

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MEFODAY® MR 500 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir değiştirilmiş salımlı film kaplı tablet 500 mg metformin hidroklorür içerir.

Yardımcı maddeler:

Lesitin (soya) (E322) 0,53 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Değiştirilmiş salımlı film tablet.

Açık krem renkli, yuvarlak, değiştirilmiş salımlı film tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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

- MEFODAY MR erişkinlerde, tek başına veya diğer oral antidiyabetik ilaçlarla 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.
- MEFODAY MR Diyabetes Mellitus'un önlenmesinde: Glukoz tolerans testi bozuk obez hastalarda Diyabetes Mellitus gelişimini önlemek amacıyla kullanılır.

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:

Monoterapi ve diğer oral antidiyabetik ilaçlarla kombinasyon

- Standart başlangıç dozu günde tek doz 500 mg MEFODAY MR'dır.
- 10-15 gün sonra, doz kan glukoz ölçümlerine göre ayarlanmalıdır. Dozun yavaş yavaş artırılması gastrointestinal tolerabiliteye olumlu katkıda bulunabilir. MEFODAY MR'ın önerilen maksimum günlük dozu 2000 mg'dır.
- Doz artırımları, 10-15 günde bir 500 mg'lık artışlarla yapılmalı ve maksimum günlük doz akşam yemeğiyle beraber bir kez alınan 2000 mg olmalıdır. Günde bir kez 2000 mg MEFODAY MR ile yeterli glisemik kontrol sağlanamazsa, günde iki kez 1000 mg MEFODAY MR uygulaması düşünülmelidir; her iki doz da yemekle birlikte verilmelidir. Eğer bu uygulamaya rağmen glisemik kontrol sağlanamazsa, standart metformin tabletler ile günde en fazla 3000 mg'a kadar çıkılabilir.
- Halen metformin tabletler ile tedavi edilmekte olan hastalarda, MEFODAY MR film tablet başlangıç dozu, hemen salımlı metformin tabletlerin günlük dozuna eşdeğer olmalıdır. Günde 2000 mg'ın üzerindeki metformin dozları ile tedavi edilen hastalarda, MEFODAY MR film tablete geçiş önerilmez.
- Başka bir oral antidiyabetik ajandan geçiş düşünülüyorsa: Diğer ajanın kullanımı durdurulmalı ve yukarıda belirtilen dozlarda MEFODAY MR film tablete geçilmelidir.
- MEFODAY MR film tabletler için günlük maksimum doz, akşam yemeği ile birlikte verilmek üzere, günde en fazla 2000 mg'a kadar hemen salımlı veya uzatılmış salımlı metformin tablet dozuna eşit olmalıdır.

İnsülin ile kombinasyon

Daha iyi bir kan glukoz kontrolü sağlamak için metformin ve insülin kombine kullanılabilir. MEFODAY MR'ın normal başlangıç dozu günde bir kez alınan 500 mg'lık tek film tablettir, insülin dozajı ise kan glukoz ölçümlerine göre ayarlanır.

Halen metformin ve insülin kombinasyon tedavisi alan hastalarda insülin dozajı kan glukoz ölçümlerine göre ayarlanırken, MEFODAY MR film tablet dozu, akşam yemeği ile birlikte verilmek üzere, günde en fazla 2000 mg metformin tablet dozuna eşdeğer olmalıdır. İnsülin dozajı ise kan glukoz ölçümlerine göre ayarlanmalıdır.

Uygulama şekli:

MEFODAY MR yemekler ile veya yemeklerden sonra bir bardak su ile oral yolla kullanılır. Tabletler çiğnenmemelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

Metformin, laktik asidoz riskini arttıracak diğer faktörler olmadığında orta dereceli böbrek fonksiyon bozukluğunda evre 3a'da (kreatin klerensi (KrKl) 45-59 ml/dak ve hesaplanmış glomerular filtrasyon oranı 45-59 ml/dak/1,73m²) aşağıdaki dozlarda kullanılabilir;

Standart başlangıç dozu günde 1 kez 500 mg yada 850 mg metformin hidroklorürdür. Maksimum dozu günde 2 doza bölünmüş şekilde 1000 mg metformin hidroklorürdür. Hastanın böbrek fonksiyonları düzenli aralıklarla takip edilmelidir (her 3 ila 6 ayda).

Eğer KrKl <45 ml/dak ya da hesaplanmış glomerular filtrasyon oranı (eGFR)<45ml/dak/1,73m² olursa metformin hemen kesilmelidir.

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

Pediyatrik popülasyon:

Mevcut veri eksikliğinden dolayı, MEFODAY MR çocuklarda kullanılmamalıdır.

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 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 durumlar (bkz. Bölüm 4.4),
- Doku hipoksisine yol açabilecek akut veya kötüleşen kronik hastalıklar örn; dekompanse kalp yetmezliği, respiratuvar yetmezlik, yakın geçmişte miyokard infarktüsü, şok, septisemi,
- Hepatik yetmezlik, akut alkol intoksikasyonu, alkolizm,
- Laktasyon durumlarında kontrendikedir.

MEFODAY MR, lesitin (soya) (E322) ihtiva eder. Fıstık ya da soyaya alerjisi olan hastalar bu tıbbi ürünü kullanmamalıdır.

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'ında 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).

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 risk 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.)

İyodlu 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.

Diyabeti 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.

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 artırabilir, 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 metforminin 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 görünmektedir.

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

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 85g'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 arttırarak 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 arttırır.

Klinik çalışmalarda metformin kullanımı ya vücut ağırlığının aynı kalması ya da orta derecede kilo kaybı ile ilişkili bulunmuştur.

İnsanlarda, glisemi üzerindeki etkisinden bağımsız olarak, hemen salımlı metforminin lipid metabolizması üzerine yararlı etkileri vardır. Bu yarar terapötik dozlarda kontrollü, orta-süreli veya uzun-süreli klinik çalışmalarda gösterilmiştir: Hemen salımlı metformin total kolesterol,

LDL kolesterol ve trigliserit seviyelerini düşürür. Uzatılmış salımlı formülasyonda benzer bir etkinlik görülmemiştir, bunun muhtemel nedeni akşam uygulamasıdır ve trigliseritlerde artış meydana gelebilir.

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/1.000 hasta-yıl), $p=0,0023$ ve kombine sülfonilüre ve insülin monoterapi gruplarına (40,1 vaka/1.000 hasta-yıl), $p=0,0034$, karşılık metformin hidroklorür grubunda diyabete-bağlı mutlak komplikasyon riskinde belirgin bir düşüş (29,8 vaka/1.000 hasta-yıl).
- Diyabete bağlı mutlak mortalite riskinde belirgin bir düşüş: Metformin ile 7,5 vaka/1.000 hasta-yıl, tek başına diyet ile tedavi edilenlerde 12,7 vaka/1.000 hasta-yıl, $p=0,017$.
- Toplam mutlak mortalite riskinde belirgin düşüş: Metformin ile 13,5 vaka/1.000 hasta-yıl, yalnız diyet ile 20,6 vaka/1.000 hasta-yıl ($p=0,011$) ve sülfonilüre ile kombinasyon ve insülin monoterapisi gruplarında 18,9 vaka/1.000 hasta-yıl ($p=0,021$).
- Miyokart infarktüsü mutlak riskinde belirgin düşüş: Metformin 11 vaka/1.000 hasta-yıl, yalnızca diyet 18 vaka/1.000 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.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Metformin absorpsiyonu, uzatılmış salımlı tabletin bir oral dozundan sonra, hemen salımlı tablete oranla 7 saatte t_{maks} ile önemli ölçüde gecikir (hemen salımlı tablet için t_{maks} 2,5 saat). Kararlı durum olarak, hemen salımlı formülasyona benzer şekilde C_{maks} ve EAA uygulanan dozda orantısal olarak arttırılmaz. 2000 mg metformin uzatılmış salım tabletlerin tek oral uygulamasından sonra EAA değeri, günde iki kez 1000 mg metformin hemen salımlı tabletlerin uygulanmasından sonra görülen değerle benzerdir.

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

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

Uzatılmış salımlı formülasyondan ortalama metformin absorpsiyonu yemek bileşimi ile değişmez.

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

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

Dağılım:

Plazma proteinlerine 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 ikinci kompartımanı 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 glomerular filtrasyon ve túbüler salgılama ile 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.

Doęrusallık/Doęrusal 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 popöasyon:

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

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 ($EAA0-t$), 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, genotoksite, 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

HPMC 4000 SR

Hidroksi propil selüloz

Kolloidal silikon dioksit

Magnezyum stearat

Opadry II 85G18490 White

- Polivinil alkol
- Titanyum dioksit (E171)
- Talk
- Makrogol/PEG 3350
- Lesitin (soya) (E322)

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

112 MR film tablet, şeffaf PVC-PVDC alüminyum blister ve karton kutuda kullanma talimatı ile beraber ambalajlanır.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Celtis İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Esenler/İSTANBUL

Telefon: 0 850 201 23 23

Fax: 0 212 481 61 11

e-mail: info@celtisilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

2019/452

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 11.09.2019

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ