 70 50

Faks: +90 212 474 09 01

8. RUHSAT NUMARASI

2016/515

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 30.06.2016

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ