

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

GALVUS MET® 50 / 850 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin maddeler:

Vildagliptin 50 mg

Metformin hidroklorür 850 mg

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Bir yüzünde "NVR", diğer yüzünde "SEH" yazısı bulunan, açık sarı, kenarları oval şekilde kesilmiş film kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

GALVUS MET, tolere edilebilen maksimum doz metformin ile glisemik kontrol sağlanamayan veya ayrı tabletler halinde verilen vildagliptin ve metformin kombinasyonu ile tedavi edilen tip II diabetes mellitus hastalarının tedavisinde kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

Erişkinler

Hastanın güncel metformin dozuna dayanarak, GALVUS MET 50 mg/850 mg veya 50 mg/1000 mg günde iki tablet, sabah bir akşam bir tablet şeklinde kullanımı başlatılabilir. Önerilen günlük doz 100 mg vildagliptin artı 2000 mg metformin hidroklorürdür.

Ayrı tabletler halinde vildagliptin ve metformin alan hastalarda, her bileşenin aynı dozda içeren GALVUS MET tabletlerine geçilebilir.

100 mg vildagliptinin üzerindeki dozların kullanılması önerilmez.

Vildagliptin ve metforminin diğer antidiyabetik ajanlarla üçlü kombinasyonuna ilişkin klinik deneyim yoktur.

Uygulama şekli:

Oral kullanım içindir.

GALVUS MET'i yemeklerle birlikte veya yemeklerden hemen sonra almak metformine bağlı gastrointestinal semptomları azaltabilir (bkz Bölüm 5.2).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler :

Böbrek yetmezliği: Kreatinin klerensi <60 mL/dk olan hastalarda GALVUS MET kullanılmamalıdır (bkz bölüm 4.3, 4.4 ve 5.2).

Karaciğer yetmezliği: Tedavi öncesi alanin aminotransferaz (ALT) veya aspartat aminotransferaz (AST) düzeyleri normalin üst sınırının (ULN) >3 katı olan karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda GALVUS MET kullanılmamalıdır (bkz bölüm 4.3, 4.4 ve 4.8).

Pediyatrik popülasyon (<18 yaş) : Güvenlilik ve etkililik verileri bulunmadığından GALVUS MET'in çocuklarda ve ergenlerde kullanılması önerilmez.

Geriatrik popülasyon (≥65 yaş) : Metformin böbrekler yoluyla atıldığından ve yaşlı hastalarda böbrek fonksiyonu azalma eğilimi gösterdiğinden, GALVUS MET kullanan yaşlı hastalarda böbrek fonksiyonu düzenli olarak takip edilmelidir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

4.3. Kontrendikasyonlar

- Etkin maddeler veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık (bkz. Bölüm 6.1)
- Diyabetik ketoasidoz veya diyabetik pre-koma
- Kreatinin klerensinin <60 mL/dk olması şeklinde tanımlanan böbrek yetmezliği veya böbrek disfonksiyonu (bkz Bölüm 4.4)
- Böbrek fonksiyonunu değiştirme potansiyeli bulunan akut durumlar, örneğin:
 - dehidratasyon,
 - şiddetli enfeksiyon,
 - şok,
 - damar içine iyotlu kontrast madde verilmesi (bkz Bölüm 4.4).
- Doku hipoksisine neden olabilecek akut veya kronik hastalık, örneğin:
 - kardiyak veya respiratuar yetmezlik,
 - yakın zamanda geçirilmiş miyokard infarktüsü,
 - şok,
- Karaciğer yetmezliği (bkz Bölüm 4.2, 4.4 ve 4.8)
- Akut alkol intoksikasyonu, alkolizm
- Emzirme (bkz Bölüm 4.6)

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Genel

GALVUS MET, insülin kullanması gereken hastalarda insülinin yerini alacak bir ilaç değildir ve tip I diyabetli hastalarda kullanılmamalıdır.

Laktik asidoz

Laktik asidoz çok nadir görülür fakat metformin birikimine bağlı olarak görülebilecek ciddi bir metabolik komplikasyondur. Metformin kullanan hastalarda bildirilen laktik asidoz olguları temelde belirgin böbrek yetmezliği olan diyabetik hastalarda görülmüştür. Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda laktat klirensi kısıtlanmış olabilir. Kötü kontrollü diyabet, ketoz, uzamış açlık, aşırı alkol alımı, karaciğer yetmezliği ve hipoksi ile giden tüm durumlar gibi ilgili diğer risk faktörleri değerlendirilerek laktik asidoz insidansı azaltılabilir ve azaltılmalıdır (bkz Bölüm 4.3 ve 4.5).

Laktik asidoz tanısı

Laktik asidoz asidotik dispne, karın ağrısı ve hipotermi ve ardından görülen koma ile karakterizedir. Tanısal laboratuvar bulguları kan pH'sında düşüş, plazma laktat düzeylerinin 5 mmol/l'nin üzerinde olması ile anyon açıklığında ve laktat/piruvat oranında artıştır. Metabolik asidozdan şüphelenildiğinde, tıbbi ürünle tedavi kesilmeli ve hasta derhal hastaneye yatırılmalıdır (bkz Bölüm 4.9).

Böbrek yetmezliği

Metformin böbreklerden atıldığından, serum kreatinin konsantrasyonları düzenli olarak izlenmelidir:

- normal böbrek fonksiyonuna sahip hastalarda en az yılda bir kez
- serum kreatinin düzeyleri normalin üst sınırında olan hastalarda ve yaşlı hastalarda yılda en az iki ila dört kez.

Yaşlı hastalarda böbrek yetmezliği sık görülür ve asemptomatiktir. Antihipertansif veya diüretik tedavisine başlamak veya bir NSAİİ ile tedaviye başlamak gibi böbrek fonksiyonunu bozabilecek durumlarda özellikle dikkatli olunmalıdır.

Karaciğer yetmezliği

Tedavi öncesi ALT veya AST düzeyleri >3x ULN olan karaciğer yetmezliği olan hastalar GALVUS MET ile tedavi edilmemelidir (bkz Bölüm 4.2, 4.3 ve 4.8).

Karaciğer enzimlerinin takibi

Vildagliptin ile nadir hepatik disfonksiyon (hepatit gibi) vakaları bildirilmiştir. Bu vakalarda, hastalar genel olarak asemptomatik seyretmiştir ve klinik sekel kalmamış ve karaciğer fonksiyon testleri (LFT'ler) tedavinin bırakılmasını takiben normale dönmüştür. Hastanın başlangıç değerlerinin bilinebilmesi açısından, LFT'ler GALVUS MET ile tedaviye başlanmadan önce yapılmalıdır. GALVUS MET ile tedavi sırasında karaciğer fonksiyonu birinci yılda üç ayda bir ve sonrasında periyodik olarak takip edilmelidir. Transaminaz düzeylerinde artış yaşayan hastalar, ikinci bir karaciğer fonksiyonu değerlendirmesi ile takip edilerek bulgu doğrulanmalıdır ve sonrasında anormallik(ler) normale dönene kadar sık yapılacak LFT'lerle takip edilmelidir. AST veya ALT'de 3x ULN veya daha fazla bir artış görülmesi halinde, GALVUS MET tedavisinin kesilmesi önerilir. Sarılık veya diğer karaciğer disfonksiyonu bulguları gelişen hastalar GALVUS MET'i bırakmalıdır.

GALVUS MET tedavisinin kesilmesinin ve LFT'nin normale dönmesinden sonra GALVUS MET tedavisine yeniden başlanmamalıdır.

Kalp yetmezliği

New York Kalp Birliği (NYHA) fonksiyonel sınıf I-II konjestif kalp yetmezliği bulunan hastalarda vildagliptin tedavisi deneyimleri sınırlıdır ve dolayısıyla bu hastalarda vildagliptin kullanımında dikkatli olunmalıdır. Klinik çalışmalarda NYHA fonksiyonel sınıf III-IV hastalarda vildagliptin kullanımına ilişkin deneyim yoktur, bu nedenle bu hastalarda kullanılması önerilmez.

Metformin kalp yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir, dolayısıyla GALVUS MET de bu hasta popülasyonunda kontrendikedir (bkz Bölüm 4.3).

Deri hastalıkları

Klinik dışı toksikoloji çalışmalarında maymunların ekstremitelerinde vildagliptin kullanımı ile blister ve ülserasyon gibi cilt lezyonlarının geliştiği bildirilmiştir (bkz Bölüm 5.3). Her ne kadar klinik çalışmalarda cilt lezyonlarının insidansında bir artış gözlenmemişse de, diyabetik komplikasyonları olan hastalardaki deneyimler sınırlıdır. Bu nedenle, diyabetik hastanın rutin bakımı yapılırken, blister veya ülserasyon gibi deri hastalıklarının takibinin yapılması önerilir.

Pankreatit:

Pazarlama sonrası deneyimde akut pankreatite dair spontan yan etkiler rapor edilmiştir. Hastalar akut pankreatitin karakteristik semptomları hakkında bilgilendirilmelidir: Sürekli, ciddi karın ağrısı

Vildagliptin tedavisi sonlandırıldıktan sonra pankreatitin rezolüsyonu gözlemlenmiştir.

Eğer pankreatitten şüpheleniliyorsa, vildagliptin ve diğer potansiyel şüpheli ilaçlarla tedavi sonlandırılmalıdır.

Cerrahi

GALVUS MET metformin içerdiğinden, genel anestezi altında yapılacak elektif cerrahiden 48 saat önce tedavi kesilmeli ve en erken cerrahiden 48 saat sonra yeniden başlanmalıdır.

İyotlu kontrast madde verilmesi

Radyolojik incelemelerde damar içine verilen iyotlu kontrast maddeler böbrek yetmezliğine yol açabilir. Bu nedenle, metformin etkin maddesi varlığı nedeniyle, testin öncesinde veya test sırasında GALVUS MET kesilmeli ve 48 saat sonra ve yalnızca böbrek fonksiyonu yeniden değerlendirildikten ve normal olduğu görüldükten sonra yeniden başlanmalıdır (bkz bölüm 4.5).

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

GALVUS MET ile yapılmış resmi etkileşim çalışması yoktur. Aşağıdaki bölümlerde her etkin maddeye ilişkin elimizdeki mevcut bilgiler verilmektedir.

Vildagliptin

Vildagliptinin birlikte verilen tıbbi ürünlerle etkileşim potansiyeli düşüktür. Vildagliptin bir sitokrom P (CYP) 450 enzim substratı olmadığından ve CYP 450 enzimlerini inhibe etmediği veya indüklediğinden, bu enzimlerin substratı, inhibitörü veya indükleyicisi olan etkin maddelerle etkileşmesi olası değildir.

Vildagliptin ile kombinasyon şeklinde oral antidiyabetik pioglitazon, metformin ve gliburid ile yapılan klinik çalışmaların sonuçları hedef popülasyonda klinik olarak anlamlı farmakokinetik etkileşim göstermemiştir.

Sağlıklı olgularda digoksin (P-glikoprotein substratı) ve warfarin (CYP2C9 substratı) ile ilaç-ilaç etkileşimi çalışmalarında vildagliptin ile birlikte uygulama sonrasında klinik olarak anlamlı farmakokinetik etkileşim gösterilmemiştir.

Sağlıklı olgularda ilaç-ilaç etkileşimi çalışmaları amlodipin, ramipril, valsartan ve simvastatin ile yapılmıştır. Bu çalışmalarda vildagliptin ile eşzamanlı uygulamada klinik olarak anlamlı farmakokinetik etkileşim görülmemiştir. Ancak bu hedef popülasyonda doğrulanmamıştır.

Diğer oral antidiyabetik tıbbi ürünlerde olduğu gibi, vildagliptinin hipoglisemik etkisi de tiazidler, kortikosteroidler, tiroid ürünleri ve sempatomimetikler gibi belli bazı etkin maddelerle azaltılabilir.

Metformin

Önerilmeyen kombinasyonlar

Akut alkol intoksikasyonunda (özellikle açlık, malnütrisyon veya karaciğer yetmezliği durumlarında) metformin etkin maddesi nedeniyle laktik asidoz riski artmıştır (bkz Bölüm 4.4). Alkol ve alkol içeren tıbbi ürünlerin tüketilmesinden kaçınılmalıdır.

Renal tübüler sekresyon yoluyla elimine edilen katyonik etkin maddeler (örn. simetidin), ortak renal tübüler transport sistemleri için rekabet yoluyla metformin ile etkileşebilir ve dolayısıyla metformin eliminasyonunda gecikmeye yol açarak laktik asidoz riskini artırabilir. Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada günde iki defa 400 mg şeklinde verilen simetidin'in metformin'in sistemik maruziyetini (AUC) %50 artırdığını göstermiştir. Bu nedenle, renal tübüler sekresyon yoluyla elimine edilen katyonik tıbbi ürünler eş zamanlı olarak kullanılacağına glisemik kontrolün yakın takibi, önerilen pozoloji dahilinde doz düzenlemesi yapılması ve diyabetik tedavide değişiklikler yapılması düşünülmelidir (bkz Bölüm 4.4).

İyotlu kontrast maddenin damar içine verilmesi renal yetersizliğe neden olarak laktik asidoz riski oluşturan metformin birikimine yol açabilir. Testin öncesinde veya test sırasında metformin kesilmeli, 48 saat sonra ve yalnızca böbrek fonksiyonu yeniden değerlendirildikten ve normal olduğu görüldükten sonra yeniden başlanmalıdır.

Kullanımında dikkatli olunması gereken kombinasyonlar

Glukokortikoidler, beta-2-agonistler ve diüretiklerin intrinsik hiperglisemik aktivitesi vardır. Hasta bilgilendirilmeli ve özellikle tedavinin başlangıcında daha sık kan glukoz takibi yapılmalıdır. Gerekğinde eşlik eden tedavi sırasında veya kesildiğinde GALVUS MET dozunun düzenlenmesi gerekebilir.

Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri kan glukoz düzeylerini düşürebilir. Gerekğinde, diğer tıbbi ürünle tedavi sırasında ve kesildiğinde antihiperglisemik tıbbi ürünün dozajı düzenlenmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon: Pediyatrik popülasyona ilişkin klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / ve-veya / embriyonal/fetal gelişim / ve-veya / doğum / ve doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

GALVUS MET gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda GALVUS MET kullanımına ilişkin yeterli veri yoktur.

Hayvanlarda yapılan vildagliptin çalışmaları yüksek dozlarda üreme toksisitesi göstermiştir. Hayvanlarda yapılan metformin çalışmaları ise üreme toksisitesi saptanmamıştır. Hayvanlarda yapılan vildagliptin ve metformin çalışmaları herhangi bir teratojenite bulgusuna rastlanmamıştır, fakat maternotoksik dozlarda fetotoksik etkiler gözlenmiştir (bkz Bölüm 5.3).

Laktasyon dönemi

Vildagliptinin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, vildagliptinin sütle atıldığını göstermektedir. Metforminin anne sütünde GALVUS MET'in terapötik dozları emziren kadınlara uygulandığı takdirde memedeki çocuk üzerinde etkiye neden olabilecek düzeyde atılmaktadır. Metformine bağlı olası yenidoğan hipoglisemisi riski nedeniyle GALVUS MET emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilité

Üreme yeteneği üzerine etkileri hakkında çalışma yapılmamıştır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkilerle ilgili herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Bu nedenle, istenmeyen etki olarak sersemlik hisseden hastalar araç veya makine kullanmaktan kaçınmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

GALVUS MET ile yapılmış terapötik klinik çalışma yoktur. Ancak GALVUS MET'in birlikte verilen vildagliptin ve metformine biyoeşdeğer olduğu gösterilmiştir (bkz Bölüm 5.2). Burada sunulan veriler, vildagliptinin metformine eklenmiş olduğu vildagliptin ve metforminin birlikte verilmesine ilişkindir. Metforminin vildagliptine eklendiği çalışma yoktur.

Burada sunulan veriler, serbest ya da sabit doz kombinasyonu olarak vildagliptin ve metformin uygulamasına ilişkindir.

Advers reaksiyonların çoğunluğu tedavinin kesilmesini gerektirmeyen hafif ve geçici reaksiyonlar olmuştur. Advers reaksiyonlar ile yaş, etnik köken, maruziyet süresi ve günlük doz arasında bir ilişki bulunmamıştır.

Vildagliptin ile nadir hepatik disfonksiyon (hepatit gibi) olguları bildirilmiştir. Bu olgularda, hastalar genel olarak asemptomatik seyretmiştir, klinik sekel kalmamış ve karaciğer fonksiyon testleri tedavinin bırakılmasını takiben normale dönmüştür. Süreleri 24 haftaya kadar olan kontrollü monoterapi ve ek/kombine tedavi çalışmalarının verilerinde, ALT veya AST yükselmelerinin insidansı $\geq 3x$ ULN (en az 2 ardışık ölçümde veya son tedavi vizitinde

mevcut, şeklinde sınıflandırılmıştır) günde bir defa 50 mg vildagliptin, günde iki defa 50 mg vildagliptin ve karşılaştırılan tüm ilaçlarda sırasıyla %0.2, %0.3 ve %0.2 olarak bulunmuştur. Transaminazlardaki bu artışlar genel olarak asemptomatik, ilerleyici olmayan yapıda olmuştur ve kolestaz veya sarılık ile ilişkili olmamıştır.

Vildagliptin ile kontrollere benzer bir oranda, nadir anjiyoödem vakaları bildirilmiştir. Vakaların büyük çoğunluğu vildagliptin bir ACE inhibitörü ile birlikte verildiğinde (daha fazla vaka) bildirilmiştir. Olayların çoğu hafif şiddette olmuş ve vildagliptin tedavisine devam edildiğinde iyileşmiştir.

Çift kör çalışmalarda metformine ek tedavi olarak ve monoterapi olarak vildagliptin verilen hastalarda bildirilen advers reaksiyonlar aşağıdaki sistem organ sınıfına göre ve mutlak sıklıkları ile verilmiştir. Advers reaksiyonların sıklığı; çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$), çok seyrek ($< 1/10,000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) olarak tanımlanmıştır. Her sıklık grubunda istenmeyen etkiler azalan ciddiyet sırasında verilmiştir.

Çift kör çalışmalarda metformin artı plasebo'ya kıyaslanan metformine ek tedavi olarak günde 100 mg vildagliptin verilen hastalarda bildirilen advers reaksiyonlar (N=208)

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın:

Hipoglisemi

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın:

Tremor, baş ağrısı, sersemlik

Yaygın olmayan:

Yorgunluk

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın:

Bulantı

Günde 100 mg vildagliptin ve metformin kombinasyonu ile yapılan kontrollü klinik çalışmalarda, günde 100 mg vildagliptin ve metformin kombinasyonu grubunda ya da plasebo ve metformin kombinasyonu grubunda advers reaksiyon nedeniyle çalışmadan ayrılan hiçbir hasta olmamıştır.

Klinik çalışmalarda hipoglisemi insidansı metformin ile kombinasyon şeklinde vildagliptin verilen hastalarda yaygın (%1), plasebo + metformin verilen hastalarda ise yaygın olmayan (%0.4) şeklinde bildirilmiştir. Vildagliptin kollarında şiddetli hipoglisemik olay bildirilmemiştir.

Klinik çalışmalarda metformine vildagliptin 100 mg/gün eklendiğinde kiloda başlangıca göre değişiklik olmamıştır (vildagliptin ve plasebo için sırasıyla +0.2 kg ve -1.0).

2 yıldan daha uzun süren klinik çalışmalarda, vildagliptin metformine eklendiğinde ilave güvenlilik sinyalleri ya da öngörülmemiş riskler gözlenmemiştir.

Vildagliptin metforminle başlangıç kombinasyon tedavisi olarak incelendiğinde ilave güvenlik sinyalleri ya da öngörülmemiş riskler gözlenmemiştir.

Sabit kombinasyonun etkin maddelerine ilişkin ek bilgiler :

Vildagliptin :

Çift kör çalışmalarda monoterapi şeklinde günde 100 mg vildagliptin verilen hastalarda bildirilen advers reaksiyonlar (N=1855)

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Çok seyrek:

Üst solunum yolu enfeksiyonu, nazofarenjit

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın:

Hipoglisemi

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın:

Sersemlik

Yaygın olmayan:

Baş ağrısı

Vasküler hastalıklar

Seyrek :

Periferik ödem

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın olmayan:

Kabızlık

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan:

Artralji

Kontrollü monoterapi çalışmalarında advers reaksiyonlar nedeniyle çalışmadan ayrılmalarn genel insidansı günlük 100 mg dozlarında vildagliptin ile tedavi edilen hastalarda (%0.3) plasebo (%0.6) veya diğerleriyle (%0.5) tedavi edilenlere kıyasla daha yüksek olmamıştır.

Karşılaştırmalı kontrollü monoterapi çalışmalarında hipoglisemi sık görülmemiş ve günlük 100 mg vildagliptin ile tedavi edilen hastalarda %0.4 oranında (1,855’de 7) görülürken, aktif karşılaştırma ilacı veya plasebo ile tedavi edilen gruplardaki hastalarda %0.2 (1,082’de 2) oranında görülmüş ve ciddi veya şiddetli olay bildirimini olmamıştır.

Klinik çalışmalarda vildagliptin 100 mg/gün monoterapi olarak verildiğinde kiloda başlangıca göre değişiklik olmamıştır (vildagliptin ve plasebo için sırasıyla -0.3 kg ve -1.3 kg).

2 yıldan daha uzun süren klinik çalışmalarda, vildagliptin metformine eklendiğinde ilave güvenilirlik sinyalleri ya da öngörülmemiş riskler gözlenmemiştir.

Metformin :

Merformin bileşeni için bilinen advers reaksiyonlar

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok seyrek:

B₁₂ vitamini emiliminde azalma ve laktik asidoz*

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın:

Metalik tad

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın :

Bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı ve iştah kaybı

Hepatobiliyer hastalıklar

Çok seyrek:

Karaciğer fonksiyon testi anormallikleri veya hepatit**

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok seyrek:

Eritem, prurit, ürtiker, hiperhidroz gibi cilt reaksiyonları

*Uzun dönem metformin ile tedavi gören hastalarda çok nadir olarak B12 vitamininin emiliminde ve serum düzeylerinde bir düşüş gözlenmiştir. Bir hasta megaloblastik anemi ile geldiğinde bu tür bir etiyojinin akla getirilmesi önerilir.

**Metforminin kesilmesi ile iyileşen izole karaciğer fonksiyon testi anormalliği veya hepatit vakaları bildirilmiştir.

Gastrointestinal istenmeyen etkiler en sık tedavinin başlangıcında görülür ve çoğu olguda kendiliğinden düzelir. Bunları önlemek için metforminin yemekte veya yemekten sonra 2 günlük doz şeklinde alınması önerilir. Dozda yavaş bir artış yapılması da gastrointestinal tolere edilebilirliği artırabilir.

Pazarlama sonrası deneyim

Pazarlama sonrası deneyim süresince aşağıdaki ilave istenmeyen etkiler rapor edilmiştir.:

- İlacın bırakılması ile geri dönen nadir hepatit vakaları ve anormal karaciğer fonksiyon testleri olan vakalar (bkz bölüm 4.4)
- (sıklığı bilinmiyor*) ürtiker, pankreatit, lokalize şekilde derinin pullanarak dökülmesi veya kabarcık oluşumu

*Bu reaksiyonlar, belirli olmayan büyüklükteki bir popülasyondan gönüllü olarak rapor edildiğinden, güvenilir bir şekilde sıklıklarını tahmin etmek mümkün olamamaktadır. Bu nedenle, "sıklığı bilinmiyor" şeklinde kategorize edilmiştir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

GALVUS MET için doz aşımına ilişkin veri yoktur.

Vildagliptin :

Vildagliptinde doz aşımı verileri sınırlıdır.

Vildagliptin ile doz aşımının olası semptomları hakkındaki bilgi 10 gün süreyle vildagliptin verilen sağlıklı hastalarda yapılan bir artan doz tolere edilebilirlik çalışmasından elde edilmiştir. 400 mg dozunda üç olguda kas ağrısı ve bir olguda hafif ve geçici parestezi, ateş, ödem ve lipaz düzeylerinde geçici bir artış görülmüştür. 600 mg dozunda bir olguda ellerde ve ayaklarda ödem, kreatin fosfokinaz (CPK), AST, C-reaktif protein (CRP) ve miyogloblin düzeylerinde artış görülmüştür. Üç olguda ise ayaklarda ödem, ve bunlardan ikisinde pareteziler görülmüştür. Çalışmadaki tıbbi ürünün kesilmesinin ardından tüm semptomlar ve laboratuvar anormallikleri tedavi gerektirmeksizin iyileşmiştir.

Metformin :

Büyük bir metformin doz aşımı (veya eşlik eden laktik asidoz riski), tıbbi bir acil durum olan ve hastanede tedavi edilmesi gereken laktik asidoza neden olabilir.

Tedavi :

Metformini uzaklaştırmanın en etkin yolu hemodiyalizdir. Fakat vildagliptin hemodiyaliz ile uzaklaştırılmaz, ama majör hidroliz metaboliti (LAY 151) uzaklaştırılabilir. Destek tedavi verilmesi önerilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Oral kan şekeri düşürücü ilaç kombinasyonları

ATC kodu: A10BD08

GALVUS MET, tip II diyabetli hastalarda glisemik kontrolün artırılmasında yardımcı etki mekanizmalarına sahip iki antihiperglisemik ajanın kombinasyonudur: adacık artırıcı sınıfın bir üyesi olan vildagliptin ve biguanid sınıfının bir üyesi olan metformin hidroklorür.

Adacık artırıcı sınıfın bir üyesi olan vildagliptin dipeptidil-peptidaz-4'ün (DPP-4) güçlü ve seçici bir inhibitörüdür. Metformin temelde endojen hepatik glukoz üretimini azaltarak etki eder.

Metformin monoterapisi ile tedaviye rağmen glisemik kontrolü iyi olmayan hastalarda tedaviye eklenen vildagliptin, plasebo ile kıyaslandığında, 6 aylık tedavinin ardından ortalama HbA_{1c}'de istatistiksel olarak anlamlı ek düşüşlere yol açmıştır (gruplar arası farklar vildagliptin 50 ve 100 mg için sırasıyla %-0.7 ila %-1.1). HbA_{1c}'de başlangıca göre \geq %0.7'lik bir düşüş sağlanan hastaların oranı metformin artı plasebo grubu (%20) ile kıyaslandığında, vildagliptin artı metformin gruplarında (sırasıyla %46 ve %60) istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksekti.

24 haftalık bir çalışmada, metformin (ortalama günlük doz: 2020 mg) ile yeterli kontrolün sağlanamadığı hastalarda vildagliptin (günde iki kere 50 mg) pioglitazon (günde bir kere 30

mg) ile karşılaştırılmıştır. %8.4 olan başlangıç HbA_{1c} değerine göre ortalama azalmalar, metformine eklenmiş vildagliptin ile -%0.9 ve metformine eklenmiş pioglitazon ile -%1.0 olmuştur. Metformine ilave pioglitazon alan hastalarda ortalama ağırlık artışı +1.9 kg olurken, metformine ilave vildagliptin alan hastalarda bu değer +0.3 kg olmuştur.

2 yıl süren bir klinik çalışmada, metformin (ortalama günlük doz: 1894 mg) ile tedavi edilmiş hastalarda, vildagliptin (günde iki kere 50 mg) glimepirid (6 mg/kg'a kadar – 2. yılda ortalama doz: 4.6 mg) ile karşılaştırılmıştır. 1 yıl sonra, %7.3 olan ortalama başlangıç HbA_{1c} değerine göre ortalama azalmalar, metformine ilave vildagliptin ile -%0.4 ve metformine ilave glimepirid ile -%0.5 olmuştur. Vildagliptin ile vücut ağırlığı değişimi -0.2 kg iken, glimepirid ile +1.6 kg'dır. Hipoglisemi insidansı, glimepirid (%16.2) grubuna göre vildagliptin grubunda (%1.7) anlamlı oranda daha düşük olmuştur. Çalışma sonlanım noktasında (2 yıl), HbA_{1c} düzeyleri her iki tedavi grubunda da başlangıç değerlerine benzer olmuş ve vücut ağırlığı değişiklikleri ve hipoglisemi farklılıkları sürdürülmüştür.

52 haftalık bir çalışmada, metformin (başlangıçta metformin dozu 1928 mg/gün) ile yeterli kontrolün sağlanamadığı hastalarda vildagliptin (günde iki kere 50 mg) gliklazid (ortalama günlük doz: 229.5 mg) ile karşılaştırılmıştır. 1 yıl sonra, HbA_{1c}'deki ortalama azalmalar, metformine ilave vildagliptin ile (ortalama başlangıç HbA_{1c} değeri %8.4) -%0.81 ve metformine ilave gliklazid ile (ortalama başlangıç HbA_{1c} değeri %8.5) -%0.85 olmuştur; istatistiksel olarak eşit-etkililik elde edilmiştir. (%95 CI -0.11 – 0.20). Vildagliptin ile vücut ağırlığı değişimi +0.1 kg'ken, gliklazid ile vücut ağırlığı değişimi +1.4 kg'dır.

24 haftalık bir çalışmada daha önce tedavi uygulanmamış hastalarda başlangıç tedavisi olarak vildagliptin ve metformin sabit doz kombinasyonunun (günde iki kere 50 mg/500 mg ya da günde iki kere 50 mg/1000 mg dozuna aşamalı olarak titre edilmiştir) etkililiği değerlendirilmiştir. %8.6 ortalama başlangıç HbA_{1c} değerine göre, günde iki kere vildagliptin/metformin 50 mg/1000 mg HbA_{1c}'yi -%1.82, günde iki kere vildagliptin/metformin 50 mg/500 mg -%1.61, günde iki kere 1000 mg metformin -%1.36 ve günde iki kere 50 mg vildagliptin -%1.09 azaltmıştır. Başlangıç HbA_{1c} değeri \geq %10.0 olan hastalarda gözlenen azalma daha yüksektir.

Vildagliptin :

Vildagliptin temelde inkretin hormonları GLP-1 (glukagon benzeri peptid-1) ve GIP'in (glukoza bağımlı insülinotrop polipeptid) yıkımından sorumlu enzim olan DPP-4'ü inhibe ederek etki eder.

Vildagliptin uygulaması, DPP-4 aktivitesinde hızlı ve tam bir inhibisyona neden olarak açlık ve tokluk endojen GLP-1 ve GIP inkretin hormonlarının düzeylerinde artışa yol açar.

Vildagliptin bu inkretin hormonlarının endojen düzeylerini artırarak beta hücrelerinin glukoz duyarlılığını artırır ve sonuçta glukoz bağımlı insülin salımını artırır. Tip 2 diyabetli hastalarda vildagliptin 50-100 mg/gün ile tedavi, HOMA- β (Homeostaz Model Değerlendirmesi- β) gibi beta hücre fonksiyonunun belirteçlerini, proinsülin-insülin oranını ve sık yapılan öğün tolerans testinde beta hücresinin yanıt verme parametrelerini anlamlı olarak artırır. Diyabetik olmayan (normal glisemik) kişilerde, vildagliptin insülin salımını uyarmaz veya glukoz düzeylerini düşürmez.

Vildagliptin aynı zamanda endojen GLP-1 düzeylerini artırmak suretiyle alfa hücrelerinin glukoz duyarlılığını artırarak kan glukoz düzeyine daha uygun glukagon salımına neden olur.

Hiperglisemi sırasında inkretin hormonu düzeylerindeki artışa bağlı olarak insülin/glukagon oranındaki artışın fazla oluşu, açlık ve tokluk hepatik glukoz üretiminde azalmaya ve dolayısıyla glisemide azalmaya yol açar.

GLP-1 düzeylerindeki artışın bilinen mide boşalmasını geciktirici etkisi, vildagliptin tedavisi gözlenmemiştir.

Metformin :

Metformin, antihiperglisemik etkileri olan, bazal ve tokluk plazma glukoz düzeylerini düşüren bir biguaniddir. İnsülin salımını uyarmaz ve dolayısıyla hipoglisemiye veya kilo alımında artışa neden olmaz.

Metformin glukoz düşürücü etkilerini üç mekanizma aracılığıyla açığa çıkarır:

- glukoneogenez ve glikojenolizin inhibisyonu yoluyla hepatik glukoz üretiminde azalma;
- kasta insülin duyarlılığını hafifçe artırmak suretiyle periferik glukoz alımı ve kullanımını artırma;
- bağırsaktan glukoz emilimini geciktirme.

Metformin, glikojen sentaz üzerine etki ederek hücre içi glikojen sentezini uyarır ve özgün membran glikoz taşıyıcılarının taşıma kapasitelerini artırır (GLUT-1 ve GLUT-4).

İnsanlarda, metforminin glisemi üzerindeki etkisinden bağımsız olarak, lipid metabolizması üzerinde olumlu etkileri vardır. Bu, kontrollü, orta dönem veya uzun dönem klinik çalışmalarda terapötik dozlarda gösterilmiştir: metformin toplam kolesterol, LDL kolesterol ve trigliseritlerin serum düzeylerini düşürür.

İleriye dönük randomize UKPDS (UK İleriye Dönük Diyabet Çalışması) çalışması, uzun dönem yoğun kan glukozu kontrolünün tip II diyabetteki yararını göstermiştir. Tek başına diyetin yetersiz olmasının ardından metformin ile tedavi edilen fazla kilolu hastalarda yapılan bu sonuçların analizi şunları göstermiştir:

- metformin grubunda tüm diyabete bağlı komplikasyonların mutlak riskinde anlamlı bir azalma (29.8 olay/1,000 hasta yılı) vs tek başına diyet (43.3 olay/1,000 hasta yılı), $p=0.0023$, vs kombine sülfonilüre ve insülin monoterapi grupları (40.1 olay/1,000 hasta yılı);
- diyabete bağlı mortalite mutlak riskinde anlamlı bir azalma: metformin 7.5 olay/1,000 hasta yılı, tek başına diyet 12.7 olay/1,000 hasta yılı, $p=0.017$;
- genel mortalite mutlak riskinde anlamlı bir azalma: metformin 13.5 olay/1,000 hasta yılı vs tek başına diyet 20.6 olay/1,000 hasta yılı ($p=0.011$), ve vs kombine sülfonilüre ve insülin monoterapi grupları 18.9 olay/1,000 hasta yılı ($p=0.021$);
- miyokard infarktüsü mutlak riskinde anlamlı bir azalma: metformin 11 olay/1,000 hasta yılı, tek başına diyet 18 olay/1,000 hasta yılı ($p=0.01$).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

GALVUS MET, tip II diyabetli hastalarda glisemik kontrolün artırılmasında yardımcı etki mekanizmalarına sahip iki antihiperglisemik ajanın kombinasyonudur: adacık artırıcı sınıfın bir üyesi olan vildagliptin ve biguanid sınıfının bir üyesi olan metformin hidroklorür.

Emilim :

GALVUS MET (50 mg/850 mg ve 50 mg/1000 mg) ile vildagliptin ve metformin hidroklorür tabletlerin ilgili dozlarında serbest kombinasyonlarının biyoeşdeğerliği gösterilmiştir.

GALVUS MET tabletlerde vildagliptinin emiliminin ölçüsü ve hızı besinlerden etkilenmez. metforminin GALVUS MET 50 mg/1000 mg film kaplı tableten emiliminin hızı ve ölçüsü besinlerle birlikte alındığında azalmıştır ve bu azalma C_{max}'taki %26, AUC'deki %7'lik düşüş ve T_{max}'daki gecikme (2.0 ila 4.0 sa) ile ortaya konmuştur.

Aşağıdaki bilgiler GALVUS MET'in her bir etkin maddesinin farmakokinetik özelliklerini göstermektedir.

Vildagliptin :

Emilim :

Açlıkta oral yoldan verilmesinin ardından hızla emilerek doruk plazma konsantrasyonlarına 1.7 saatte ulaşılır. Besinler doruk plazma konsantrasyonuna ulaşma süresini 2.5 saate çıkarır fakat genel maruziyeti değiştirmez (AUC). Vildagliptinin yemeklerle birlikte verilmesi, C_{max}'ı açlık dozuna kıyasla düşürmüştür (%19). Ancak bu değişikliğin boyutu klinik olarak anlamlı olmamıştır, dolayısıyla vildagliptin yemeklerle birlikte verilebilir veya verilmeyebilir. Mutlak biyoyararlanım %85'tir.

Dağılım:

Vildagliptinin plazma proteinlerine bağlanması düşüktür (%9.3) ve vildagliptin plazma ve kırmızı kan hücreleri arasında eşit dağılır. İntravenöz uygulamanın ardından kararlı durumda vildagliptinin ortalama dağılım hacmi (V_{ss}) 71 litredir ve hücre dışı dağılım olduğunu düşündürür.

Biyotransformasyon :

Metabolizma insanlarda vildagliptinin majör eliminasyon yoludur ve dozun %69'unu kapsar. Majör metabolit (LAY 151) farmakolojik olarak inaktiftir ve siyano parçasının hidroliz ürünüdür, dozun %57'sini kapsar ve ardında amid hidroliz ürünü gelir (dozun %4'ü). DPP-4 eksikliği olan sıçanlarda yapılan bir *in vivo* çalışmaya göre DPP-4 vildagliptinin hidrolizine kısmen katkıda bulunur. Vildagliptin CYP 450 enzimleri tarafından herhangi bir ölçüde metabolize edilmez ve buna uygun olarak vildagliptinin metabolik klerensinin CYP 450 inhibitörleri ve/veya indükleyicileri olan ilaçlardan etkilenmesi beklenmez. *In vitro* çalışmalar vildagliptin'in CYP 450 enzimlerini inhibe etmediğini/indüklediğini göstermiştir. Bu nedenle vildagliptinin CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 veya CYP 3A4/5 tarafından metabolize edilen ilaçların metabolik klerensini etkilemesi muhtemel değildir.

Eliminasyon :

¹⁴
[C] vildagliptinin oral yoldan verilmesinin ardından dozun yaklaşık %85'i idrara atılır ve dozun %15'i dışkıda bulunur. Oral uygulamanın ardından dozun %23'ü renal yoldan değişmemiş vildagliptin olarak atılır. Sağlıklı olgularda intravenöz uygulamanın ardından, vildagliptinin total plazma ve renal klerensleri sırasıyla 41 ve 13 l/sa'tir. İntravenöz uygulamanın ardından ortalama eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 2 saattir. Oral uygulamanın ardından eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 3 saattir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum :

Vildagliptinin Cmax'ı ve plazma konsantrasyonları-zaman eğrisinin altında kalan alan (AUC) terapötik doz aralığında yaklaşık olarak doza orantılı bir biçimde artmıştır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği: Normal böbrek fonksiyonuna sahip vakalarla kıyaslandığında hafif, orta veya şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda vildagliptine sistemik maruziyet artmış (Cmax %8-66; AUC %32-134) ve toplam vücut klerensi azalmıştır.

Hafif, orta veya şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh A-C) olan vakalarda vildagliptine maruziyette klinik olarak anlamlı değişiklik olmamıştır (maksimum %~30).

Pediyatrik hastalar: Bu hastalara ait farmakokinetik veri bulunmamaktadır.

Yaşlılar: Sağlıklı yaşlı hastalarda (≥ 70 yaş) vildagliptinin genel maruziyeti (günde bir defa 100 mg) %32 oranında artmış ve genç sağlıklı olgularla kıyaslandığında doruk plazma konsantrasyonunda %18 artış olmuştur (18-40 yaş). Fakat bu değişiklikler de klinik olarak anlamlı değildir. Vildagliptin tarafından DPP-4 inhibisyonu yaştan etkilenmemiştir.

Cinsiyet: Erkek ve kadın sağlıklı vakalarda geniş bir yaş ve beden kitle indeksi (BMI) aralığında vildagliptinin farmakokinetiklerinde klinik olarak anlamlı fark gözlenmemiştir. Vildagliptin tarafından DPP-4 inhibisyonu cinsiyetten etkilenmemiştir.

İrk: İrkin vildagliptin farmakokinetikleri üzerinde herhangi bir majör etkisi olmadığını düşündüren sınırlı sayıda veri vardır.

Metformin :

Emilim :

Metforminin oral bir dozunun ardından maksimum plazma konsantrasyonuna (Cmax) yaklaşık 2.5 sa sonra ulaşılır. 500 mg'lık bir metformin tabletin mutlak biyoyararlanımı sağlıklı olgularda yaklaşık %50-60'tır. Oral bir dozun verilmesinin ardından emilmiş fraksiyon dışkıya %20-30 oranında çıkmıştır.

Oral uygulamanın ardından metformin emilimi doyumluğa ulaşabilmektedir.

Yemeklerle birlikte alım metformin emilimini geciktirir ve emilimin ölçüsünü azaltır. 850 mg'lık bir dozun verilmesinin ardından plazma doruk konsantrasyonu %40 daha düşük olmuş, AUC %25 düşmüş ve doruk plazma konsantrasyonuna ulaşma zamanı 35 dakika uzamıştır. Bu düşüşün klinik önemi bilinmemektedir.

Dağılım :

Plazma proteinlerine bağlanması ihmal edilebilir düzeydedir. Metformin eritrositler içinde bölünür. Ortalama dağılım hacmi (Vd) 63-276 litre arasında değişir.

Biyotransformasyon :

Metformin idrara değişmemiş olarak atılır. İnsanlarda saptanmış metabolit yoktur.

Eliminasyon :

Metformin böbrek yoluyla elimine edilir. Metforminin renal klerensi >400 mL/dk'dır ki bu da metforminin glomerüler filtrasyon ve tübüler sekresyon yoluyla elimine edildiğini gösterir. Oral bir dozun ardından görünürdeki terminal eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 6.5 saattir. Böbrek fonksiyonu bozulmuş olduğundan, renal klerens kreatininle orantılı olarak düşer ve böylelikle eliminasyon yarılanma ömrü uzayarak plazmada metformin düzeylerinin artmasına yol açar.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum :

Metformin emiliminin farmakokinetiklerinin doğrusal olmadığı varsayılmaktadır. Her zamanki metformin dozlarında ve doz programlarında kararlı durum plazma konsantrasyonlarına 24-48 sa içerisinde ulaşılır ve bunlar genelde 1 µg/ml'nin altındadır. Kontrollü klinik çalışmalarda maksimum metformin plazma düzeyleri (Cmax) maksimum dozlarda bile 4 µg/ml'yi geçmemiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

GALVUS MET'te yer alan kombinasyon maddeleriyle 13 haftalık hayvan çalışmaları yürütülmüştür. Kombinasyona bağlı yeni bir toksisite saptanmamıştır. Aşağıda vildagliptin veya metformin ile yapılan çalışmalardan elde edilen çalışmaların bulguları yer almaktadır.

Vildagliptin :

Köpeklerde etki görülmeyen doz olan 15 mg/kg'da (Cmax'a göre insan maruziyetinin 7 katı) kalp içi uyarı iletiminde gecikmeler gözlenmiştir.

Sıçanlarda ve farelerde akciğerde köpüklü alveolar makrofajların birikimi gözlenmiştir. Sıçanlarda etki görülmeyen doz 25 mg/kg (AUC'ye göre insanlardaki maruziyetin 5 katı) ve farelerde 750 mg/kg (insanlardaki maruziyetin 142 katı) olarak belirlenmiştir.

Köpeklerde başta yumuşak dışkı, mukoid dışkı, ishal ve yüksek dozlarda fekal kan olmak üzere gastrointestinal semptomlar görülmüştür. Bir etkisizlik düzeyi belirlenmemiştir.

Geleneksel *in vitro* ve *in vivo* genotoksisite testlerinde vildagliptin mutajen bulunmamıştır.

Sıçanlarda yapılan bir fertilité ve erken embriyonik gelişim çalışması vildagliptine bağlı olarak fertilité, üreme performansı veya erken embriyonik gelişimde bozulma kanıtlanmamıştır. Sıçanlarda ve tavşanlarda embriyofetal toksisite değerlendirilmiştir. Sıçanlarda titrek kaburgaların insidansında ve maternal vücut ağırlığı parametrelerinde azalışa bağlı olarak artış görülmüştür ve etki görülmeyen doz 75 mg/kg olmuştur (insan maruziyetinin 10-katı). Tavşanlarda gelişimde gecikme düşündürülen fetal ağırlıktaki azalma ve iskelet değişiklikleri yalnızca şiddetli maternal toksisite varlığında kaydedilmiştir ve etki görülmeyen doz 50 mg/kg olmuştur (insan maruziyetinin 9 katı). Sıçanlarda bir pre- ve

postnatal gelişim çalışması yapılmıştır. ≥ 150 mg/kg dozunda yalnızca maternal toksisite ile ilişkili bulgular görülmüştür ve bunlar vücut ağırlığında geçici bir artış ve F1 neslinde motor aktivitede azalma olmuştur.

Sıçanlarda 900 mg/kg'a kadar oral dozlarda (önerilen maksimum dozda insan maruziyetinin yaklaşık 200 katı) iki yıllık bir karsinogenisite çalışması yapılmıştır. Tümör insidansında vildagliptin'e bağlı artış gözlenmemiştir. Farelerde 1000 mg/kg'a kadar oral dozlarda bir başka iki yıllık karsinogenisite çalışması daha yapılmıştır. Meme adenokarsinomları ve hemanjiyosarkomlarının insidansında bir artış gözlenmiştir ve etkisizlik dozu sırasıyla 500 mg/kg (insanlardaki maruziyetin 59 katı) ve 100 mg/kg (insanlardaki maruziyetin 16 katı) olmuştur. Vildagliptinin ve başlıca metabolitinin genotoksitesinde artış olmaması, tümörlerin yalnızca bir türde görülmesi ve tümörlerin yüksek sistemik maruziyet oranlarında görülmesi nedeniyle farelerde bu tümörlerin insidansında görülen artışın insanlar için anlamlı bir risk teşkil etmediği düşünülür.

Sinomolgus maymunlarında yapılan 13 haftalık bir toksikoloji çalışmasında ≥ 5 mg/kg/gün dozlarında cilt lezyonlarında bir artış kaydedilmiştir. Bunlar hep ekstremitelerin üzerinde (eller, ayaklar, kulaklar ve kuyruk) ortaya çıkmıştır. 5 mg/kg/gün dozunda (100 mg dozundaki insan AUC maruziyetine yaklaşık olarak eşdeğer) yalnızca blisterler görülmüştür. Tedavinin devam etmesine karşın bunlar geri dönüşlü olmuştur ve histopatolojik anormallikler ile ilişkili olmamıştır. ≥ 20 mg/kg/gün dozlarında (100 mg dozunda insanlardaki maruziyetin yaklaşık 3 katı) histopatolojik değişiklikler ile uyumlu cilt dökülmeleri, cilt soyulmaları, kabuklar ve kuyruk ağrıları gözlenmiştir. ≥ 80 mg/kg/gün dozunda kuyrukta nekrotik lezyonlar görülmüştür. 160 mg/kg/gün ile tedavi edilen maymunlarda 4 haftalık bir iyileşme döneminde cilt lezyonları geri dönüşlü olmamıştır.

Metformin :

Geleneksel güvenilirlik farmakoloji, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel ve üreme toksisitesi çalışmalarına göre metformin klinik dış verilerinin hiçbiri insanlarda özel bir risk göstermemektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Hidroksipropilselüloz
Magnezyum stearat
Hipromelloz
Titanyum dioksit (E 171)
Demir oksit, sarı (E 172)
Makrogol 4000
Talk

6.2. Geçimsizlikler

Uygulanmaz.

6.3. Raf ömrü

18 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve orijinal ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Alu/Alu blister. Ambalaj büyüklüğü: 60,120 ve 180 Tablet

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Novartis Ürünleri

34912 Kurtköy – İstanbul

Tel: 0 216 560 10 00

Faks: 0 216 482 64 08

8. RUHSAT NUMARASI

130/68

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 20.01.2011

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-