

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DİAFORMİN® 850 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir film tablet, 662,9 mg metformin baza eşdeğer, 850 mg metformin hidroklorür içerir.

Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Beyaz renkte oblong, bir yüzü çentikli, bir yüzünde "850" yazısı bulunan film kaplı tablet.

Çentiğin amacı yalnızca yutmak için tabletin kırılmasını kolaylaştırmaktır, tabletin eşit dozlara bölünmesi için değildir.

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 ergenlerde, tek başına veya insülin ile birlikte kombine olarak kullanılabilir.
- Yalnız yaşam tarzı değişikliğinin glukoz değerlerini normal sınırlarda tutmada 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 1.000 ila 1.700 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:

DİAFORMİN® 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 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	3.000 mg	Böbrek fonksiyonundaki düşüş ile ilişkili olarak doz azaltımı düşünülebilir.
45- 59	2.000 mg	Metformine başlamadan önce laktik asidoz riskini artırabilecek faktörler (bkz. Bölüm4.4.) değerlendirilmelidir. Başlangıç dozu, maksimum dozun en fazla yarısıdır.
30- 44	1.000 mg	
<30	---	Metformin kontrendikedir.

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 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 artırabilir. 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 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 hastalıklarda örn; dekompanse kalp yetmezliği, respiratuvar yetmezlik, yakın geçmişte miyokard infarktüsü, şok,
- Hepatik yetmezlik, akut alkol intoksikasyonu, alkolizm.

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 varlığında (şiddetli ishal ya da kusma, ateş ya da uzun süren açlık) 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 dűřme ($<7,35$), 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.)

İyotlu kontrast maddelerinin uygulanması

Damar içine iyotlu kontrast madde uygulanması radyokontrast madde nefropatisine neden olabilir. Bu durum metforminin birikmesine ve laktik asidoz riskinde artışa yol ağabilir. Bu hastalarda metformin kullanımı, görüntüleme işleminden önce veya görüntülenme 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 girişim 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.

Pediyatrik popűlasyon

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

Bir yıl süreli kontrollű klinik çalıřmalar boyunca metforminin büyüme ve puberte üzerinde herhangi bir etkisi saptanmamıřtır; fakat bu spesifik noktalarda uzun süreli veriler mevcut deđildir. Bu nedenle metforminle tedavi edilen, özellikle ergenlik öncesi çocuklarda metforminin bu parametreler üzerindeki etkisinin dikkatli bir řekilde izlenmesi önerilmektedir.

10 ve 12 yaş arası çocuklar:

Çocuklarda ve ergenlerde yürütűlen kontrollű klinik çalıřmalarda, 10 ve 12 yař arasında yalnızca 15 kiři yer almıřtır. Metforminin bu çocuklardaki etkililik ve güvenliđi, daha büyük yařtaki çocuk ve ergenlerdeki etkililik ve güvenliликтen farklılık göstermese de 10 ve 12 yař 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, 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 veya malnütrisyon ya da
- Karaciğer bozukluğu

İyotlu kontrast maddeler:

Görüntüleme prosedürünün öncesinde veya uygulama sırasında metformin kullanımı kesilmelidir ve ancak 48 saat sonra böbrek fonksiyonlarının yeniden 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 loop 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) substratıdır.

Aşağıdakiler ile metforminin birlikte uygulamasında:

- Verapamil gibi OKT1 inhibitörleri metformin 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, kan glukoz düzeylerini mümkün olduğunca normale yakın tutmak için insüline ek veya alternatif olarak metformin kullanımı düşünülebilir.

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 (1.000'den fazla maruz kalma sonucu), perikonsepsiyonel fazda ve/veya hamilelik sırasında metformine maruziyetten sonra konjenital anormallikler veya fetoneonatal toksisite riskinde artış olmadığını göstermektedir.

Metformine 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 anne sütü ile atılmaktadır (süte geçmektedir). Ancak, metforminin tüm dozlarında, emzirilen çocuk üzerinde herhangi bir etki görülmemiştir. Bununla birlikte yalnızca sınırlı veriler mevcut olduğundan metformin ile tedavi sırasında emzirme önerilmemektedir. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da metformin tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına karar verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Erkek ve dişi farelerde günde 600 mg/kg/gün yani; vücut yüzey alanı 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 düzelen 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.

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).

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: B12 vitamini azalması/eksikliği

Çok seyrek: Laktik asidoz (bkz. Bölüm 4.4).

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Tat almada bozukluk

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Bulantı, kusma, diyare, abdominal ağrı 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 testlerinde anormallikler veya hepatit (metforminin kesilmesiyle düzelmektedir). Kolestatik hepatit, karaciğer enzim seviyelerinde artma.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok seyrek: 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

85g'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 sentez üzerinde etki göstererek hücre içi glikojen sentezini uyarır.

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

Klinik çalışmalarda metformin kullanımı yavücut 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-süreli veya uzun-süreli 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 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 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 ($p=0,021$).
- Miyokard 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 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 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 ulaşır 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 metformin emilimini azaltır ve bir miktar da 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 dozu takiben görünürdeki terminal eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 6,5 saattir.

Böbrek fonksiyonları bozulduğunda kreatinin klerensi ile orantılı olarak metforminin renal klerensi 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_{0-1}), 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 dayalı konvansiyonel çalışmalardan elde edilen prelinik çalışmaların verileri insanlara yönelik belirgin bir tehlike ortaya koymamaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

PVP K30
Avicel pH 102
Magnezyum stearat
Deiyonize su
Polivinil alkol

Titanyum dioksit
Poliytilen glikol/Makrogol
Talk

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

60 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Orijinal ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

100 tablet içeren PVC/alüminyum blister ve karton kutu.

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 Yönetmelik’’lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Ali Raif İlaç Sanayi A.Ş.
Kağıthane/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

208/97

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 02.10.2006

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ