

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DİAFORMİN® 850 mg film tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM:

#### Etkin madde:

Metformin Hidroklorür 850 mg (662.90 mg metformin baza eşdeğer)

#### Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Beyaz, oval, konveks film kaplı tablet

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

DİAFORMİN, tip 2 diabetes mellitus tedavisinde, özellikle fazla kilolu hastalarda kan şekeri kontrolünde tek başına diyet ve egzersizin yetersiz kaldığı durumlarda endikedir.

- DİAFORMİN erişkinlerde, tek başına veya diğer oral antidiyabetik ilaçlarla veya insülin ile birlikte kombine olarak kullanılabilir.
- DİAFORMİN 10 yaş ve üzeri çocuklarda ve adolesanlarda, tek başına veya insülin ile birlikte kombine olarak kullanılabilir.

Sadece diyetin yetersiz kalmasından sonra, ilk seçenek tedavi olarak metforminle tedavi edilen tip 2 diabetli hastalarda diabetik komplikasyonlarda azalma görülmüştür.

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

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

Erişkinlerde:

*Monoterapi ve diğer oral antidiyabetik ajanlarla kombinasyon*

Standart başlangıç dozu yemekler ile birlikte veya yemekten sonra günde 2-3 defa 500 mg veya 850 mg metformin hidroklorürdür.

10-15 gün sonra kan glukoz düzeyleri temel alınarak doz ayarlaması yapılmalıdır. Dozda yapılacak küçük bir artış gastrointestinal tolerabiliteyi arttırabilir.

Metforminin önerilen maksimum dozu üçe bölünmüş doz şeklinde günlük 3 g'dır.

Diğer bir oral antidiyabetik ilaçtan geçiş yapılacaksa; diğer ilaç kesilmeli ve yukarıda belirtilen dozlarda metformin hidroklorür başlanmalıdır.

*İnsülin ile birlikte kullanım*

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

### **Uygulama şekli:**

DİAFORMİN yemekler ile veya yemeklerden sonra bir bardak su ile oral yolla kullanılır.

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

#### **Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

Kreatin klerensinde azalmaya paralel olarak DİAFORMİN'in plazma ve kandaki yarılanma ömrü uzar ve renal klerensi azalır. Bu ise ilacın plazma konsantrasyonlarında artış oluşturur. Bundan dolayı DİAFORMİN serum kreatinin düzeyi 1.5 mg/dL'nin üzerinde olduğu erkek hastalarda ve 1.4 mg/dL'nin üzerinde olduğu kadın hastalarda kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

Karaciğer hastalığı DİAFORMİN tedavisi sırasında laktik asidoz gelişmesi için bir risk faktörü olduğundan DİAFORMİN karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

**Pediyatrik popülasyon:**

DİAFORMİN 10 yaş veya üzeri çocuklarda ve adolesanlarda kullanılabilir.

Bu yaş grubu hastalarda doz:

*Monoterapi ve insülin ile birlikte kullanım*

- Standart başlangıç dozu yemekler ile birlikte veya yemekten sonra günde 1 kez 500 mg veya 850 mg metformin hidroklorürdür.

10-15 gün sonra kan glukoz düzeyleri temel alınarak doz ayarlaması yapılmalıdır. Dozda yapılacak küçük bir artış gastrointestinal tolerabiliteyi arttırabilir. Metformin hidroklorür için önerilen maksimum doz iki veya üçe bölünmüş doz şeklinde günlük 2 g'dır.

**Geriatrik popülasyon:**

Yaşlı kişilerde, böbrek fonksiyonlarının azalma potansiyeli nedeniyle metformin hidroklorür dozu, böbrek fonksiyonlarına göre ayarlanmalıdır. Böbrek fonksiyonlarının düzenli kontrolü gereklidir (bkz. Bölüm 4.4).

**4.3. Kontrendikasyonlar :**

- Metformin veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılıkta,
- Diyabetik ketoasidoz, diyabetik prekomada ve metabolik asidoz durumunda
- Böbrek yetmezliği veya böbrek fonksiyon bozukluğunda ( $Kl_{kr} < 60$  mL/dak.) (serum kreatinin düzeyi erkeklerde  $> 1.5$  mg/dL ve kadınlarda  $> 1.4$  mg/dL, ya da anormal kreatin klirensi),
- Dehidratasyon, ciddi enfeksiyon, şok, iyodlu kontrast maddelerin intravasküler uygulanması gibi böbrek fonksiyonlarını değiştirme potansiyeli olan akut durumlarda (bkz. Bölüm 4.4),
- Kardiyak veya respiratuvar yetmezlik, yakın geçmişte miyokart infarktüsü, şok gibi doku hipoksisine yol açabilecek akut veya kronik hastalıklarda,
- Hepatik yetmezlik, akut alkol intoksikasyonu, alkolizmde,
- Laktasyonda kontrendikedir.



#### 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

##### **Laktik asidoz**

Laktik asidoz, metformin birikimine bağlı olarak görülebilen seyrek; fakat ciddi (hızlı tedavi edilmezse yüksek mortalite riski) bir metabolik komplikasyondur. Metformin kullanan hastalarda bildirilen laktik asidoz vakaları özellikle belirgin böbrek yetmezliği bulunan diyabetik kişilerde görülmektedir. Laktik asidoz sıklığı iyi kontrol edilemeyen diyabet, ketozis, uzun süren açlık, aşırı alkol alımı, karaciğer yetmezliği ve hipoksi ile beraber görülen tüm durumlar gibi diğer ilgili risk faktörlerinin değerlendirilmesiyle azaltılabilir ve azaltılmalıdır.

##### **Tanı:**

Laktik asidoz riski abdominal ağrı ve ciddi asteni gibi sindirim bozuklukları ile kas krampları gibi spesifik olmayan işaretlerin olması durumunda düşünülmelidir.

Laktik asidoz, asidotik dispne, abdominal ağrı, hipotermi ve bunları takip eden koma ile karakterizedir. Tanı koydurucu laboratuvar bulguları düşük kan pH'sı, 5 mmol/L üzerinde plazma laktat düzeyleri, artmış anyon boşluğu ve artmış laktat/pirüvat oranlarıdır. Eğer metabolik asidozdan şüphelenilirse, metformin hemen kesilmeli ve hasta hızla hastaneye yatırılmalıdır (bkz. Bölüm 4.9).

Doktorlar laktik asidoz risk ve belirtileri konusunda hastaları uyarmalıdır.

##### **Böbrek fonksiyonları**

Metformin böbrekler yolu ile vücuttan atıldığından, tedaviye başlamadan önce ve daha sonra düzenli olarak serum kreatinin düzeyleri belirlenmelidir(Cockcroft-Gault formülü kullanılarak serum kreatinin düzeylerinden hesaplanabilir):

- Normal böbrek fonksiyonları olan hastalarda en az yılda bir kez,
- Yaşlı kişilerde ve serum kreatinin düzeyleri normalin üst sınırında olan hastalarda yılda en az iki-dört kez.

Yaşlı kişilerde böbrek fonksiyonlarının azalması sık görülür ve asemptomatiktir. Böbrek fonksiyonlarının bozulabileceği durumlarda, örneğin non-steroidal anti-enflamatuar ilaç (NSAİİ) tedavisine başlanacağı zaman ve diüretik veya antihipertansif tedavi başlanırken özellikle dikkat edilmelidir.

##### **İyodlu kontrast maddelerinin uygulanması**

Radyolojik görüntüleme iyodlu kontrast maddelerin intravasküler uygulanması, böbrek yetmezliğine neden olabileceğinden metformin kullanımını uygulamadan önce veya uygulama sırasında kesilmelidir ve ancak 48 saat sonra böbrek fonksiyonlarının yeniden değerlendirilip, normal bulunmasını takiben başlanmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

##### **Cerrahi**

Metformin; genel, spinal veya peridural anestezi uygulanan cerrahi girişimden 48 saat önce kesilmelidir. Tedaviye, cerrahi girişimi takip eden 48 saatten veya oral beslenme

başlangıcından ve sadece normal böbrek fonksiyonları yerine geldikten sonra tekrar başlanabilir.

### **Çocuk ve adolesanlar Ergenler**

Metformin ile tedaviye başlanmadan önce tip 2 diabetes mellitus tanısı doğrulanmalıdır.

Bir yıl süreli kontrollü klinik çalışmalar boyunca metforminin büyüme ve puberte üzerinde herhangi bir etkisi saptanmamıştır; fakat bu spesifik noktalarda uzun süreli veriler mevcut değildir. Bu nedenle metforminle tedavi edilen, özellikle ergenlik öncesi çocuklarda metforminin bu parametreler üzerindeki etkisinin dikkatli bir şekilde kontrol edilmesi önerilmektedir.

#### *10 ve 12 yaş arası çocuklar:*

Çocuklarda ve adolesanlarda yürütülen kontrollü klinik çalışmalarda, 10 ve 12 yaş arasında yalnızca 15 kişi yer almıştır. Metforminin bu çocuklardaki etkinlik ve güvenilirliği, daha büyük yaştaki çocuk ve adolesanlardaki etkinlik ve güvenilirlikten farklılık göstermese de, 10 ve 12 yaş arası çocuklara reçete edilirken özel dikkat gösterilmesi önerilmektedir.

### **Diğer önlemler**

Bütün hastalara gün boyunca düzenli karbonhidrat dağılımı olan bir diyet uygulanmalıdır. Fazla kilolu hastalar enerjisi kısıtlı diyetlerine devam etmelidir.

Diyabeti izlemek için standart laboratuvar testleri düzenli olarak uygulanmalıdır.

Metformin, tek başına hipoglisemiye neden olmaz. Ancak insülin veya sülfonilürelerle birlikte kullanıldığında bu durum için dikkat edilmesi gerekmektedir.

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

#### Önerilmeyen kombinasyonlar:

##### *Alkol:*

Akut alkol intoksikasyonunda, özellikle aşağıdaki durumlarda laktik asidoz riski artar:

- Açlık veya malnütrisyon,
- Karaciğer yetmezliği.

Bu ilacı kullanırken alkol tüketimi ve alkol içeren ilaçların kullanımından kaçınılmalıdır.

#### *İyodlu kontrast maddeler*

İyodlu kontrast maddelerin intravasküler uygulanması, metformin birikimi ve laktik asidoz riskinde artış ile sonuçlanan böbrek yetmezliğine neden olabilir.

Metformin kullanımı uygulamadan önce ve uygulama sırasında kesilmeli ve ancak 48 saat sonra böbrek fonksiyonlarının yeniden değerlendirilip, normal bulunmasını takiben başlanmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

#### Birlikte kullanımda dikkat edilmesi gereken ilaçlar:

İntrinsik hiperglisemik aktiviteye sahip tıbbi ürünler [örn: glukokortikoidler (sistemik ve lokal olarak uygulanan) sempatomimetikler]:

Özellikle tedavinin başlangıcında daha sık kan glukoz ölçümü yapmak gerekebilir.



İhtiyaç duyulursa, söz konusu tıbbi ürünle tedavi sırasında ve ürünün kesilmesi sonrasında metoformiz dozunu ayarlayınız.

Diüretikler, özellikle de kıvrım diüretikler:

Böbrek fonksiyonun azaltma potansiyeli taşıdıklarından laktik asit asidoz riskini artırabilirler.

*~~Glukokortikoidler (sistemik veya lokal uygulama), beta-2-agonistleri ve diüretikler:~~*

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

*ADE-inhibitörleri:*

ADE-inhibitörleri kan glukoz düzeylerini düşürebilir. Bundan dolayı, diğer ilaç ile tedavi sırasında ve diğer ilacın eklenmesinden veya kesilmesinden sonra metforminin dozu ayarlanmalıdır.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

Bilgi bulunmamaktadır.

**Pediyatrik popülasyon:**

Bilgi bulunmamaktadır.

#### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

**Genel tavsiye**

Gebelik Kategorisi: B

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

Hasta, hamile kalmayı planladığında ve hamilelik boyunca, fetüs malformasyon riskini azaltmak için diyabetin metforminle tedavi edilmemesi, kan glukoz düzeylerini mümkün olduğunca normale yakın tutmak için insülin kullanılması önerilmektedir.

#### **Gebelik dönemi**

Gebelikte diyabetin (gestasyonel veya kronik diyabet) kontrol altında tutulmaması doğumsal anomali ve perinatal mortalite riskinde artış ile ilişkilidir.

Metforminin gebe kadınlarda kullanımından elde edilen sınırlı sayıdaki veriler doğumsal anomali riskinde artışa işaret etmektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar; gebelik, embriyonik veya fetal gelişim, doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bölüm 5.3'e bakınız). Hasta hamile kalmayı planladığında ve hamilelik boyunca, fetüs malformasyon riskini azaltmak için diyabetin metforminle tedavi edilmemesi, kan glukoz düzeylerini mümkün olduğunca normale yakın tutmak için insülin kullanılması önerilmektedir.

## **Laktasyon dönemi**

Metformin insanlarda anne sütüne geçmektedir. Emzirilen yenidoğan/bebeklerde, metformin kullanan annelerde advers etki gözlenmemiştir. Bununla birlikte yalnızca sınırlı veriler mevcut olduğundan metformin ile tedavi sırasında süt emzirme önerilmemektedir. Süt emzirmenin yararlarını ve bebek/yenidoğan üzerindeki potansiyel advers etki gelişme riskini hesaba katarak, süt emzirmeye devam edip etmeme konusunda bir karar verilmelidir.

## **Üreme yeteneği/Fertilite**

Erkek ve dişi farelerde günde kilogram başına 600 mg; vücut yüzey alanı ile karşılaştırıldığında insanlarda tavsiye edilen günlük maksimum dozun 3 katı, gibi yüksek doz metformin kullanımı herhangi bir etki yaratmamıştır. Bu nedenle insanlarda üreme yeteneği ve fertilite üzerinde zararlı etkiler oluşturmayacağını düşündürmektedir.

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

DİAFORMİN monoterapisi hipoglisemiye neden olmaz. Bu nedenle araç veya makine kullanmayı etkilemez.

Fakat, metformin diğer antidiyabetik ilaçlarla (sülfonilüreler, insülin, meglitinidler (repaglinid)) beraber kullanıldığında araç ve makine kullanan hastalar hipoglisemi riski açısından uyarılmalıdır.

## **4.8. İstenmeyen etkiler:**

Tedavi başlangıcında en sık görülen advers reaksiyonlar; bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı ve iştah kaybı olup, bunlar çoğu olguda kendiliğinden kaybolmaktadır. Bunları önlemek için metforminin, günde 2 ya da 3 doz şeklinde alınması ve dozların yavaş bir şekilde artırılması önerilmektedir.

Laktik asidoz gibi ağır bir komplikasyon çok ender olarak ortaya çıkabilir (bölüm 4.4'e bakınız).

Metformin ile tedavi sırasında aşağıdaki istenmeyen etkiler ortaya çıkabilir.

Su terimler ve sıklık dereceleri kullanılmıştır:

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1000$ ); çok seyrek ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

## **Kan ve lenf sistemi bozuklukları**

Çok seyrek: Kan pıhtılaşma bozuklukları, hemolitik anemi

## **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Çok seyrek: Kusma, kas krampları, karın ağrısı, halsizlik, kendini iyi hissetmeme, nefes almada güçlük durumları ile kendini gösteren laktik asidoz (bkz. Bölüm 4.4), metforminin uzun süreli kullanımı ile vitamin B12 emiliminde azalma ve serum düzeylerinde düşme. Hastanın megaloblastik anemi ile başvurması durumunda bu



etiolojinin dikkate alınması önerilir. Kilo kaybı ve zayıflama (kaşeksi), iştah azalması (anoreksi). Titreme, terleme, dudakta ve dilde karıncalanma, solukluk, çarpıntı ve huzursuzluk ile kendini gösteren kan şekerinin normalden düşük olması (hipoglisemi).

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın:

Tat almada bozukluk (ağızda metalik tat), asteni, baş dönmesi ve sersemlik hali, baş ağrısı.

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Çok yaygın:

Bulantı, kusma, diyare, abdominal ağrı, abdominal rahatsızlık hissi, şişkinlik, hazımsızlık, malabsorbsiyon ve iştah kaybı gibi gastrointestinal bozukluklar. Bu istenmeyen etkiler, genellikle tedavinin başlangıcında olur ve pek çok olguda spontan olarak geriler. Önlem olarak, metforminin iki veya üçe bölünmüş günlük dozlarda kullanılması ve yemek sırasında veya yemek sonrasında alınması önerilir. Dozun yavaş yavaş arttırılması da gastrointestinal tolerabiliteyi ~~arttırabilir~~ iyileştirilebilir.

### **Hepato-bilier hastalıklar**

**Çok seyrek:**

Karaciğer fonksiyon testindeki anormallikler veya (karaciğer iltihabı olup yorgunluk, iştah kaybı, kilo kaybı, cildin ve gözün beyaz kısımlarının sararması) ile ilgili izole bildirimler; bunlar metforminin kesilmesi ile düzelmektedir. Kolestatik hepatit; sarılık, açık renkli dışkı, kaşıntı, halsizlik, iştahsızlık ile karakterize durum. Karaciğer enzim seviyelerinde artma.

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

Çok seyrek: Liken planus, cilt döküntüsü, eritem, kaşıntı, ürtiker gibi cilt reaksiyonları

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

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Yayımlanmış ve pazarlama sonrası veriler ve bir yıl süreli 10-16 yaş arası sınırlı pediyatrik popülasyonda yürütülen kontrollü klinik çalışmalarda bildirilen advers olaylar, erişkinlerde bildirilenlere göre içerik ve şiddet yönünden benzerdir.

#### **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

85 g'a kadar olan metformin dozlarında belirli durumlarda laktik asidoz oluşmasına rağmen hipoglisemi görülmemiştir. Metforminin yüksek doz aşımı veya eşlik eden riskler laktik asidoza neden olabilir. Laktik asidoz tıbbi bir acil durumdur ve hastanede tedavi edilmelidir. Laktat ve metformini vücuttan uzaklaştırmanın en etkili yolu hemodiyaliz uygulamaktır.

### 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

#### 5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Oral Antidiyabetik İlaçlar – Biguanidler

ATC kodu: A10BA02

Etki mekanizması:

Metformin antihiperglisemik etkileri ile bazal ve postprandial plazma glukozunu düşüren bir biguaniddir. İnsülin sekresyonunu stimüle etmez ve bundan dolayı hipoglisemi oluşturmaz.

Metformin üç mekanizma ile etki gösterir:

- Glikoneojenez ve glikojenolizi inhibe ederek karaciğer glukoz üretimini azaltır.
- Kaslarda, insülin duyarlılığını arttırarak periferik glukoz alımını ve kullanımını düzeltir.
- İntestinal glukoz emilimini geciktirir.

Metformin, glikojen sentaza etki ederek hücre içi glikojen sentezini uyarır.

Metformin, bilinen tüm membran glukoz taşıyıcılarının (GLUTs) taşıma kapasitesini arttırır. İnsanlarda glisemi üzerindeki etkisinden bağımsız olarak, metforminin lipid metabolizması üzerine yararlı etkileri vardır. Bu durum terapötik dozlarda kontrollü, orta-sürelili veya uzun-sürelili klinik çalışmalarda gösterilmiştir: metformin total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid seviyelerini düşürür.

#### *Klinik etkinlik*

Prospektif randomize (UKPDS) çalışma erişkin hastalarda, tip 2 diyabette yoğun kan glukoz kontrolünün uzun süreli yararlarını ortaya koymuştur.

Tek başına diyet tedavisinin başarısız olmasından ~~Diyet ile tedavinin yetersiz kalmasından~~ sonra metformin ile tedavi edilen fazla kilolu hastalardan elde edilen sonuçlar aşağıda gösterilmiştir:

- Sadece diyetle tedavi edilenlere (43.3 vaka/1000 hasta-yıl),  $p=0.0023$  ve kombine sülfonilüre ve insülin monoterapi gruplarına (40.1 vaka/1000 hasta-yıl),  $p=0.0034$ , karşılık metformin hidroklorür grubunda diyabete-bağlı komplikasyon riskinde belirgin bir düşüş (29.8 vaka/1000 hasta-yıl).
- Diyabete bağlı mortalite riskinde belirgin bir düşüş: metformin ile 7.5 vaka/1000 hasta-yıl, tek başına diyet ile tedavi edilenlerde 12.7 vaka/1000 hasta-yıl,  $p=0.017$ .
- Toplam mortalite riskinde belirgin düşüş: metformin ile 13.5 vaka/1000 hasta-yıl, yalnız diyet ile 20.6 vaka/1000 hasta-yıl ( $p=0.011$ ) ve sülfonilüre ile

kombinasyon ve insülin monoterapisi gruplarında 18.9 vaka/1000 hasta-yıl (p=0.021).

- Miyokart infarktüsü riskinde belirgin düşüş: metformin 11 vaka/1000 hasta-yıl, yalnızca diyet 18 vaka/1000 hasta-yıl (p=0.01)

~~Diyetin yetersiz kalmasından sonra ilk seçenек tedavi olarak metforminle tedavi edilen fazla kilolu tip 2 diyabetli erişkin hastalarda diyabetik komplikasyonlarda azalma görülmüştür.~~

Metformin, ikinci seçenек tedavi olarak sülfonilüre ile birlikte kullanıldığında, klinik sonuçlar açısından yararlılık gösterilememiştir.

Tip 1 diyabette metformin ve insülin kombinasyonu seçilmiş hastalarda uygulanmış; fakat bu kombinasyonun klinik yararları resmi olarak yayınlanmamıştır.

Pediyatrik popülasyon

Bir yıl boyunca tedavi edilen 10-16 yaş arası sınırlı pediyatrik popülasyonda yürütülmüş kontrollü klinik çalışmalarda glisemik kontrolde ~~şeker kontrolünde~~ erişkinlerdekine ~~görülene~~ benzer cevap gösterdiğini ~~kanıtlamıştır.~~ bir yanıt görülmüştür.

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Genel Özellikler

#### Emilim:

Oral metformin alımından sonra,  $t_{max}$ 'a 2,5 saatte erişilir. Sağlıklı kişilerde 500 mg veya 850 mg metformin tabletin mutlak biyoyararlanımı yaklaşık %50-60'dır. Oral alınan dozdan sonra feçeste bulunan emilmeyen kısım ise %20-30'dur.

Oral uygulamadan sonra metformin' in absorpsiyonu doyurulabilir (sature edilebilir) ve tam değildir.

Önerilen metformin dozlarında ve standart doz seması uygulandığında sabit plazma konsantrasyonlarına 24-48 saatte erişilir ve genellikle 1  $\mu$ gmikrogram/mL'den küçüktür. Kontrollü klinik çalışmalarda, maksimum metformin plazma düzeyleri ( $C_{max}$ ), maksimum dozlarda bile 4 $\mu$ gmikrogram/mL' yi geçmez.

Yiyecekler metformin emilimini azaltır ve biraz geciktirir. Yiyecekler ile birlikte 850 mg doz uygulamasını takiben ilacın plazma doruk konsantrasyonunda %40 azalma, eğri altında kalan alanda (EAA) %25 düşüş ve doruk plazma konsantrasyonuna erişimde 35 dakika uzama görülmüştür. Bu azalmanın klinik önemi bilinmemektedir.

#### Dağılım:

Plazma proteinlerine bağlanma ihmal edilebilirdir. Metformin eritrositlerin içinde dağılır. Kan ~~pi~~ doruk konsantrasyonu, plazma ~~pi~~ doruk konsantrasyonundan düşüktür ve yaklaşık olarak aynı zamanda görülür. Kırmızı kan hücreleri dağılımın daha çok ikinci kompartmanını oluşturur. Ortalama sanal dağılım hacmi  $V_d$ 63-276 L arasında değişir.



### Biyotransformasyon:

Metformin idrarla değişmeden atılır. İnsanlarda metaboliti belirlenmemiştir.

### Eliminasyon:

Oral dozu takiben ilacın eliminasyon yarılanma ömrü plazmada 6.5 saattir. Metforminin renal klerensi >400 mL/dakikadır. Bu durum metforminin glomerüler filtrasyon ve tübüler sekresyonla elimine edildiğini göstermektedir. Böbrek fonksiyonlarının azaldığı durumlarda, kreatinin oranına bağlı olarak renal klerens azalır ve eliminasyon yarılanma ömrü uzar. Bu durum metforminin plazma konsantrasyonlarının artmasına neden olur.

### Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Metformin absorpsiyonunun farmakokinetiğinin doğrusal olmadığı tahmin edilmektedir.

## **Hastalardaki karakteristik özellikler**

### Yaşlılarda:

Veri yoktur.

### Pediyatrik hastalarda:

Tek doz çalışması: Metformin 500 mg tek dozundan sonra pediyatrik hastalar sağlıklı erişkinlerde görülene benzer farmakokinetik profil göstermektedir.

Çoklu doz çalışması: Veriler bir çalışma ile sınırlıdır. 7 gün için günlük iki defa 500 mg tekrarlayan dozlardan sonra plazma doruk konsantrasyonu ( $C_{max}$ ) ve sistemik maruziyet ( $EAA_{0-t}$ ) 14 gün için günlük iki defa 500 mg tekrarlayan doz alan diyabetik erişkinlere kıyasla sırasıyla yaklaşık %33 ve %40 azalmıştır. Doz, glisemik kontrole göre bireysel olarak ayarlandığından, bunun klinik bir anlamı yoktur.

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

İlacın güvenilirlik farmakolojisi, tekrarlayan doz toksitesi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel ve üreme toksitesine dayalı klinik çalışmalardan elde edilen prelinik hayvan çalışmalarının verileri, insanlara yönelik belirgin bir tehlike ortaya koymamaktadır.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

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

PVP K30

Avicel pH 102

Magnezyum stearat

Opadry

Etil alkol

### **6.2. Geçimsizlikler**

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.



### **6.3. Raf ömrü**

24 ay

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

25°C' nin altındaki oda sıcaklıklarında saklayınız.

Çocukların göremeyeceği, erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklayınız.

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

PVC/alüminyum blister.

100 tabletlik ambalajlar

### **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 yönetmelikleri' ne uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Ali Raif İlaç San. A.Ş.  
Yeşilce Mh  
Doğa Sokak No:4  
34418 Kağıthane/İstanbul

## **8. RUHSAT NUMARASI**

208/97

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

**İlk ruhsat tarihi:** 02.10.2006

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DİAFORMİN® 850 mg film tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM:

#### Etkin madde:

Metformin Hidroklorür 850 mg (662.90 mg metformin baza eşdeğer)

#### Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Beyaz, oval, konveks film kaplı tablet

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

DİAFORMİN, tip 2 diabetes mellitus tedavisinde, özellikle fazla kilolu hastalarda kan şekeri kontrolünde tek başına diyet ve egzersizin yetersiz kaldığı durumlarda endikedir.

- DİAFORMİN erişkinlerde, tek başına veya diğer oral antidiyabetik ilaçlarla veya insülin ile birlikte kombine olarak kullanılabilir.
- DİAFORMİN 10 yaş ve üzeri çocuklarda ve adolesanlarda, tek başına veya insülin ile birlikte kombine olarak kullanılabilir.

Sadece diyetin yetersiz kalmasından sonra, ilk seçenek tedavi olarak metforminle tedavi edilen tip 2 diabetli hastalarda diabetik komplikasyonlarda azalma görülmüştür.

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

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

Erişkinlerde:

*Monoterapi ve diğer oral antidiyabetik ajanlarla kombinasyon*

Standart başlangıç dozu yemekler ile birlikte veya yemekten sonra günde 2-3 defa 500 mg veya 850 mg metformin hidroklorürdür.

10-15 gün sonra kan glukoz düzeyleri temel alınarak doz ayarlaması yapılmalıdır. Dozda yapılacak küçük bir artış gastrointestinal tolerabiliteyi arttırabilir.

Metforminin önerilen maksimum dozu üçe bölünmüş doz şeklinde günlük 3 g'dır.

Diğer bir oral antidiyabetik ilaçtan geçiş yapılacaksa; diğer ilaç kesilmeli ve yukarıda belirtilen dozlarda metformin hidroklorür başlanmalıdır.

*İnsülin ile birlikte kullanım*

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

### **Uygulama şekli:**

DİAFORMİN yemekler ile veya yemeklerden sonra bir bardak su ile oral yolla kullanılır.

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

#### **Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

Kreatin klerensinde azalmaya paralel olarak DİAFORMİN'in plazma ve kandaki yarılanma ömrü uzar ve renal klerensi azalır. Bu ise ilacın plazma konsantrasyonlarında artış oluşturur. Bundan dolayı DİAFORMİN serum kreatinin düzeyi 1.5 mg/dL'nin üzerinde olduğu erkek hastalarda ve 1.4 mg/dL'nin üzerinde olduğu kadın hastalarda kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

Karaciğer hastalığı DİAFORMİN tedavisi sırasında laktik asidoz gelişmesi için bir risk faktörü olduğundan DİAFORMİN karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).



**Pediyatrik popülasyon:**

DİAFORMİN 10 yaş veya üzeri çocuklarda ve adolesanlarda kullanılabilir.

Bu yaş grubu hastalarda doz:

*Monoterapi ve insülin ile birlikte kullanım*

- Standart başlangıç dozu yemekler ile birlikte veya yemekten sonra günde 1 kez 500 mg veya 850 mg metformin hidroklorürdür.

10-15 gün sonra kan glukoz düzeyleri temel alınarak doz ayarlaması yapılmalıdır. Dozda yapılacak küçük bir artış gastrointestinal tolerabiliteyi arttırabilir. Metformin hidroklorür için önerilen maksimum doz iki veya üçe bölünmüş doz şeklinde günlük 2 g'dır.

**Geriatrik popülasyon:**

Yaşlı kişilerde, böbrek fonksiyonlarının azalma potansiyeli nedeniyle metformin hidroklorür dozu, böbrek fonksiyonlarına göre ayarlanmalıdır. Böbrek fonksiyonlarının düzenli kontrolü gereklidir (bkz. Bölüm 4.4).

**4.3. Kontrendikasyonlar :**

- Metformin veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılıkta,
- Diyabetik ketoasidoz, diyabetik prekomada ve metabolik asidoz durumunda
- Böbrek yetmezliği veya böbrek fonksiyon bozukluğunda ( $Cl_{kr} < 60$  mL/dak.) (serum kreatinin düzeyi erkeklerde  $> 1.5$  mg/dL ve kadınlarda  $> 1.4$  mg/dL, ya da anormal kreatin klirensi),
- Dehidratasyon, ciddi enfeksiyon, şok, iyodlu kontrast maddelerin intravasküler uygulanması gibi böbrek fonksiyonlarını değiştirme potansiyeli olan akut durumlarda (bkz. Bölüm 4.4),
- Kardiyak veya respiratuvar yetmezlik, yakın geçmişte miyokart infarktüsü, şok gibi doku hipoksisine yol açabilecek akut veya kronik hastalıklarda,
- Hepatik yetmezlik, akut alkol intoksikasyonu, alkolizmde,
- Laktasyonda kontrendikedir.

#### 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

##### **Laktik asidoz**

Laktik asidoz, metformin birikimine bağlı olarak görülebilen seyrek; fakat ciddi (hızlı tedavi edilmezse yüksek mortalite riski) bir metabolik komplikasyondur. Metformin kullanan hastalarda bildirilen laktik asidoz vakaları özellikle belirgin böbrek yetmezliği bulunan diyabetik kişilerde görülmektedir. Laktik asidoz sıklığı iyi kontrol edilemeyen diyabet, ketozis, uzun süren açlık, aşırı alkol alımı, karaciğer yetmezliği ve hipoksi ile beraber görülen tüm durumlar gibi diğer ilgili risk faktörlerinin değerlendirilmesiyle azaltılabilir ve azaltılmalıdır.

##### **Tanı:**

Laktik asidoz riski abdominal ağrı ve ciddi asteni gibi sindirim bozuklukları ile kas krampları gibi spesifik olmayan işaretlerin olması durumunda düşünülmelidir.

Laktik asidoz, asidotik dispne, abdominal ağrı, hipotermi ve bunları takip eden koma ile karakterizedir. Tanı koydurucu laboratuvar bulguları düşük kan pH'sı, 5 mmol/L üzerinde plazma laktat düzeyleri, artmış anyon boşluğu ve artmış laktat/pirüvat oranlarıdır. Eğer metabolik asidozdan şüphelenilirse, metformin hemen kesilmeli ve hasta hızla hastaneye yatırılmalıdır (bkz. Bölüm 4.9).

Doktorlar laktik asidoz risk ve belirtileri konusunda hastaları uyarmalıdır.

##### **Böbrek fonksiyonları**

Metformin böbrekler yolu ile vücuttan atıldığından, tedaviye başlamadan önce ve daha sonra düzenli olarak serum kreatinin düzeyleri belirlenmelidir(Cockcroft-Gault formülü kullanılarak serum kreatinin düzeylerinden hesaplanabilir):

- Normal böbrek fonksiyonları olan hastalarda en az yılda bir kez,
- Yaşlı kişilerde ve serum kreatinin düzeyleri normalin üst sınırında olan hastalarda yılda en az iki-dört kez.

Yaşlı kişilerde böbrek fonksiyonlarının azalması sık görülür ve asemptomatiktir. Böbrek fonksiyonlarının bozulabileceği durumlarda, örneğin non-steroidal anti-enflamatuar ilaç (NSAİİ) tedavisine başlanacağı zaman ve diüretik veya antihipertansif tedavi başlanırken özellikle dikkat edilmelidir.

##### **İyodlu kontrast maddelerinin uygulanması**

Radyolojik görüntüleme iyodlu kontrast maddelerin intravasküler uygulanması, böbrek yetmezliğine neden olabileceğinden metformin kullanımını uygulamadan önce veya uygulama sırasında kesilmelidir ve ancak 48 saat sonra böbrek fonksiyonlarının yeniden değerlendirilip, normal bulunmasını takiben başlanmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

##### **Cerrahi**

Metformin; genel, spinal veya peridural anestezi uygulanan cerrahi girişimden 48 saat önce kesilmelidir. Tedaviye, cerrahi girişimi takip eden 48 saatten veya oral beslenme

başlangıcından ve sadece normal böbrek fonksiyonları yerine geldikten sonra tekrar başlanabilir.

### **Çocuk ve adolesanlar Ergenler**

Metformin ile tedaviye başlanmadan önce tip 2 diabetes mellitus tanısı doğrulanmalıdır.

Bir yıl süreli kontrollü klinik çalışmalar boyunca metforminin büyüme ve puberte üzerinde herhangi bir etkisi saptanmamıştır; fakat bu spesifik noktalarda uzun süreli veriler mevcut değildir. Bu nedenle metforminle tedavi edilen, özellikle ergenlik öncesi çocuklarda metforminin bu parametreler üzerindeki etkisinin dikkatli bir şekilde kontrol edilmesi önerilmektedir.

#### *10 ve 12 yaş arası çocuklar:*

Çocuklarda ve adolesanlarda yürütülen kontrollü klinik çalışmalarda, 10 ve 12 yaş arasında yalnızca 15 kişi yer almıştır. Metforminin bu çocuklardaki etkinlik ve güvenilirliği, daha büyük yaşta çocuk ve adolesanlardaki etkinlik ve güvenilirlikten farklılık göstermese de, 10 ve 12 yaş arası çocuklara reçete edilirken özel dikkat gösterilmesi önerilmektedir.

### **Diğer önlemler**

Bütün hastalara gün boyunca düzenli karbonhidrat dağılımı olan bir diyet uygulanmalıdır. Fazla kilolu hastalar enerjisi kısıtlı diyetlerine devam etmelidir. Diyabeti izlemek için standart laboratuvar testleri düzenli olarak uygulanmalıdır. Metformin, tek başına hipoglisemiye neden olmaz. Ancak insülin veya sülfonilürelerle birlikte kullanıldığında bu durum için dikkat edilmesi gerekmektedir.

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

### Önerilmeyen kombinasyonlar:

#### *Alkol:*

Akut alkol intoksikasyonunda, özellikle aşağıdaki durumlarda laktik asidoz riski artar:

- Açlık veya malnütrisyon,
- Karaciğer yetmezliği.

Bu ilacı kullanırken alkol tüketimi ve alkol içeren ilaçların kullanımından kaçınılmalıdır.

#### *İyodlu kontrast maddeler*

İyodlu kontrast maddelerin intravasküler uygulanması, metformin birikimi ve laktik asidoz riskinde artış ile sonuçlanan böbrek yetmezliğine neden olabilir.

Metformin kullanımını uygulamadan önce ve uygulama sırasında kesilmeli ve ancak 48 saat sonra böbrek fonksiyonlarının yeniden değerlendirilip, normal bulunmasını takiben başlanmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Birlikte kullanımda dikkat edilmesi gereken ilaçlar:

İntrinsik hiperglisemik aktiviteye sahip tıbbi ürünler [örn: glukortikoidler (sistemik ve lokal olarak uygulanan) sempatomimetikler]:

Özellikle tedavinin başlangıcında daha sık kan glukoz ölçümü yapmak gerekebilir.



İhtiyaç duyulursa, söz konusu tıbbi ürünle tedavi sırasında ve ürünün kesilmesi sonrasında metformin dozunu ayarlayınız.

Diüretikler, özellikle de kıvrım diüretikler:

Böbrek fonksiyonunun azaltma potansiyeli taşıdıklarından laktik asit asidoz riskini artırabilirler.

*ADE-inhibitörleri:*

ADE-inhibitörleri kan glukoz düzeylerini düşürebilir. Bundan dolayı, diğer ilaç ile tedavi sırasında ve diğer ilacın eklenmesinden veya kesilmesinden sonra metforminin dozu ayarlanmalıdır.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

Bilgi bulunmamaktadır.

**Pediyatrik popülasyon:**

Bilgi bulunmamaktadır.

#### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

**Genel tavsiye**

Gebelik Kategorisi: B

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

Hasta, hamile kalmayı planladığında ve hamilelik boyunca, fetüs malformasyon riskini azaltmak için diyabetin metforminle tedavi edilmemesi, kan glukoz düzeylerini mümkün olduğunca normale yakın tutmak için insülin kullanılması önerilmektedir.

#### **Gebelik dönemi**

Gebelikte diyabetin (gestasyonel veya kronik diyabet) kontrol altında tutulmaması doğumsal anomali ve perinatal mortalite riskinde artış ile ilişkilidir.

Metforminin gebe kadınlarda kullanımından elde edilen sınırlı sayıdaki veriler doğumsal anomali riskinde artışa işaret etmektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar; gebelik, embriyonik veya fetal gelişim, doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bölüm 5.3'e bakınız). Hasta hamile kalmayı planladığında ve hamilelik boyunca, fetüs malformasyon riskini azaltmak için diyabetin metforminle tedavi edilmemesi, kan glukoz düzeylerini mümkün olduğunca normale yakın tutmak için insülin kullanılması önerilmektedir.

#### **Laktasyon dönemi**

Metformin insanlarda anne sütüne geçmektedir. Emzirilen yenidoğan/bebeklerde, metformin kullanan annelerde advers etki gözlenmemiştir. Bununla birlikte yalnızca sınırlı veriler mevcut olduğundan metformin ile tedavi sırasında süt emzirme önerilmemektedir. Süt emzirmenin yararlarını ve bebek/yenidoğan üzerindeki

potansiyel advers etki gelişme riskini hesaba katarak, süt emzirmeye devam edip etmeme konusunda bir karar verilmelidir.

### **Üreme yeteneği/Fertilite**

Erkek ve dişi farelerde günde kilogram başına 600 mg; vücut yüzey alanı ile karşılaştırıldığında insanlarda tavsiye edilen günlük maksimum dozun 3 katı, gibi yüksek doz metformin kullanımı herhangi bir etki yaratmamıştır. Bu nedenle insanlarda üreme yeteneği ve fertilite üzerinde zararlı etkiler oluşturmayacağını düşündürmektedir.

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

DİAFORMİN monoterapisi hipoglisemiye neden olmaz. Bu nedenle araç veya makine kullanmayı etkilemez.

Fakat, metformin diğer antidiyabetik ilaçlarla (sülfonilüreler, insülin, meglitinidler (repaglinid)) beraber kullanıldığında araç ve makine kullanan hastalar hipoglisemi riski açısından uyarılmalıdır.

### **4.8. İstenmeyen etkiler:**

Tedavi başlangıcında en sık görülen advers reaksiyonlar; bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı ve iştah kaybı olup, bunlar çoğu olguda kendiliğinden kaybolmaktadır. Bunları önlemek için metforminin, günde 2 ya da 3 doz şeklinde alınması ve dozların yavaş bir şekilde artırılması önerilmektedir.

Laktik asidoz gibi ağır bir komplikasyon çok ender olarak ortaya çıkabilir (bölüm 4.4'e bakınız).

Metformin ile tedavi sırasında aşağıdaki istenmeyen etkiler ortaya çıkabilir.

Su terimler ve sıklık dereceleri kullanılmıştır:

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1000$ ); çok seyrek ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

### **Kan ve lenf sistemi bozuklukları**

Çok seyrek: Kan pıhtılaşma bozuklukları, hemolitik anemi

### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Çok seyrek: Kusma, kas krampları, karın ağrısı, halsizlik, kendini iyi hissetmeme, nefes almada güçlük durumları ile kendini gösteren laktik asidoz (bkz. Bölüm 4.4), metforminin uzun süreli kullanımı ile vitamin B12 emiliminde azalma ve serum düzeylerinde düşme. Hastanın megaloblastik anemi ile başvurması durumunda bu etiyolojinin dikkate alınması önerilir. Kilo kaybı ve zayıflama (kaşeksi), iştah azalması (anoreksi). Titreme, terleme, dudakta ve dilde karıncalanma, solukluk, çarpıntı ve huzursuzluk ile kendini gösteren kan şekerinin normalden düşük olması (hipoglisemi).



## **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın:

Tat almada bozukluk (ağızda metalik tat), asteni, baş dönmesi ve sersemlik hali, baş ağrısı.

## **Gastrointestinal hastalıklar**

Çok yaygın:

Bulantı, kusma, diyare, abdominal ağrı, abdominal rahatsızlık hissi, şişkinlik, hazımsızlık, malabsorbsiyon ve iştah kaybı gibi gastrointestinal bozukluklar. Bu istenmeyen etkiler, genellikle tedavinin başlangıcında olur ve pek çok olguda spontan olarak geriler. Önlem olarak, metforminin iki veya üçe bölünmüş günlük dozlarda kullanılması ve yemek sırasında veya yemek sonrasında alınması önerilir. Dozun yavaş yavaş artırılması da gastrointestinal tolerabiliteyi ~~arttırabilir~~ iyileştirilebilir.

## **Hepato-bilier hastalıklar**

**Çok seyrek:**

Karaciğer fonksiyon testindeki anormallikler veya (karaciğer iltihabı olup yorgunluk, iştah kaybı, kilo kaybı, cildin ve gözün beyaz kısımlarının sararması) ile ilgili izole bildirimler; bunlar metforminin kesilmesi ile düzelmektedir. Kolestatik hepatit; sarılık, açık renkli dışkı, kaşıntı, halsizlik, iştahsızlık ile karakterize durum. Karaciğer enzim seviyelerinde artma.

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

Çok seyrek: Liken planus, cilt döküntüsü, eritem, kaşıntı, ürtiker gibi cilt reaksiyonları

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

### **Pediyatrik popülasyon:**

Yayımlanmış ve pazarlama sonrası veriler ve bir yıl süreli 10-16 yaş arası sınırlı pediyatrik popülasyonda yürütülen kontrollü klinik çalışmalarda bildirilen advers olaylar, erişkinlerde bildirilenlere göre içerik ve şiddet yönünden benzerdir.

### **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**

85 g'a kadar olan metformin dozlarında belirli durumlarda laktik asidoz oluşmasına rağmen hipoglisemi görülmemiştir. Metforminin yüksek doz aşımı veya eşlik eden riskler laktik asidoza neden olabilir. Laktik asidoz tıbbi bir acil durumdur ve hastanede tedavi edilmelidir. Laktat ve metformini vücuttan uzaklaştırmanın en etkili yolu hemodiyaliz uygulamaktır.



## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Oral Antidiyabetik İlaçlar – Biguanidler  
ATC kodu: A10BA02

Etki mekanizması:

Metformin antihiperglisemik etkileri ile bazal ve postprandial plazma glukozunu düşüren bir biguaniddir. İnsülin sekresyonunu stimüle etmez ve bundan dolayı hipoglisemi oluşturmaz.

Metformin üç mekanizma ile etki gösterir:

- Glikoneojenez ve glikojenolizi inhibe ederek karaciğer glukoz üretimini azaltır.
- Kaslarda, insülin duyarlılığını arttırarak periferik glukoz alımını ve kullanımını düzeltir.
- İntestinal glukoz emilimini geciktirir.

Metformin, glikojen sentaza etki ederek hücre içi glikojen sentezini uyarır.

Metformin, bilinen tüm membran glukoz taşıyıcılarının (GLUTs) taşıma kapasitesini arttırır. İnsanlarda glisemi üzerindeki etkisinden bağımsız olarak, metforminin lipid metabolizması üzerine yararlı etkileri vardır. Bu durum terapötik dozlarda kontrollü, orta-sürelili veya uzun-sürelili klinik çalışmalarda gösterilmiştir: metformin total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid seviyelerini düşürür.

#### *Klinik etkinlik*

Prospektif randomize (UKPDS) çalışma erişkin hastalarda, tip 2 diyabette yoğun kan glukoz kontrolünün uzun süreli yararlarını ortaya koymuştur.

Tek başına diyet tedavisinin başarısız olmasından sonra metformin ile tedavi edilen fazla kilolu hastalardan elde edilen sonuçlar aşağıda gösterilmiştir:

- Sadece diyetle tedavi edilenlere (43.3 vaka/1000 hasta-yıl),  $p=0.0023$  ve kombine sülfonilüre ve insülin monoterapi gruplarına (40.1 vaka/1000 hasta-yıl),  $p=0.0034$ , karşılık metformin hidroklorür grubunda diyabete-bağlı komplikasyon riskinde belirgin bir düşüş (29.8 vaka/1000 hasta-yıl).
- Diyabete bağlı mortalite riskinde belirgin bir düşüş: metformin ile 7.5 vaka/1000 hasta-yıl, tek başına diyet ile tedavi edilenlerde 12.7 vaka/1000 hasta-yıl,  $p=0.017$ .
- Toplam mortalite riskinde belirgin düşüş: metformin ile 13.5 vaka/1000 hasta-yıl, yalnız diyet ile 20.6 vaka/1000 hasta-yıl ( $p=0.011$ ) ve sülfonilüre ile kombinasyon ve insülin monoterapisi gruplarında 18.9 vaka/1000 hasta-yıl ( $p=0.021$ ).
- Miyokart infarktüsü riskinde belirgin düşüş: metformin 11 vaka/1000 hasta-yıl, yalnızca diyet 18 vaka/1000 hasta-yıl ( $p=0.01$ )

Metformin, ikinci seçenek tedavi olarak sülfonilüre ile birlikte kullanıldığında, klinik sonuçlar açısından yararlılık gösterilememiştir.

Tip 1 diyabette metformin ve insülin kombinasyonu seçilmiş hastalarda uygulanmış; fakat bu kombinasyonun klinik yararları resmi olarak yayınlanmamıştır.

### Pediyatrik popülasyon

Bir yıl boyunca tedavi edilen 10-16 yaş arası sınırlı pediyatrik popülasyonda yürütülmüş kontrollü klinik çalışmalarda glisemik kontrolde erişkinlerdekine benzer bir yanıt görülmüştür.

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Genel Özellikler

#### Emilim:

Oral metformin alımından sonra,  $t_{max}$ 'a 2,5 saatte erişilir. Sağlıklı kişilerde 500 mg veya 850 mg metformin tabletin mutlak biyoyararlanımı yaklaşık %50-60'dır. Oral alınan dozdan sonra feçeste bulunan emilmeyen kısım ise %20-30'dur.

Oral uygulamadan sonra metformin' in absorpsiyonu doyurulabilir (sature edilebilir) ve tam değildir.

Önerilen metformin dozlarında ve standart doz seması uygulandığında sabit plazma konsantrasyonlarına 24-48 saatte erişilir ve genellikle 1  $\mu$ gmikrogram/mL'den küçüktür. Kontrollü klinik çalışmalarda, maksimum metformin plazma düzeyleri ( $C_{max}$ ), maksimum dozlarda bile 4  $\mu$ gmikrogram/mL' yi geçmez.

Yiyecekler metformin emilimini azaltır ve biraz geciktirir. Yiyecekler ile birlikte 850 mg doz uygulamasını takiben ilacın plazma doruk konsantrasyonunda %40 azalma, eğri altında kalan alanda (EAA) %25 düşüş ve doruk plazma konsantrasyonuna erişimde 35 dakika uzama görülmüştür. Bu azalmanın klinik önemi bilinmemektedir.

#### Dağılım:

Plazma proteinlerine bağlanma ihmal edilebilir. Metformin eritrositlerin içinde dağılır. Kan  $\pi$ k doruk konsantrasyonu, plazma  $\pi$ k doruk konsantrasyonundan düşüktür ve yaklaşık olarak aynı zamanda görülür. Kırmızı kan hücreleri dağılımın daha çok ikinci kompartmanını oluşturur. Ortalama sanal dağılım hacmi  $V_d$ 63-276 L arasında değişir.

#### Biyotransformasyon:

Metformin idrarla değişmeden atılır. İnsanlarda metaboliti belirlenmemiştir.

#### Eliminasyon:

Oral dozu takiben ilacın eliminasyon yarılanma ömrü plazmada 6.5 saattir. Metforminin renal klerensi >400 mL/dakikadır. Bu durum metforminin glomerüler filtrasyon ve tübüler sekresyonla elimine edildiğini göstermektedir. Böbrek fonksiyonlarının azaldığı durumlarda, kreatinin oranına bağlı olarak renal klerens azalır ve eliminasyon yarılanma ömrü uzar. Bu durum metforminin plazma konsantrasyonlarının artmasına neden olur.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Metformin absorpsiyonunun farmakokinetiğinin doğrusal olmadığı tahmin edilmektedir.

**Hastalardaki karakteristik özellikler**

Yaşlılarda:

Veri yoktur.

Pediyatrik hastalarda:

Tek doz çalışması: Metformin 500 mg tek dozundan sonra pediyatrik hastalar sağlıklı erişkinlerde görülene benzer farmakokinetik profil göstermektedir.

Çoklu doz çalışması: Veriler bir çalışma ile sınırlıdır. 7 gün için günlük iki defa 500 mg tekrarlayan dozlardan sonra plazma doruk konsantrasyonu ( $C_{max}$ ) ve sistemik maruziyet ( $EAA_{0-t}$ ) 14 gün için günlük iki defa 500 mg tekrarlayan doz alan diyabetik erişkinlere kıyasla sırasıyla yaklaşık %33 ve %40 azalmıştır. Doz, glisemik kontrole göre bireysel olarak ayarlandığından, bunun klinik bir anlamı yoktur.

**5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

İlacın güvenilirlik farmakolojisi, tekrarlayan doz toksitesi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel ve üreme toksitesine dayalı klinik çalışmalardan elde edilen prelinik hayvan çalışmalarının verileri, insanlara yönelik belirgin bir tehlike ortaya koymamaktadır.

**6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

**6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

PVP K30

Avicel pH 102

Magnezyum stearat

Opadry

Etil alkol

**6.2. Geçimsizlikler**

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

**6.3. Raf ömrü**

24 ay

**6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C' nin altındaki oda sıcaklıklarında saklayınız.

Çocukların göremeyeceği, erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklayınız.



### **6. 5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

PVC/alüminyum blister.  
100 tabletlik ambalajlar

### **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 yönetmelikleri’ ne uygun olarak imha edilmelidir.

### **7. RUHSAT SAHİBİ**

Ali Raif İlaç San. A.Ş.  
Yeşilce Mh  
Doğa Sokak No:4  
34418 Kağıthane/İstanbul

### **8. RUHSAT NUMARASI**

208/97

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

**İlk ruhsat tarihi:** 02.10.2006

### **10. KÜB’ÜN YENİLENME TARİHİ**