KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

GLUCOTARD 1000 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF

BİLEŞİM Etkin maddeler:
Metformin hidroklorür 1000 mg (780 mg metformin baza eşdeğer)

Yardımcı madde(ler):
Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet
Beyaz renkli, bir yüzü ortadan çentikli, oblong film kaplı tablettir. Tabletler iki eşit parçaya bölünebilir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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

- GLUCOTARD erişkinlerde, tek başına veya diğer oral antidiyabetik ilaçlarla veya insülin ile birlikte kombine olarak kullanılabilir.
- GLUCOTARD 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.
- Tip 2 diyabet: Tek başına diyet ve egzersiz ile hipergliseminin kontrol altına alınamadığı diyabetiklerde, yüksek kan şekerini düşürmek amacıyla, diyet ve egzersize ek olarak,
- Polikistik over sendromu: İnsülin direncini kırmak ve hiperinsülinemiyi önlemek amacıyla.

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 arttırılması 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:
GLUCOTARD 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	3000 mg	Böbrek fonksiyonundaki düşüş ile ilişkili olarak doz azaltımı düşünülebilir.
45-59	2000 mg	Metformine başlamadan önce laktik asidoz riskini arttırabilecek faktörler (bkz Bölüm 4.4.) değerlendirilmelidir. Başlama dozu, maksimum dozun en fazla yarısıdır.
30-44	1000 mg	
<30	--	Metformin kontrendikedir

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

Pediyatrik popülasyon:
GLUCOTARD 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 seklinde 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 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 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 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).

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 değişterecek 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.)

İyot içeren kontrast maddelerinin uygulanması
Damar içine iyotlu kontrast madde uygulanması 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 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.

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.

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 güvenlilikten 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 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 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 sempatomimetikler]:
Özellikle tedavinin başlangıcında daha sık kan glukoz ölçümü yapmak gerekebilir. İhtiyaç duyulursa, söz konusu tıbbi ürünle tedavi sırasında ve ürünün kesilmesi sonrasında metformin dozunu ayarlayınız.

Organik katyon transporterleri (OKT)

Metformin, her iki taşıyıcınında OKT1 ve OKT2'nin bir 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 dozun 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 anomaliler, 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.

Kayıtlara dayalı temelli bir kohort çalışmasından ve yayınlanmış verilerden (meta-analizler, klinik çalışmalar ve kayıtlar) hamile kadınlara (1.000'den fazla maruz kalma sonucu) ilişkin

büyük miktarda veri, 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 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 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.

Metformin tedavisi altında aşağıdaki advers reaksiyonlar gelişebilir. Advers reaksiyon ile ilgili sıklıklar şu şekilde tanımlanır:
Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1000 ila <1/100); seyrek

(≥1/10.000 ila <1/1000); 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 arttırılması da gastrointestinal tolerabiliteyi iyileştirebilir).

Hepato-bilier hastalıklar
Çok seyrek: Karaciğer fonksiyon testlerindeki 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 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
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 stimule 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, 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 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 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 doyurulabilirdir 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 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 (V_d) 63-276 L arasındadır.

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

Eliminasyon:
Metforminin renal klerensi >400 mL/dakikadır ki 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 kreatinin 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 güvenilir bir öngörü yapılamaz. Bu nedenle, klinik etki ve tolerabilite değerlendirmelerine dayanarak yapılmalıdır.

Pedivatrik popülasvon:
Tek doz çalışması: Metformin hidroklorür 500 mg'ın tek dozundan sonra pediatrik 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 güvenlilik verileri:
İlacın güvenlilik, farmakolojisi, tekrarlayan doz toksisitesi, genotoksisitesi, karsinojenik potansiyeli ve üreme toksisitesine dayanan konvansiyonel çalışmalardan elde edilen preklinik hayvan çalışmalarının verileri, insanlara yönelik belirgin bir tehlike ortaya koymamaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER
6.1. Yardımcı maddelerin listesi
Povidon K 30

Magnezyum stearat
Hidroksipropil metil selüloz (Methocel E-15)
Saf su

6.2. Geçimsizlikler
Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü
24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
PVC/alüminyum blister.
100 tabletlik ambalajlar

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler
Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ
KOÇAK FARMA İLAÇ VE KİMYA SANAYİ
A.Ş. Mahmutbey Mah. 2477. Sok. No:23
Bağcılar / İSTANBUL
Tel. : 0212 4103950
Faks: 0212 4476165

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)
2015/176

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi: 19.02.2015
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ
-