

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

GLİNEXE 850 mg MR film tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her bir değiştirilmiş salımlı film tablet 850 mg metformin HCl içerir.

#### Yardımcı maddeler:

Lesitin (soya)(E322) 0,87 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Değiştirilmiş salımlı film tablet.

Açık krem renkli, bikonveks, oblong, değiştirilmiş salımlı film tabletler.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

Yetişkinlerde, özellikle aşırı kilolu hastalarda tip 2 diyabetes mellitus tedavisi; yeterli glisemik kontrolde diyet ve egzersiz tedavisi tek başına yeterli glisemik kontrol sağlayamadığında GLİNEXE MR monoterapi şeklinde veya diğer oral antidiyabetik ajanlarla veya insülin ile kombinasyon halinde kullanılabilir.

#### 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 GLİNEXE MR'dır.
- 10-15 gün sonra, doz kan glukoz ölçümlerine göre ayarlanmalıdır. Dozun yavaş yavaş artırılması gastrointestinal tolerabiliteye olumlu katkıda bulunabilir. GLİNEXE 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 GLİNEXE MR ile yeterli glisemik kontrol sağlanamazsa, günde iki kez 1000 mg GLİNEXE 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, GLİNEXE MR film tablet başlangıç dozu, hemen salımlı metformin tabletlerin günlük dozuna eşdeğer olmalıdır. Günde 2000 mg'ın üzerindeki metformin dozları ile tedavi edilen hastalarda, GLİNEXE MR film tablete geçiş önerilmez.
- Başka bir oral antidiyabetik ajandan geçiş düşünülüyorsa: diğer ajanın kullanımı durdurulmalı ve yukarıda belirtilen dozlarda GLİNEXE MR film tablete geçilmelidir.
- GLİNEXE 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.

GLİNEXE MR'ın normal başlangıç dozu günde 1 kez alınan 500 mg'lık tek film tablettir; insülin dozajı kan glukoz ölçümlerine göre ayarlanır.

Halen metformin ve insülin kombinasyon tedavisi alan hastalarda insülin dozajı kan glukoz ölçümlerine göre ayarlanırken, GLİNEXE 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:

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

#### Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

##### Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Kreatin klerensinde azalmaya paralel olarak metforminin plazma ve kandaki yarılanma ömrü uzar ve renal klerensi azalır. Bu ise ilacın plazma konsantrasyonlarında artış oluşturur. Bundan dolayı

GLİNEXT MR serum kreatinin düzeyi 1.5 mg/dL'nin üzerinde olduğu erkek hastalarda ve 1.4 mg/dL'nin üzerinde olduğu kadın hastalarda kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

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

**Pediyatrik popülasyon:**

Mevcut veri eksikliğinden dolayı, GLİNEXT MR çocuklarda kullanılmamalıdır.

**Geriyatrik popülasyon:**

Yaşlı kişilerde, böbrek fonksiyonlarının azalma potansiyeli nedeniyle metformin hidroklorür dozu, böbrek fonksiyonlarına göre ayarlanmalıdır. Böbrek fonksiyonlarının düzenli kontrolü gereklidir (bkz. Bölüm 4.4).

**4.3. Kontrendikasyonlar**

- Metformin veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılıkta,
- Diyabetik ketoasidoz, diyabetik prekoma ve metabolik asidoz durumunda,
- Böbrek yetmezliği veya böbrek fonksiyon bozukluğunda ( $K_{kr} < 60$  ml/dak.) (serum kreatinin düzeyi erkeklerde  $> 1.5$  mg/dL ve kadınlarda  $> 1.4$  mg/dL, ya da anormal kreatin klerensi),
- Dehidrasyon, ciddi enfeksiyon, şok, laktik asidoz ile sonuçlanan iyodlu kontrast maddelerin intravasküler uygulanması gibi böbrek fonksiyonlarını değiştirme potansiyeli olan akut durumlarda (bkz. Bölüm 4.4),
- Kardiyak veya respiratuvar yetmezlik, yakın geçmişte miyokart infarktüsü, şok gibi doku hipoksisine yol açabilecek akut veya kronik hastalıklarda,
- Hepatik yetmezlik, akut alkol intoksikasyonu, alkolizmde,
- Laktasyonda,
- Lesitin (soya) alerjisinde kontrendikedir.

#### 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

##### **Laktik asidoz**

Laktik asidoz, metformin birikimine bağlı olarak görülebilen seyrek; fakat ciddi (hızlı tedavi edilmezse yüksek mortalite riski) bir metabolik komplikasyondur. Metformin kullanan hastalarda bildirilen laktik asidoz vakaları özellikle belirgin böbrek yetmezliği bulunan diyabetik kişilerde görülmektedir. Laktik asidoz sıklığı iyi kontrol edilemeyen diyabet, ketozis, uzun süren açlık, aşırı alkol alımı, karaciğer yetmezliği ve hipoksi ile beraber görülen tüm durumlar gibi diğer ilgili risk faktörlerinin değerlendirilmesiyle azaltılabilir ve azaltılmalıdır.

Tanı:

Laktik asidoz riski abdominal ağrı ve ciddi asteni gibi sindirim bozuklukları ile kas krampları gibi spesifik olmayan işaretlerin olması durumunda düşünülmelidir.

Laktik asidoz, asidotik dispne, abdominal ağrı, hipotermi ve bunları takip eden koma ile karakterizedir. Tanı koydurucu laboratuvar bulguları düşük kan pH'sı, 5 mmol/L üzerinde plazma laktat düzeyleri, artmış anyon boşluğu ve artmış laktat/pirüvat oranlarıdır. Eğer metabolik asidozdan şüphelenilirse, metformin hemen kesilmeli ve hasta hızla hastaneye yatırılmalıdır (bkz. Bölüm 4.9).

Doktorlar laktik asidoz risk ve belirtileri konusunda hastaları uyarmalıdır.

##### **Böbrek fonksiyonları**

Metformin böbrekler yolu ile vücuttan atıldığından, tedaviye başlamadan önce ve daha sonra düzenli olarak serum kreatinin düzeyleri belirlenmelidir (Cockcroft-Gault formülü kullanılarak serum kreatinin düzeylerinden hesaplanabilir):

- Normal böbrek fonksiyonları olan hastalarda en az yılda bir kez,
- Yaşlı kişilerde ve serum kreatinin düzeyleri normalin üst sınırında olan hastalarda yılda en az iki-dört kez.

Yaşlı kişilerde böbrek fonksiyonlarının azalması sık görülür ve asemptomatiktir. Böbrek fonksiyonlarının bozulabileceği durumlarda, örneğin non-steroidal anti-enflamatuar ilaç (NSAİİ) tedavisine başlanacağı zaman ve diüretik veya antihipertansif tedavi başlanırken özellikle dikkat edilmelidir.

### **İyodlu kontrast maddelerinin uygulanması**

Radyolojik görüntülemelerde iyodlu kontrast maddelerin intravasküler uygulanması, böbrek yetmezliğine neden olabilir. Bu durum metforminin birikmesine yol açabilir ve laktik asidoza sebep olabilir. Metformin kullanımı uygulamadan önce veya uygulama sırasında kesilmelidir ve ancak 48 saat sonra böbrek fonksiyonlarının yeniden değerlendirilip, normal bulunmasını takiben başlanmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

### **Cerrahi**

Metformin; genel, spinal veya peridural anestezi altında uygulanacak elektif cerrahi girişimden 48 saat önce kesilmelidir. Tedaviye, cerrahi girişimi takip eden 48 saatten veya oral beslenme başlangıcından ve sadece normal böbrek fonksiyonları yerine geldikten 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, tek başına hipoglisemiye neden olmaz. Ancak insülin veya başka oral antidiyabetik ilaçlarla (örn; sülfonilüreler ya da meglitinidler) birlikte kullanıldığında bu duruma dikkat edilmesi gerekmektedir.

## **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

### **Önerilmeyen kombinasyonlar:**

#### ***Alkol:***

Akut alkol intoksikasyonunda, özellikle aşağıdaki durumlarda laktik asidoz riski artar:

- Açlık veya malnütrisyon,
- Karaciğer yetmezliği.

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

#### ***İyodlu kontrast maddeler***

İyodlu kontrast maddelerin intravasküler uygulanması, metformin birikimi ve laktik asidoz riskinde artış ile sonuçlanan böbrek yetmezliğine neden olabilir.

Metformin kullanımını intravasküler olarak uygulanan iyotlu kontrast maddelerin uygulanmasından 48 saat önce ve uygulama sırasında kesilmeli ve ancak 48 saat sonra böbrek fonksiyonlarının yeniden değerlendirilip, normal bulunmasını takiben başlanmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

**Birlikte kullanımda dikkat edilmesi gereken ilaçlar:**

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

Özellikle tedavinin başlangıcında daha sık kan glukoz ölçümleri yapılmalıdır. İhtiyaç duyulursa, söz konusu tıbbi ürünle tedavi sırasında ve ürünün kesilmesi sonrasında metformin dozunu ayarlayınız.

*Diüretikler, özellikle de kıvrım diüretikler:*

Böbrek fonksiyonunu azaltma potansiyeli taşıdıklarından laktik asidoz riskini artırabilirler.

*ADE-inhibitörleri:*

ADE-inhibitörleri kan glukoz düzeylerini düşürebilir. Bundan dolayı, diğer ilaç ile tedavi sırasında ve diğer ilacın eklenmesinden veya kesilmesinden sonra metforminin dozu ayarlanmalıdır.

**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 metforminle tedavi edilmemesi, kan glukoz düzeylerini mümkün olduğunca normale yakın tutmak için insülin kullanılması önerilmektedir.

**Gebelik dönemi**

Gebelikte diyabetin (gestasyonel veya kronik diyabet) kontrol altında tutulmaması doğumsal anomali ve perinatal mortalite riskinde artış ile ilişkilidir.

Metforminin gebe kadınlarda kullanımından elde edilen sınırlı sayıdaki veriler doğumsal anomali riskinde artışa işaret etmektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik, embriyonik, veya fetal gelişim, doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bölüm 5.3'e bakınız). Hasta hamile kalmayı planladığında ve hamilelik boyunca, fetüs malformasyon riskini azaltmak için diyabetin metforminle tedavi edilmemesi, kan glukoz düzeylerini mümkün olduğunca normale yakın tutmak için insülin kullanılması önerilmektedir.

#### **Laktasyon dönemi**

Metformin insanlarda anne sütüne geçmektedir. Emzirilen yenidoğan/bebeklerde, metformin kullanan annelerde advers etki gözlenmemiştir. Bununla birlikte yalnızca sınırlı veriler mevcut olduğundan metformin ile tedavi sırasında süt emzirme önerilmemektedir. Süt emzirmenin yararlarını ve bebek/yenidoğan üzerindeki potansiyel advers etki gelişme riskini hesaba katarak, süt emzirmeye devam edip etmeme konusunda bir karar verilmelidir.

#### **Üreme yeteneği /Fertilite**

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

#### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

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

Fakat, metformin diğer antidiyabetik ilaçlarla (sülfonilüreler, insülin, meglinitidler) beraber kullanıldığında araç ve makine kullanan hastalar hipoglisemi riski açısından uyarılmalıdır.

#### **4.8. İstenmeyen etkiler**

Pazarlama sonrası verilerde ve kontrollü klinik çalışmalarda, metformin uzatılmış salımlı tabletler ile tedavi edilmiş hastalarda bildirilen istenmeyen etkiler, yapıları ve şiddetleri bakımından metformin uzatılmış salımlı tabletler, hemen salımlı tabletler ile tedavi edilmiş hastalarda bildirilenle benzerdir.

Tedavi başlangıcında en sık görülen advers reaksiyonlar; bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı ve iştah kaybı olup, bunlar çoğu olguda kendiliğinden kaybolmaktadır.

Laktik asidoz gibi ağır bir komplikasyon çok ender olarak ortaya çıkabilir (bölüm 4.4'e bakınız)

Metformin tedavisi altında aşağıdaki advers reaksiyonlar gelişebilir. İstenmeyen etkiler 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 bozuklukları**

Çok seyrek: Kan pıhtılaşma bozuklukları, hemolitik anemi.

#### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Çok seyrek: Kusma, kas krampları, karın ağrısı, halsizlik, kendini iyi hissetmeme, nefes almada güçlük durumları ile kendini gösteren laktik asidoz (bkz. Bölüm 4.4), uzun süreli metformin kullanımı sırasında vitamin B12 emiliminde ve serum düzeylerinde azalma, megaloblastik anemi ile başvurması durumunda bu etiyolojinin dikkate alınması önerilir.

Kilo kaybı ve zayıflama (kaşeksi), iştah azalması (anoreksi). Titreme, terleme, dudakta ve dilde karıncalanma, solukluk, çarpıntı ve huzursuzluk ile kendini gösteren kan şekerinin normalde düşük olması (hipoglisemi).

#### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Tat almada bozukluk (ağızda metalik tat), asteni, baş dönmesi ve sersemlik hali, baş ağrısı.

#### **Gastrointestinal hastalıklar**

Çok yaygın: Bulantı, kusma, diyare, abdominal ağrı, abdominal rahatsızlık hissi, şişkinlik, hazımsızlık, malabsorpsiyon ve iştah kaybı gibi gastrointestinal bozukluklar. Bu istenmeyen etkiler, genellikle tedavinin başlangıcında olur ve pek çok olguda spontan olarak geriler. Önlem olarak, metforminin iki veya üçe bölünmüş günlük dozlarda kullanılması ve yemek sırasında veya yemek sonrasında alınması önerilir. Dozun yavaş yavaş arttırılması da gastrointestinal tolerabiliteyi iyileştirebilir.

#### **Hepato-bilier hastalıklar**

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

bildirimler; bunlar metforminin kesilmesiyle düzelmektedir. Kolestatik hepatit; sarılık, açık renkli dışkı, kaşıntı, halsizlik, iştahsızlık ile karakterize durum. Karaciğer enzim seviyelerinde artma.

#### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Çok seyrek: Liken planus, cilt döküntüsü, eritem, kaşıntı, ürtiker gibi cilt reaksiyonları

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 (TUFAM)'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 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 glukoz düzeyini düşürücü ilaçlar - 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 gösterir:

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

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

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

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

İnsanlarda glisemi üzerindeki etkisinden bağımsız olarak, hemen salımlı metforminin lipid metabolizması üzerine yararlı etkileri vardır. Bu durum terapötik dozlarda kontrollü, orta-sürelili veya uzun-sürelili klinik çalışmalarda gösterilmiştir: Hemen salımlı metformin total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserit düzeylerini düşürür. Uzatılmış salımlı formülasyonda benzer bir etkinlik görülmemiştir, bunun muhtemel nedeni akşam uygulamasıdır ve trigliseritlerde artış meydana gelebilir.

#### Klinik etkinlik

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

Tek başına diyet tedavisinin başarısız olmasından sonra metformin ile tedavi edilen fazla kilolu hastalardan elde edilen sonuçlar aşağıda gösterilmiştir:

- Sadece diyetle tedavi edilenlere (43.3 vaka/1000 hasta-yıl),  $p=0.0023$  ve kombine sülfonilüre ve insülin monoterapi gruplarına (40.1 vaka/1000 hasta-yıl),  $p=0.0034$ , karşılık metformin hidroklorür grubunda diyabete-bağlı komplikasyon riskinde belirgin bir düşüş (29.8 vaka/1000 hasta-yıl).
- Diyabete bağlı mortalite riskinde belirgin bir düşüş: metformin ile 7.5 vaka/1000 hasta-yıl, tek başına diyet ile tedavi edilenlerde 12.7 vaka/1000 hasta-yıl,  $p=0.017$ .
- Toplam mortalite riskinde belirgin düşüş: metformin ile 13.5 vaka/1000 hasta-yıl, yalnız diyet ile 20.6 vaka/1000 hasta-yıl ( $p=0.011$ ) ve sülfonilüre ile kombinasyon ve insülin monoterapisi gruplarında 18.9 vaka/1000 hasta-yıl ( $p=0.021$ ).
- Miyokart infarktüsü riskinde belirgin düşüş: metformin 11 vaka/1000 hasta-yıl, yalnızca diyet 18 vaka/1000 hasta-yıl ( $p=0.01$ )

Metforminin, ikinci seçenek tedavi olarak sülfonilüre ile birlikte kullanıldığında, klinik sonuçlar açısından yararlılık gösterilememiştir.

Tip 1 diyabette metformin ve insülin kombinasyonu seçilmiş hastalarda uygulanmış; fakat bu kombinasyonun klinik yararları resmi olarak yayınlanmamıştır.

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

#### Emilim:

Metformin absorpsiyonu, uzatılmış salımlı tabletin bir oral dozundan sonra, hemen salımlı tablete oranla 7 saatlik  $t_{maks}$  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 orantısız 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 kompartmanı en büyük olasılıkla kırmızı kan hücreleri oluşturmaktadır. Ortalama dağılım hacmi ( $V_d$ ) 63-276 L arasında değişir.

#### Biyotransformasyon:

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

#### Eliminasyon:

Metforminin renal klerensi >400 mL/dakikadır; bu değer metforminin glomerüler filtrasyon ve tübüler salgılama ile elimine edildiğini gösterir. Oral dozu takiben, görünürdeki terminal eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 6.5 saattir.

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

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Metformin emilim farmakokinetiğinin doğrusal olmadığı düşünülmektedir.

**5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

İlacın güvenilirlik farmakolojisi, tekrarlayan doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel ve üreme toksisitesine dayalı klinik çalışmalardan elde edilen prelinik hayvan çalışmalarının 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**

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

**6.3. Raf ömrü**

24 ay

**6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

#### **6.5. Ambalajın niteliđi ve içeriđi**

112 MR film tablet, Őeffaf 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**

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

#### **7. RUHSAT SAHİBİ**

Neutec Toplam Kalite Yön. San. Tic. A.Ő.

1. Organize Sanayi Bölgesi 2. Yol No: 2

Arifiye/SAKARYA

Tel : 0850 201 23 23

Faks : 0264 291 51 98

E-mail : info@neuteckalite.com

#### **8. RUHSAT NUMARASI**

2015/219

#### **9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 17.02.2012

Ruhsat yenileme tarihi:

#### **10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ**