

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

GLİFOR SR 500 mg uzatılmış salımlı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Bir uzatılmış salımlı tablet 500.00 mg metformin hidroklorüre eşdeğer 526.32 mg metformin hidroklorür DC granül % 95 içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Uzatılmış salımlı tablet.

Beyaz renkli, oblong, çentiksiz uzatılmış salımlı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

GLİFOR SR, insüline bağımlı olmayan (Tip II) diyabette, özellikle diyet ile kontrol altına alnamayan şişman diyabetiklerde kullanılır. GLİFOR SR tek başına ya da diğer oral antidiyabetik ajanlarla veya insülin ile beraber kullanılabilir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Monoterapi ve diğer oral antidiyabetik ajanlar ile birlikte kullanımı

• Olağan başlangıç dozu günde 1 defa alınan 1 adet GLİFOR SR 500 mg tablettir.

• 10-15 gün sonra kan glukoz düzeyleri temel alınarak doz ayarlaması yapılmalıdır.

Dozun yavaş yavaş artırılması gastrointestinal tolerabiliteye olumlu katkıda bulunabilir. Tavsiye edilen maksimum doz günde 4 adet GLİFOR SR 500 mg tablettir.

• Doz, her 10-15 günde akşam yemekleriyle birlikte alınan 500 mg'lık artışlarla maksimum 2000 mg'a çıkartılabilir. Glisemik kontrol öğünlerle birlikte, günde 1 seferde 2000 mg'lık doz olarak alınan GLİFOR SR ile sağlanamazsa, günde 2 sefer 1000 mg'lık dozlar halinde GLİFOR SR alınarak sağlanabilir. Glisemik kontrol hala sağlanamazsa, hastalar günlük maksimum metformin dozu olan 3000 mg'lık standart metformin tablet tedavisine geçebilir.

• Metformin tablet tedavisi görmekte olan hastalarda, GLİFOR SR başlangıç tedavisi çabuk salınan metformin tablet günlük dozuna eşdeğer olmalıdır. Günlük 2000 mg'ın üzerinde metformin tedavisi gören hastalarda GLİFOR SR tablet tedavisine geçiş önerilmez.

• Başka bir oral antidiyabetik ajan tedavisinden GLİFOR SR tablet tedavisine geçilmesi söz konusuysa; diğer ajan ile tedavi sonlandırılarak yukarıda belirtilen dozlarda GLİFOR SR tablet tedavisine geçilir.

İnsülin ile birlikte kullanımı:

Daha iyi kan glukoz kontrolü sağlamak için metformin ve insülin birlikte kullanılabilir. GLİFOR SR 500 mg günde 2-3 kez standart başlama dozuyla verilirken, insülin dozu kan glukoz ölçümleri temel alınarak ayarlanır.

Uygulama şekli:

Sadece ağızdan kullanım içindir.

GLİFOR SR tablet, yemeklerle birlikte veya öğünler arasında, bütün olarak yeterli miktarda su ile yutularak alınır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Metformin böbrek yolu ile atıldığından, tedaviye başlamadan önce ve daha sonra kreatinin klerensi (Cockcroft-Gault formülü ile değerlendirilebilir) ve/veya serum kreatinin düzeyleri belirlenmelidir (bkz. bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

GLİFOR SR, serum kreatinin düzeyi erkeklerde >1.5 mg/dL ve kadınlarda >1.4 mg/dL olan hastalarda kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.3. Kontrendikasyonlar).

Karaciğer yetmezliği:

Metformin alındığında laktik asidoz riski söz konusu olduğundan, fonksiyonel karaciğer yetmezliği olan hastalarda GLİFOR SR kullanılmamalıdır. (bkz. bölüm 5.2. Farmakokinetik özellikler, Karaciğer yetmezliği).

Pediyatrik popülasyon:

GLİFOR SR, 17 yaş ve üzeri hastalarda kullanılabilir.

Mevcut veri eksikliğinden dolayı, GLİFOR SR daha küçük çocuklarda kullanılmamalıdır.

Geriyatrik popülasyon:

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

4.3. Kontrendikasyonlar

- Metformin hidroklorür veya GLİFOR SR'm içeriğindeki herhangi bir yardımcı maddeye karşı aşırı duyarlılık.
- Diyabetik ketoasidoz, diyabetik pre-koma.
- Böbrek yetmezliği veya böbrek disfonksiyonu (Serum kreatinin düzeyi erkeklerde > 1,5 mg/dL ve kadınlarda > 1,4 mg/dL).
- Böbrek fonksiyonunu değiştirme potansiyeli olan akut koşullar:
Dehidratasyon,
Şiddetli enfeksiyon,
Şok,
İyotlu kontrast maddelerin intravasküler uygulanması (bkz. bölüm 4.4. Kullanım için özel uyarılar ve önlemler).
- Doku hipoksisine neden olabilecek akut veya kronik hastalıklar:
Kardiyak veya respiratuvar yetmezlik,
Yakında geçirilen miyokardiyal infarktüs,
Şok
- Karaciğer yetmezliği, akut alkol zehirlenmesi, alkolizm

- Laktasyon (bkz. bölüm 4.6.).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Laktik asidoz

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

Tanısı

Laktik asidoz, takiben koma gelişimine yol açan asidoza bağlı dispne, karın ağrısı ve hipotermi ile karakterizedir. Kan pH'sında azalma, 5 mmol/L'nin altında plazma laktat seviyesi, artmış anyon açığı ve laktat/piruvat oranı diagnostik laboratuvar bulgularıdır. Metabolik asidozdan şüpheleniliyorsa tıbbi ürünle yapılan tedavi hemen kesilmeli ve hasta derhal hastaneye yatırılmalıdır (bkz. bölüm 4.9. Doz aşımı ve tedavisi).

Böbrek fonksiyonlarının izlenmesi

Metformin böbrek yolu ile atıldığından, tedaviye başlamadan önce ve daha sonra kreatinin klerensi (Cockcroft-Gault formülü ile değerlendirilebilir) ve/veya serum kreatinin düzeyleri belirlenmelidir ve bundan sonra düzenli olarak;

- Normal böbrek fonksiyonu olan hastalarda yılda en az 1 kere,
- Kreatinin klerens seviyesi normal seviyede olan hastalarda ve yaşlılarda yılda en az 2 veya 4 kere takip edilmelidir.

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

İyodlu kontrast maddelerinin uygulanması

Radyolojik görüntüleme intravasküler iyodlu kontrast maddelerin uygulanması, böbrek yetmezliğine neden olabileceğinden metformin kullanımı uygulamadan önce veya uygulama sırasında kesilmeli ve ancak 48 saat sonra böbrek fonksiyonlarının değerlendirilip, normal bulunmasını takiben başlanmalıdır.

Cerrahi uygulamalar

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

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

Pediyatrik popülasyon

Metformin ile tedaviye başlamadan önce, Tip II diyabet mellitus tanısı doğrulanmış olması gerekir. Bir yıl süren kontrol edilmiş klinik çalışmalarda gelişme çağında çocuklarda ve ergenlik döneminde metforminin etkisinin olmadığı belirlenmiştir. Fakat uzun dönem verilere dayanarak,

spesifik noktalar mevcuttur. Bundan dolayı, çocuklarda, özellikle ergenlik öncesi çocuklarda metformin ile tedavi esansında parametreler üzerinde metformin etkisi takip edilmesi önerilmelidir.

Diğer önlemler

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

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

Metformin yalnız başına hipoglisemiye neden olmaz, ama insülin ya da sülfonilürelerle birlikte kullanıldığı zaman hipoglisemiye neden olabilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Önerilmeyen kombinasyonlar:

Alkol:

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

İyotlu kontrast maddeler:

İyotlu kontrast maddelerin intravasküler yoldan uygulanması, metformin birikimi ve laktik asidoz riski ile sonuçlanan böbrek yetmezliğine neden olabilir.

Metformin kullanımı uygulamadan önce veya uygulama sırasında kesilmeli ve ancak 48 saat sonra böbrek fonksiyonlarının tekrar değerlendirilip, normal bulunmasını takiben başlanmalıdır.

Birlikte kullanımda dikkat edilmesi gereken ilaçlar:

Glukokortikoidler (sistemik veya lokal uygulama), beta-2 agonistleri ve diüretiklerin intrensek hiperglisemik aktiviteleri vardır. Bu konuda hasta uyarılmalıdır ve özellikle tedavinin başlangıcında daha sık kan glukoz ölçümleri yapılmalıdır. Eğer gerekiyorsa diğer ilaç ile tedavi sırasında ve diğer ilacın kesilmesinden sonra antidiyabetik ilacın dozu ayarlanmalıdır.

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

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi B'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

GLİFOR SR için gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/embriyonal/fetal gelişim/doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı olarak zararlı etkileri olduğunu göstermemektedir (bkz. bölüm 5.3. - Klinik öncesi güvenlilik verileri).

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Gebelik dönemi

İnsanlarda metforminin gebelik sırasında kullanımının güvenli olup olmadığı saptanmamıştır.

Deney hayvanları ile yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde, embriyo veya fetus gelişimi, gestasyon süreci ve doğum öncesi veya doğum sonrası gelişme üzerine direkt ya da dolaylı olarak zararlı bir etkisinin olmadığını göstermiştir. Bununla birlikte hayvan çalışmaları insanların vereceği yanıt yönünden belirleyici olmadığından gebelikte metformin kullanımı tavsiye edilmez.

Laktasyon dönemi

Laktasyon döneminde kontrendikedir. Kullanılmaz.

Üreme yeteneği/Fertilite

Üreme yeteneği üzerindeki etkileri ile ilgili bilgi bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8. İstenmeyen etkiler

Pazarlama sonrası verilerde ve kontrollü klinik çalışmalarda, GLİFOR SR uzatılmış salımlı tabletler ile tedavi edilmiş hastalarda bildirilen istenmeyen etkiler, yapıları ve şiddetleri bakımından GLİFOR SR hemen salımlı tabletler ile tedavi edilmiş hastalarda bildirilenle benzerdir.

Aşağıdaki istenmeyen etkiler, metformin kullanımında meydana gelebilir:

Sıklıklar şöyle tanımlanabilir: Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) ve izole raporlar.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok seyrek:

Uzun süreli metformin kullanımı sonucunda vitamin B12 emiliminin ve serum düzeylerinin azalması. Hastada megaloblastik anemi varsa, böyle bir etiyoloji akla getirilmelidir. Laktik asidoz (bkz. bölüm 4.4. Kullanım için özel uyarılar ve önlemler).

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın:

Tat alma bozuklukları

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın:

Mide bulantısı, kusma, diyare, karın ağrısı ve iştahsızlık gibi gastrointestinal bozukluklar. Bu istenmeyen etkiler en çok tedavi başlangıcında gözlenir ve çoğu vakada kendiliğinden düzelir. Dozun yavaş yavaş artırılması gastrointestinal tolerabiliteyi artırabilir.

Hepato-bilier hastalıklar

İzole raporlar:

Karaciğer fonksiyon testlerinde anormallikler veya hepatit; metforminin kesilmesiyle bu etkiler yok olur.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok seyrek:

Eritem, prurit, ürtiker gibi deri reaksiyonları

Pediyatrik popülasyon:

10-16 yaş arası çocuklarda, bir yıl boyunca yayınlanmış ve satış sonrası veriler ile kontrol edilmiş kliniksel çalışmalara dayanarak, yan etkiler yetişkinlerde görülen yan etkiler ile benzerlik göstermektedir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

85 grama kadar olan metformin dozlarında laktik asidoz gelişebilse bile hipoglisemi görülmemiştir. Yüksek aşırı doz veya eşlik eden metformin riskleri laktik asidoza neden olabilir. Laktik asidoz, medikal bir acil durumdur ve hastanede tedavi edilmelidir. Laktat ve metformini yok etmenin en etkili yöntemi hemodiyalizdir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Biguanid

ATC Kodu: A10BA02

Metformin antihiperglisemik etkileri olan bir biguaniddir, hem bazal hem de postprandiyal plazma glukozunu düşürür. İnsülin salgılamasını uyarmaz ve bu sebeple hipoglisemiye neden olmaz.

Metformin etkisini 3 mekanizma yoluyla gösterir:

- 1- Glukoneojenez ve glikojenoliz inhibe edilerek karaciğerde glukoz üretiminin azaltılması
- 2- İnsülin duyarlılığını artırarak kaslarda periferik glukoz alımının ve kullanımının gelişmesi
- 3- İntestinal glukoz absorpsiyonunun azalması.

Metformin, glikojen sentezi üzerine etki ederek intraselüler glikojen sentezini harekete geçirir.

Metformin membran glukoz taşıyıcılarının (GLUT) transport kapasitesini artırır.

Glisemi üzerindeki etkisinden bağımsız olarak hemen salımlı metforminin insanlarda lipid metabolizması üzerinde faydalı etkileri vardır. Bu durum, orta veya uzun süreli kontrollü klinik çalışmalarda görülmüştür. Hemen salımlı metformin, toplam kolesterolü, LDL kolesterolünü ve trigliserid düzeyleri azaltır. Uzatılmış salımlı formülasyonda benzer bir etkinlik görülmemiştir, bunun muhtemel nedeni akşam uygulamasıdır ve trigliseridlerde artış meydana gelebilir.

Klinik etkinlik:

Prospektif randomize (UKPDS) çalışma, diyet yetmezliğinin ardından ilk seçenek tedavisi olarak hemen salımlı metformin ile tedavi edilmiş aşırı kilolu tip 2 diyabetik hastalarda yoğun kan glukoz kontrolünün uzun süreli yararını göstermiştir. Başarıyla sonuçlanmayan sadece diyet uygulamasından sonra metformin ile tedavi edilmiş aşırı kilolu hastaların sonuçlarının analizi şöyledir:

- Metformin grubunda (29.8 vaka 1000 hasta yılı) sadece diyetle kıyasla (43.3 vaka 1000 hasta yılı), $p=0.0023$ ve kombine sülfonilüre ve insülin monoterapi gruplarına kıyasla (40.1 vaka 1000 hasta yılı), $p=0.0034$ diyabet ile ilgili komplikasyonların mutlak riskinde önemli azalma.
 - Mutlak diyabet ile ilgili mortalite riskinde önemli indirgenme. Metformin 7.5 vaka/1000 hasta yılı, sadece diyet 12.7 vaka/ 1000 hasta yılı, $p=0.017$;
 - Mutlak genel mortalite riskinde önemli indirgenme. Metformin 13.5 vaka 1000 hasta yılı; sadece diyet 20.6 vaka 1000 hasta yılı ($p=0.011$), ve kombine sülfonilüre ve insülin monoterapi grupları 18.9 vaka 1000 hasta yılı ($p=0.021$);
 - Mutlak miyokardiyal infarktüs riskinde önemli indirgenme. Metformin 11 vaka/1000 hasta yılı, sadece diyet 18 vaka/ 1000 hasta yılı ($p=0.01$)
- Sülfonilüre ile kombinasyon şeklinde ikinci tedavi olarak kullanılan metformin için, klinik sonuçta yarar görülmemiştir.
- Tip 1 diyabette, metformin ve insülin kombinasyonu seçilen hastalarda kullanılmıştır, fakat bu kombinasyonun klinik yararı resmi olarak kanıtlanmamıştır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Emilim

Metformin absorpsiyonu, uzatılmış salımlı tabletin bir oral dozundan sonra, hemen salımlı tablete oranla 7 saatlik t_{maks} ile önemli ölçüde gecikir (hemen salımlı tablet için t_{maks} 2.5 saat). Kararlı durum olarak, hemen salımlı formülasyona benzerdir, C_{maks} ve EAA uygulanan dozda orantısal olarak arttırılmaz. 2000 mg metformin uzatılmış salım tabletlerin tek oral uygulamasından sonra EAA değeri, günde iki kez 1000 mg metformin hemen salımlı tabletlerin uygulanmasından sonra görülen değerle benzerdir.

Metformin uzatılmış salım tabletler için denekler arasındaki C_{maks} ve EAA farklılığı metformin hemen salımlı tabletler ile gözlenenle benzerdir.

Uzatılmış salımlı tablet açlık koşullarında uygulandığında, EAA % 30 oranında azalır (C_{maks} ve t_{maks} etkilenmez).

Uzatılmış salımlı formülasyondan metformin absorpsiyonu yemek bileşimi ile değişmez.

Uzatılmış salımlı tabletler olarak 2000 mg metformin dozuna kadar tekrarlanan uygulamadan sonra birikim gözlenmez.

1500 mg'lık metformin uzatılmış salımlı tablet oral uygulamasının ardından, 4-12 saat aralığında ortalama 5. saatte 1193 ng/mL değerinde bir ortalama doruk plazma konsantrasyonu elde edilir.

Dağılım

Plazma proteinlerine bağlanması ihmal edilebilir. Zamana bağlı olarak eritrositler içine de girer. Kan doruk değeri plazma doruk değerinden daha düşüktür ve yaklaşık olarak aynı sürededir. Kırmızı kan hücreleri genellikle dağılımın ikincil bölünmesini gösterir. Ortalama Vd değeri 63-276 L aralığındadır.

Biyotransformasyon

Metformin değişmemiş olarak idrardan atılır. İnsanda metabolit görülmemiştir.

Eliminasyon

Metforminin böbrek atılımı >400 mL/dakikadır; bu da metforminin glomerüler filtrasyon ve tübüler salgılama ile elimine edildiğini gösterir. Bir oral dozun ardından, görünen terminal eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 6.5 saattir.

Böbrek fonksiyonu bozulduğu zaman, böbrek atılımı kreatinin oranında azalır ve dolayısıyla eliminasyon yarı ömrü uzar, bu da plazmada metformin düzeylerinin artmasına neden olur.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Klinik öncesi veriler, güvenilirlik farmakolojisi ve konvansiyonel çalışmalara dayanarak, yinelenen doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel ve toksisitenin artması gibi insanlara hiçbir özel zararının dokunmadığını göstermiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Hidroksipropilmetil selüloz (Methocel K100M CR)

Mikrokristalin selüloz (PH 102)

Magnezyum stearat

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

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

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

28, 56 ve 112 tablet içeren Al-PVC/PE/PVDC blister

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 Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

BİLİM İLAÇ SAN. ve TİC. A.Ş.

34398 Maslak-İstanbul/Türkiye

8. RUHSAT NUMARASI

234/39

9. RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi:12.08.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ