

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

GLUKOFEN® 1000 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir film kaplı tablet 1000 mg metformin hidroklorür içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet

Beyaz, oval, bir yüzünde "M 1G" yazılı, çentikli, diğer yüzü boş film kaplı tablet. Tablet dozlamının doğru yapılabilmesi amacıyla iki eşit parçaya bölünebilir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

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

- GLUKOFEN erişkinlerde, tek başına veya diğer oral antidiyabetik ilaçlarla veya insülin ile birlikte kombine olarak kullanılabilir.
- GLUKOFEN 10 yaş ve üzeri çocuklarda ve ergenlerde, tek başına veya insülin ile birlikte kombine olarak kullanılabilir.
- Yalnız yaşam tarzı değişikliğinin glikoz 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 metforminle 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 Hızı (GFR) ≥ 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:

GLUKOFEN 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 Hızı (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 fonksiyonundaki düşüş ile ilişkili olarak doz azaltımı düşünülebilir.
45-59	2000 mg	Metformine başlamadan önce laktik asidoz riskini arttıracı faktörler (bkz Bölüm 4.4.) değerlendirilmelidir. Başlama dozu, maksimum dozun en fazla yarısıdır.
30-44	1000 mg	
<30	--	Metformin kontrendikedir.

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

Pediyatrik popülasyon:

GLUKOFEN 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 bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık,
- 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, sepsisemi,
- Hepatik yetmezlik, akut alkol intoksikasyonu, alkolizmde,
- Laktasyon durumlarında kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Laktik asidoz

Laktik asidoz, çoğunlukla sepsis, kardiorespiratuvar hastalıklar ya da böbrek fonksiyonlarında akut kötüleşme 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 durumunda (şiddetli ishal ya da kusma, ateş ya da azalmış sıvı alımı) metformin geçici olarak kesilmelidir.

Metformin kullanmakta olan hastalarda, antihipertansifler, diüretikler ya da non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) gibi, böbrek fonksiyonlarında akut bozulma yapabilecek tıbbi ürünler ile tedaviye dikkatle başlanmalıdır.

Laktik asidoz gelişmesi yönünden 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 sorumlu sağlık personeli laktik asidoz riski ve belirtileri hakkında bilgilendirilmelidir. Laktik asidoz, asidotik dispne, abdominal ağrı, kas krampları, asteni, hipotermi ve bunları takip eden koma ile karakterizedir. Laktik asidozdan şüphelenilmesi durumunda hastalar metformin kullanmayı durdurmalı ve derhal doktoruna başvurmalıdır. Tanı koydurucu laboratuvar bulguları kan pH'sında düşme ($< 7,35$), plazma laktat düzeylerinde yükselme (>5 mmol/L), anyon açığı ve laktat/pirüvat oranlarında artmadır. Laktik asidoz durumunda hasta hızla hastaneye yatırılmalıdır (bkz. Bölüm 4.9).

Bilinen veya şüphelenilen mitokondriyal hastalığı olan hastalar:

Laktik Asidozlu Mitokondriyal Ensefalopati ve İnme Benzeri Ataklar (MELAS) sendromu ve Maternal Kalıtsal Diyabet ve Sağırılık (MIDD) gibi bilinen mitokondriyal hastalığı olan hastalarda, laktik asidoz alevlenmesi ve hastalığın kötüleşmesine yol açabilecek nörolojik komplikasyonlar riski nedeniyle metformin önerilmemektedir.

Metformin alımından sonra MELAS sendromu veya MIDD'yi düşündüren belirti ve semptomlar ortaya çıkarsa, metformin tedavisi derhal kesilmeli ve hızlı bir tanı değerlendirmesi yapılmalıdır.

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 yetmezliği bulunan hastalar hipoksi ve böbrek yetmezliği açısından yüksek taşır. 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.).

İyotlu kontrast maddelerinin uygulanması

Damar içine iyotlu kontrast madde uygulaması radyokontrast madde nefropatisine neden olabilir. Bu durum metforminin birikmesine ve laktik asidoz riskinde artışa yol açabilir. Bu hastalarda metformin kullanımı, görüntüleme işleminden önce veya görüntüleme sırasında kesilmeli ve en erken 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 girişimden en erken 48 saat sonra veya oral beslenme başladıktan ve böbrek fonksiyonları yeniden değerlendirilip, stabil hale geldiği saptandıktan sonra tekrar başlanabilir.

Diğer önlemler

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

Diabetesi izlemek için standart laboratuvar testleri düzenli olarak uygulanmalıdır.

Metformin, B12 vitamininin serum seviyelerini azaltabilir. Metformin dozundaki ve tedavi süresindeki artış ve/veya vitamin B12 eksikliğine neden olduğu bilinen risk faktörlerin bulunması durumlarında, hastalarda B12 vitamini düşüklüğü riski artar. B12 vitamini eksikliğinden şüphelenilmesi durumunda (anemi veya nöropati gibi), B12 vitamini serum seviyeleri izlenmelidir. B12 vitamini eksikliği için risk faktörleri olan hastalarda periyodik B12 vitamini takibi gerekli olabilir. Metformin tedavisi tolere edildiği ve kontrendike olmadığı sürece sürdürülmeli ve mevcut klinik kılavuzlar doğrultusunda B12 vitamini eksikliği için uygun düzeltici tedavi sağlanmalıdır.

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.

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 metforminle tedavi edilen, özellikle ergenlik öncesi çocuklarda metforminin bu parametreler üzerindeki etkisinin dikkatli bir şekilde izlenmesi 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 yaştaki çocuk ve ergenlerdeki etkililik ve güvenliliktan farklılık göstermese de 10 ve 12 yaş arası çocuklara reçete edilirken özel dikkat gösterilmesi önerilmektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Önerilmeyen kombinasyonlar:

Alkol:

Alkol intoksikasyonunda, özellikle aşağıdaki durumlarda laktik asidoz riski artar:

- Açlık, malnütrisyon ya da
- Karaciğer bozukluğu

İyotlu kontrast maddeler:

Görüntüleme prosedürünün öncesinde veya uygulama sırasında metformin kullanımı kesilmelidir ve en erken 48 saat sonra böbrek fonksiyonlarının değerlendirilerek, normal bulunması halinde yeniden 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

artırılabilir, örn. özellikle kıvrım diüretikleri olmak üzere, diüretikler, anjiyotensin II reseptör antagonistleri, ADE inhibitörleri, selektif siklo-oksijenaz (COX) II inhibitörleri dahil 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) substratıdır.

Aşağıdakiler ile metforminin birlikte uygulamasında:

- Verapamil gibi OKT1 inhibitörleri metforminin etkililiğini 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 dozunun ayarlanması 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 metforminle tedavi edilmemesi, kan glukoz düzeylerini mümkün olduğunca normale yakın tutmak için insülin kullanılması önerilmektedir.

Gebelik dönemi

Perikonsepsiyonel fazda ve gebelik sırasında kontrolsüz hiperglisemi, konjenital anormallikler, gebelik kaybı, gebeliğe bağlı hipertansiyon, preeklampsi ve perinatal mortalite riskinde artış ile ilişkilidir. Anne ve çocuğu için hiperglisemi ile ilgili olumsuz sonuçların riskini azaltmak için, hamilelik boyunca kan şekeri düzeylerini mümkün olduğunca normale yakın tutmak önemlidir.

Metformin plasentayı maternal konsantrasyonlar kadar yüksek olabilen seviyelerde geçer.

Kayıt temelli bir kohort çalışmasından ve yayınlanmış verilerden (meta-analizler, klinik çalışmalar ve kayıtlar) elde edilen hamile kadınlara ilişkin büyük miktarda veri (1000'den fazla maruz kalma sonucu), perikonsepsiyonel fazda ve/veya hamilelik sırasında metformine maruziyetten sonra konjenital anormallikler veya feto/neonatal toksisite riskinde artış olmadığını göstermektedir.

Metformin'e *in utero* maruz kalan çocukların uzun dönem vücut ağırlığı sonuçları üzerinde metforminin etkisine dair sınırlı ve kesin olmayan kanıtlar vardır. Uzun dönem sonuçlarla ilgili veriler sınırlı olsa da, gebelik sırasında maruz kalan çocuklarda metforminin 4 yaşına kadar motor ve sosyal gelişimi etkilemediği görülmektedir.

Klinik olarak ihtiyaç duyulursa, gebelik sırasında ve perikonsepsiyonel fazda insüline ek veya alternatif olarak metformin kullanımı düşünülebilir.

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 600 mg/kg/gün yani; vücut yüzey alanı karşılaştırması esas alındığında insanlarda tavsiye edilen günlük maksimum dozun yaklaşık 3 katına denk gelen yüksek doz metformin kullanımı herhangi bir etki yaratmamıştır.

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 çoğu olguda kendiliğinden düzelir; bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı ve iştah kaybıdır. 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 şu 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

Yaygın: B12 vitamini azalması/eksikliği

Çok seyrek: Kusma, kas krampları, karın ağrısı, halsizlik, kendini iyi hissetmeme, nefes almada güçlük durumları ile kendini gösteren laktik asidoz (bkz. Bölüm 4.4), kilo kaybı ve zayıflama (kaşeksi), iştah azalması (anoreksi), 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, malabsorpsiyon ve iştah kaybı gibi gastrointestinal bozukluklar (Bu istenmeyen etkiler, genellikle tedavinin başlangıcında görülür ve pek çok olguda kendiliğinden 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 iyileştirebilir).

Hepato-bilier hastalıklar

Çok seyrek: Karaciğer fonksiyon testlerindeki anormallikler veya hepatit (metforminin kesilmesiyle düzelen hepatit). Kolestatik hepatit, 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 ile 10-16 yaş arası sınırlı pediyatrik popülasyonda bir yıl süreyle yürütülen kontrollü klinik çalışmalarda bildirilen advers olaylar içerik ve şiddet yönünden erişkinlerde bildirilenlere göre 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

Metformin hidroklorür 85 g'a kadar olan 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 vücut ağırlığının aynı kalması ya da orta derecede kilo kaybı ile ilişkili bulunmuştur.

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

Klinik etkililik

Prospektif randomize bir çalışma (UKPDS), tip 2 diyabetli erişkin hastalarda sıkı kan glukoz kontrolünün uzun süreli yararlarını ortaya çıkarmıştır.

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 mutlak komplikasyon riskinde belirgin bir düşüş (29,8 vaka/1000 hasta-yıl).
- Diyabete bağlı mutlak 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 mutlak 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 mutlak 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.

Seçilmiş hastalarda Tip 1 diyabette metformin ve insülin kombinasyonu uygulanmış; fakat bu

kombinasyonun klinik yararları resmi olarak ortaya konmamıştır.

Pediyatrik popülasyon

Bir yıl boyunca tedavi edilen 10-16 yaş arası sınırlı bir 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 ise %20-30 kadardır.

Oral uygulama sonrasında metforminin emilimi doygunluğa ulaşabilir ve tam değildir. Metforminin emilim farmakokinetiğinin doğrusal olmadığı kabul edilir.

Önerilen doz ve dozlam şemasında uygulanması halinde, metformin kararlı durum plazma konsantrasyonlarına 24-48 saatte ulaşılır ve düzeyler genellikle 1 mikrogram/mL'den düşüktür. Kontrollü klinik araştırmalarda maksimum metformin plazma düzeyleri (C_{maks}) maksimum dozlarda bile 5 mikrogram/mL'yi geçmemiştir.

Yiyecekler metforminin emilimini azaltır ve hafifçe geciktirir. Ağız yolundan 850 mg'lık bir tabletin 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. Kırmızı kan hücreleri büyük olasılıkla dağılımın ikincil bölmesini temsil eder. Ortalama dağılım hacmi (Vd) 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 tübüler sekresyonla elimine edildiğini göstermektedir. Oral bir dozdan sonra görünürdeki terminal eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 6,5 saattir.

Böbrek fonksiyonları bozulduğunda metforminin renal klerensi kreatininki ile orantılı olarak azalır ve buna bağlı olarak eliminasyon yarılanma ömrü uzar; bu ise ilacın plazma konsantrasyonlarında artışa yol açar.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Metformin emilim farmakokinetiğinin doğrusal olmadığı düşünülmektedir.

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 öngörü yapılamaz. Bu nedenle, doz ayarlaması klinik etki ve tolerabilite değerlendirmelerine dayanarak yapılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

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

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 güvenlik verileri

İlacın güvenlik, farmakoloji, tekrarlayan doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel ve üreme toksisitesine dayanan konvansiyonel çalışmalardan elde edilen prelinik çalışmaların verileri, insanlara yönelik belirgin bir tehlike ortaya koymamaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Povidon K 90

Magnezyum stearat

Hipromelloz

Titanyum dioksit (E 171)

Propilen glikol

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliđi ve içeriđi

100 film tabletlik opak PVC/Al blister içeren kutularda

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Sandoz İlaç San. ve Tic. A.ř.

Suryapı & Akel İř Merkezi

Rüzgarlıbahçe Mah. řehit Sinan Erođlu Cad.

No: 6 34805 Kavacık/Beykoz/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

210/75

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 27.03.2007

Ruhsat yenileme tarihi:

KÜB’N YENİLENME TARİHİ