

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DİAMET 1000 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir film kaplı tablet, 780 mg metformin baza eşdeğer 1000 mg metformin hidroklorür içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Beyaz renkli, oblong, bir yüzü çentikli, film kaplı tablet. Tablet iki eşit parçaya bölünebilir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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

- DİAMET erişkinlerde, tek başına veya diğer oral antidiyabetik ilaçlarla veya insülin ile birlikte kombine olarak kullanılabilir.
- DİAMET 10 yaş ve üzeri çocuklarda ve ergenlerde, tek başına veya insülin ile birlikte kombine olarak kullanılabilir.
- Yalnız yaşam tarzı değişikliğinin glukoz değerlerini normal sınırlarda tutmakta yetersiz kaldığı durumda, en az bir risk faktörü olan prediyabetik bireylerde tip 2 diabetes mellitusun önlenmesi.

Sadece diyetin yetersiz kalmasından sonra, ilk seçenek tedavi olarak metformin ile tedavi edilen tip 2 diyabetli fazla kilolu erişkin hastalarda diyabetik komplikasyonlarda azalma görülmüştür (Bkz. Bölüm 5.1).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Böbrek fonksiyonu normal olan erişkinlerde (*Glomerüler filtrasyon oranı (GFR) \geq 90 mL/dak*):

Monoterapi ve diğer oral antidiyabetik ilaçlarla kombinasyon

Standart başlangıç dozu yemekler ile birlikte veya yemekten sonra günde 2-3 kez 1 tablet 500 mg veya 850 mg metformin hidroklorürdür.

10-15 gün sonra kan glukoz düzeyleri temel alınarak doz ayarlaması yapılmalıdır. Dozun yavaş bir şekilde artırılması gastrointestinal tolerabiliteyi iyileştirebilir.

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.

Pre-diyabet endikasyonunda monoterapi

Standart başlangıç dozu yemekler ile birlikte veya yemeklerden sonra günde 2 doza bölünmüş şekilde 1000 ila 1700 mg metformin hidroklorürdür. Hastanın tedaviye devam edip etmeme ihtiyacını değerlendirmek için glisemik durumu ve aynı zamanda risk faktörleri düzenli aralıklarla takip edilmelidir.

İnsülin ile birlikte kullanım

Daha iyi kan glukoz kontrolü sağlamak için metformin ve insülin birlikte kullanılabilir.

Metformin hidroklorür günde 2 veya 3 kez 500 mg veya 850 mg standart başlama dozuyla verilirken, insülin dozu kan glukoz ölçümleri temel alınarak ayarlanır.

Uygulama şekli:

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Metformin ile tedaviye başlamadan önce ve sonrasında her yıl en az bir kez olmak üzere Glomerüler Filtrasyon Oranı (GFR) değerlendirilmelidir. Böbrek fonksiyon bozukluğunun ilerlemesi açısından risk taşıyan hastalarda ve yaşlı hastalarda böbrek fonksiyonu daha sık aralıklarla örn; her 3 ya da 6 ayda bir mutlaka değerlendirilmelidir.

GFR (mL/dak)	Toplam maksimum günlük doz (günde 2 ya da 3'e bölünmüş şekilde)	Ek önlemler
60- 89	3000 mg	Böbrek fonksiyonlarının azalabileceği göz önünde bulundurularak dozun azaltılması düşünülebilir.
45-59	2000 mg	Metformine başlamadan önce laktik asidoz riskini arttıracı faktörler (Bkz. Bölüm4.4.) değerlendirilmelidir.
30-44	1000 mg	
<30	---	Metformin kontrendikedir.

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

Pediyatrik popülasyon:

DİAMET 10 yaş veya üzeri çocuklarda ve ergenlerde 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.

Geriyatrik 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,
- Akut metabolik asidozun herhangi bir tipi (örn; laktik asidoz, diyabetik ketoasidoz),
- Diyabetik prekoma,
- Şiddetli böbrek yetmezliği (GFR <30mL/dak),
- Dehidrasyon, şiddetli enfeksiyon, şok gibi böbrek fonksiyonlarını değiştirme potansiyeli olan akut durumlarda (Bkz. Bölüm 4.4),
- Doku hipoksisine yol açabilecek akut veya kötüleşen kronik hastalıklarda örn; dekompanse kalp yetmezliği, respiratuvar yetmezlik, yakın geçmişte miyokard infarktüsü, şok, septisemi,
- Hepatik yetmezlik, akut alkol intoksikasyonu, alkolizmde,
- Laktasyonda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Laktik asidoz

Laktik asidoz, çoğunlukla sepsis, kardiyorespiratuar hastalıklar ya da böbrek fonksiyonlarının akut olarak kötüleşmesi sonucunda oluşan çok seyrek; fakat ciddi bir metabolik komplikasyondur. Böbrek fonksiyonlarının akut olarak kötüleşmesi sonucunda metformin birikir ve bu da laktik asidoz riskini artırır.

Dehidrasyon varlığında (şiddetli ishal ya da kusma, ateş ya da uzun süren açlık) metformin geçici olarak kesilmelidir.

Böbrek fonksiyonlarını bozabilecek tıbbi ürünler (örn; antihipertansifler, diüretikler ya da nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaçlar–NSAİİ) metformin kullanan hastalara dikkatli başlatılmalıdır.

Laktik asidozdan uzak durmak için diğer ilişkili risk faktörleri göz önünde bulundurulmalıdır. Örn; iyi kontrol edilemeyen diyabet, ketoz, uzun süren açlık, aşırı alkol alımı, karaciğer yetmezliği ve hipoksi ile beraber görülen tüm durumlar ve laktik asidoza neden olabilecek diğer tıbbi ürünler ile birlikte kullanım (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.5).

Tanı:

Hastalar ve/veya tıbbi görevliler laktik asidoz riski ve belirtileri hakkında bilgilendirilmelidir. Laktik asidoz, asidotik dispne, abdominal ağrı, kas krampları, asteni, hipotermi ve bunları takip eden koma ile karakterizedir. Şüpheli durumlarda hastaların metformin kullanımını durdurması ve derhal doktoruna başvurması gerektiği belirtilmelidir. Tanı koydurucu laboratuvar bulguları düşük kan pH'sı (< 7,35), 5 mmol/L üzerinde plazma laktat düzeyleri, artmış anyon açıklığı ve artmış laktat/pirüvat oranlarıdır. Laktik asidoz durumunda hasta hızla hastaneye yatırılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.9).

Doktorlar laktik asidoz risk ve belirtileri konusunda hastaları uyarmalıdır.

Böbrek fonksiyonları

Metformin ile tedaviye başlamadan önce ve sonrasında düzenli olarak GFR değerlendirilmelidir (Bkz. Bölüm 4.2). Metformin GFR<30 mL/dak olan hastalarda kontrendikedir ve böbrek fonksiyonlarını değiştirecek herhangi bir olası durumda (Bkz. Bölüm 4.3) metformin geçici olarak kesilmelidir.

Kalp fonksiyonu

Kalp yetmezliğine sahip olan hastalar hipoksi ve böbrek yetmezliği açısından yüksek riske sahip kişilerdir. Stabil kronik kalp yetmezliği durumunda, metformin kalp ve böbrek fonksiyonları düzenli kontrol edilerek kullanılabilir.

Akut ve stabil olmayan kalp yetmezliğine sahip hastalarda metformin kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3.).

İyodlu kontrast maddelerinin uygulanması

Radyolojik görüntülemelerde iyodlu kontrast maddelerin intravasküler uygulanması, böbrek yetmezliğine neden olabilir. Bu durum metforminin birikmesine yol açabilir ve laktik asidoz riskini artırabilir. Bu hastalarda metformin kullanımı uygulamadan önce veya uygulama sırasında kesilmelidir ve ancak 48 saat sonra böbrek fonksiyonlarının yeniden değerlendirilip, normal bulunmasını takiben başlanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2 ve 4.5).

Cerrahi

Metformin; genel, spinal veya epidural anestezi altında uygulanacak cerrahi girişimi esnasında kesilmelidir. Tedaviye, cerrahi girişimi takip eden 48 saatten veya oral beslenme başlangıcından ve böbrek fonksiyonları yeniden değerlendirilip, stabil hale geldikten sonra başlanabilir.

Pediyatrik popülasyon

Metformin hidroklorür 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 metformin ile 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 ergenlerde yürütülen kontrollü klinik çalışmalarda, 10 ve 12 yaş arasında yalnızca 15 kişi yer almıştır. Metforminin bu çocuklardaki etkililik ve güvenliliği, daha büyük yaşta çocuk ve ergenlerdeki etkililik ve güvenlilikten 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 başka oral antidiyabetik ilaçlarla (örn; sülfonilüreler ya da meglitinidler) birlikte kullanıldığında bu duruma 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 ya da
- Karaciğer bozukluğu

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

İyodlu kontrast maddeler:

Görüntüleme prosedürünün öncesinde veya uygulama sırasında metformin kullanımı kesilmelidir ve ancak 48 saat sonra böbrek fonksiyonlarının yeniden değerlendirilip, normal bulunmasını takiben başlanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Birlikte kullanımda dikkat edilmesi gereken ilaçlar:

Bazı tıbbi ürünler böbrek fonksiyonlarını olumsuz şekilde etkileyebilir, bu da laktik asidoz riskini artırabilir, örn.; özellikle kıvrım diüretikleri olmak üzere, diüretikler, anjiyotensin II reseptör antagonistleri, ADE inhibitörleri, selektif siklo-oksijenaz (COX) II inhibitörleri içeren NSAİİ'ler.

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

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.

Organik katyon transporterleri (OKT):

Metformin, her iki taşıyıcının da OKT1 ve OKT2'nin bir substratıdır.

Aşağıdakiler ile metforminin birlikte uygulamasında:

- Verapamil gibi OKT1 inhibitörleri etkililiği azaltabilir.
- Rifampisin gibi OKT1 indükleyicileri metforminin etkililiğini ve gastrointestinal absorpsiyonunu artırabilir.
- Simetidin, dolutegravir, ranolazin, trimetoprim, vandetanib, izavukonazol gibi OKT2 inhibitörleri metforminin renal eliminasyonunu azaltabilir, böylece metformin plazma konsantrasyonunda bir artışa neden olur.
- Krizonitib ve olaparib gibi OKT1 ve OKT2 inhibitörleri metforminin etkililiğini ve renal eliminasyonunu değiştirebilir.

Bu ilaçlar metformin ile birlikte kullanıldığında metforminin plazma konsantrasyonu artabileceğinden özellikle böbrek yetmezliği olan hastalarda özel dikkat gerekmektedir. OKT inhibitörleri/indükleyicileri metforminin etkililiğini değiştirebileceğinden, gerekirse metformin doz ayarlaması düşünülebilir.

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 ve pre-diyabetin metformin ile 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 etmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar; gebelik, embriyonik veya fetal gelişim, doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (Bkz. Bölüm 5.3).

Hamilelik boyunca, fetüs malformasyon riskini azaltmak için diyabetin ve pre-diyabetin metformin ile 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 emzirme önerilmemektedir. Emzirme döneminde kontrendikedir.

Üreme yeteneği/Fertilite

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

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Tek başına metformin tedavisi hipoglisemiye neden olmaz. Bu nedenle araç veya makine kullanmayı etkilemez.

Fakat, metformin diğer antidiyabetik ilaçlarla (sülfonilüreler, insülin, meglitinidler) 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 (Bkz. Bölüm 4.4).

Metformin tedavisi altında aşağıdaki advers reaksiyonlar gelişebilir. Advers reaksiyon ile ilgili sıklıklar řu şekilde tanımlanır:

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).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

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), uzun süreli metformin kullanımı sırasında vitamin B12 emiliminde ve serum düzeylerinde azalma (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 görülür 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 iyileştirebilir).

Hepato-bilier hastalıklar

Çok seyrek: Karaciğer fonksiyon testlerindeki anormallikler veya hepatit (karaciğer iltihabı olup yorgunluk, iştah kaybı, kilo kaybı, cildin ve gözün beyaz kısımlarının sararması) (metforminin kesilmesiyle 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.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

Yayımlanmış ve pazarlama sonrası veriler ve bir yıl süreli 10-16 yaş arası sınırlı pediyatrik popülasyonda yürütölen 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 hidroklorür 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: Kan glukozunu düşüren ilaçlar (insülin hariç), Biguanidler
ATC kodu: A10BA02

Etki mekanizması:

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

Metformin aşağıdaki üç mekanizma yoluyla etki gösterebilir:

- 1) Glukoneojenez ve glikojenolizi inhibe ederek karaciğer glukoz üretimini azaltır.
- 2) Kaslarda, insülin duyarlılığını artırarak periferik glukoz alımını ve kullanımını düzeltir.
- 3) İntestinal glukoz emilimini geciktirir.

Metformin, glikojen sentaz üzerinde etki göstererek hücre içi glikojen sentezini uyarır.

Metformin, bilinen tüm membran glukoz taşıyıcılarının (GLUTs) taşıma kapasitesini artırır.

Klinik çalışmalarda metformin kullanımı ya sabit bir vücut ağırlığı ya da hafif bir kilo kaybı ile ilişkili bulunmuştur.

İnsanlarda, glisemi üzerindeki etkisinden bağımsız olarak, metforminin lipid metabolizması üzerine yararlı etkileri vardır. Bu yarar terapötik dozlarda kontrollü, orta-sürelili veya uzun-sürelili klinik çalışmalarda gösterilmiştir: Metformin total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid seviyelerini düşürür.

Klinik etkililik

Prospektif randomize çalışmada (UKPDS), tip 2 diyabetli erişkin hastalarda sıkı kan glukoz kontrolünün uzun süreli yararları belirlenmiş bulunmaktadır.

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:

Metformin hidroklorür tabletin oral bir dozundan sonra maksimum plazma konsantrasyonuna (C_{maks}) yaklaşık 2,5 saatte (t_{maks}) ulaşılır. Sağlıklı kişilerde 500 mg veya 850 mg metformin hidroklorür tabletin mutlak biyoyararlanımı %50-60 dolaylarındadır. Oral alınan dozdan sonra feçeste bulunan emilmemiş kısım %20-30 kadardır.

Oral uygulama sonrasında metforminin emilimi doyumluğa ulaşabilir ve tam değildir. Metforminin emilim farmakokinetiğinin doğrusal olmadığı düşünülmektedir.

Önerilen metformin dozları ve doz uygulama programında kararlı durum plazma konsantrasyonlarına 24-48 saatte ulaşılır ve düzeyler genellikle 1 mikrogram/ mL'den küçüktür. Kontrollü klinik araştırmalarda maksimum metformin plazma düzeyleri (C_{maks}) maksimum dozlarda bile 5 mikrogram/mL'yi geçmemiştir.

Yiyecekler metformin emilimini azaltır ve bir miktar da geciktirir. 850 mg'lık bir tabletin oral yoldan uygulanması sonrasında plazma doruk konsantrasyonunda %40 azalma, eğri altı alanda (EAA) %25 düşüş ve plazma doruk konsantrasyonuna ulaşma süresinde 35 dakika uzama görülmüştür. Bu bulguların klinik önemi bilinmemektedir.

Dağılım:

Plazma proteinlerine bağlanma ihmal edilebilir düzeydedir. Metformin eritrositler içine dağılım göstermektedir. Kan doruk konsantrasyonu plazma doruk konsantrasyonundan düşüktür ve her ikisine yaklaşık olarak aynı sürede ulaşılır. Dağılımın ikincil kompartımanını en büyük olasılıkla kırmızı kan hücreleri oluşturmaktadır. Ortalama dağılım hacmi (V_d) 63-276 L arasında değişmektedir.

Biyotransformasyon:

Metformin idrar yoluyla, değişmemiş halde atılır. İnsanlarda metaboliti saptanmamıştır.

Eliminasyon:

Metforminin renal klerensi >400 mL/dakikadır; bu değer metforminin glomerüler filtrasyon ve túbüler sekresyonla elimine edildiğini göstermektedir. Oral dozu takiben görünürdeki terminal eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 6,5 saattir.

Böbrek fonksiyonları bozulduğunda kreatinin klerensiyle orantılı olarak metforminin renal klerensi azalır ve buna bağlı olarak eliminasyon yarılanma ömrü uzar; bu ise ilacın plazma konsantrasyonlarında artış oluşturur.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Metformin emilim farmakokinetiğinin doğrusal olmadığı düşünölmektedir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Orta dereceli böbrek yetmezliği olan hastalar üzerindeki veriler yetersizdir ve bu alt grupta metformine sistemik maruziyet normal böbrek fonksiyonuna sahip hastalar ile karşılaştırıldığında yeterli güvenilir bir tahmine varılamaz. Bu nedenle, klinik etki ve tolerabilitesi göz önünde bulundurularak doz ayarlaması yapılmalıdır.

Pediyatrik popölasyon:

Tek doz çalışması: Metformin hidroklorür 500 mg'ın tek dozundan sonra pediyatrik hastalarda sağlıklı erişkinlerdekine benzer bir farmakokinetik profil görölmüşür.

Çoklu doz çalışması: Veriler bir çalışma ile sınırlıdır. Pediyatrik hastalarda 7 gün süreyle tekrarlı olarak günde iki kez verilen 500 mg'lık dozlardan sonra doruk plazma konsantrasyonu (C_{maks}) ve sistemik maruziyet (EAA_{0-t}), 14 gün boyunca tekrarlı olarak günde iki kez 500 mg'lık dozların uygulandığı erişkin diyabet hastalarındakine kıyasla sırasıyla %33 ve %40 civarında azalmıştır. Doz glisemik kontrol bazında bireysel olarak ayarlandığından, bu azalma sınırlı bir klinik anlama sahiptir.

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

İlacın güvenilirlik, farmakoloji, tekrarlayan doz toksitesisi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel ve üreme toksitesisine dayalı olağan/bilinen çalışmalardan elde edilen prelinik hayvan çalışmasının verileri, insanlara yönelik belirgin bir tehlike ortaya koymamaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Hidroksipropilmetil selöloz

Polivinil pirolidon

Magnezyum stearat

Titanyum dioksit (E171)

Poliytilen glikol

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Karton kutuda, 100 film kaplı tablet içeren PVC/PE/PVDC/Alüminyum folyo blister ve kullanma talimatı ile birlikte sunulmaktadır.

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 Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Mustafa Nevzat İlaç Sanayii A.Ş.

İş Kuleleri, Levent Mah., Meltem Sok.

No: 10 Kule: 2 Kat: 24

4. Levent, Beşiktaş, İstanbul

Tel: 0212 337 38 00

8. RUHSAT NUMARASI

2014/104

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 13.02.2014

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ