

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

METODEL 850 mg film tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her bir film tablet, 662.90 mg metformin baza eşdeğer, 850 mg metformin hidroklorür içerir.

#### Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet.

Beyaz renkli, yuvarlak şekilli, bombeli, film kaplı tabletler.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

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

- METODEL erişkinlerde, tek başına veya diğer oral antidiyabetik ilaçlarla veya insülin ile birlikte kombine olarak kullanılabilir.
- METODEL 10 yaş ve üzeri çocuklarda ve ergenlerde, tek başına veya insülin ile birlikte kombine olarak kullanılabilir.
- Yalnız yaşam tarzı değişikliğinin glikoz değerlerini normal sınırlarda tutmakta yetersiz kaldığı durumda, en az bir risk faktörü olan prediyabetik bireylerde tip 2 diabetes mellitusun önlenmesi.

Sadece diyetin yetersiz kalmasından sonra, ilk seçenek tedavi olarak metforminle tedavi edilen tip 2 diyabetli fazla kilolu erişkin hastalarda diyabetik komplikasyonlarda azalma görülmüştür (Bölüm 5.1'e bakınız).

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Erişkinlerde:

##### *Monoterapi ve diğer oral antidiyabetik ilaçlarla kombinasyon*

Standart başlangıç dozu yemekler ile birlikte veya yemekten sonra günde 2-3 kez 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.

Yüksek doz metformin alan hastalarda (günde 2-3 gram), iki adet 500 mg metformin hidroklorür, bir adet METODEL 1000 mg film tablet ile değiştirilebilir.

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 hidroklorüre başlanmalıdır.

#### *Pre-diyabet endikasyonunda monoterapi*

Standart başlangıç dozu yemekler ile birlikte veya yemeklerden sonra günde 2 doza bölünmüş şekilde 1000 ila 1700 mg metformin hidroklorürdür. Hastanın tedaviye devam edip etmeme ihtiyacını değerlendirmek için glisemik durumu ve aynı zamanda risk faktörleri düzenli aralıklarla takip edilmelidir

#### *İnsülin ile birlikte kullanım*

Daha iyi kan glukoz kontrolü sağlamak için metformin ve insülin birlikte kullanılabilir. Metformin hidroklorür günde 2 veya 3 kez 500 mg veya 850 mg standart başlangıç dozuyla verilirken, insülin dozu kan glukoz ölçümleri temel alınarak ayarlanır.

#### **Uygulama şekli:**

METODEL yemekler ile veya yemeklerden sonra bir bardak su ile oral yolla kullanılır.

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

##### **Böbrek/karaciğer yetmezliği:**

Kreatin klerensinde azalmaya paralel olarak METODEL'in plazma ve kandaki yarılanma ömrü uzar ve renal klerensi azalır. Bu ise ilacın plazma konsantrasyonlarında artış oluşturur. Bundan dolayı METODEL 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 METODEL tedavisi sırasında laktik asidoz gelişmesi için bir risk faktörü olduğundan METODEL karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3.).

##### **Pediyatrik popülasyon:**

METODEL 10 yaş veya üzeri çocuklarda ve ergenlerde kullanılabilir.

Bu yaş grubu hastalarda doz:

#### *Monoterapi ve insülin ile birlikte kullanım*

- Standart başlangıç dozu yemekler ile birlikte veya yemekten sonra günde 1 kez 500 mg veya 850 mg metformin hidroklorürdür.

10-15 gün sonra kan glukoz düzeyleri temel alınarak doz ayarlaması yapılmalıdır. Dozda yapılacak küçük bir artış gastrointestinal tolerabiliteyi arttırabilir. Metformin hidroklorür için önerilen maksimum doz iki veya üçe bölünmüş doz şeklinde günlük 2 g'dır.

##### **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 yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılıkta,
- Diyabetik ketoasidoz, diyabetik prekomada ve metabolik asidoz durumunda,
- Böbrek yetmezliği veya böbrek fonksiyon bozukluğunda ( $Cl_{kr} < 60$  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 iyotlu kontrast maddelerin intravasküler uygulanması gibi böbrek fonksiyonlarını değiştirme potansiyeli olan akut durumlarda (Bkz. Bölüm 4.4.),
- Kardiyak veya respiratuvar yetmezlik, yakın geçmişte miyokart infarktüsü, septisemi, şok gibi doku hipoksisine yol açabilecek akut veya kronik hastalıklarda,
- Hepatik yetmezlik, akut alkol intoksikasyonu, alkolizmde,
- Laktasyonda 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'si, 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-enflamatuvar ilaç (NSAİİ) tedavisine başlanacağı zaman ve diüretik veya antihipertansif tedavi başlanırken özellikle dikkat edilmelidir.

### **İyotlu kontrast maddelerinin uygulanması**

Radyolojik görüntüleme de iyotlu 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.

### **Çocuk ve adölesanlar**

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 kontrol edilmesi 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 etkinlik ve güvenilirliği, daha büyük yaşta çocuk ve ergenlerdeki etkinlik ve güvenilirlikten farklılık göstermese de, 10 ve 12 yaş 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, 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 malnutrisyon,
- Karaciğer yetmezliği.

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

#### *İyotlu kontrast maddeler:*

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

Metformin kullanımı intravasküler olarak uygulanan iyotlu kontrast maddelerin uygulanmasından 48 saat önce veya uygulama sırasında kesilmeli ve ancak 48 saat sonra böbrek fonksiyonlarının yeniden değerlendirilip, normal bulunmasını takiben yeniden 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 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.

#### *Diüretikler, özellikle de kıvrım diüretikleri:*

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 (Bkz. Bölüm 5.3.). 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, meglitinidler) beraber kullanıldığında araç ve makine kullanan hastalar hipoglisemi riski açısından uyarılmalıdır.

### **4.8. İstenmeyen etkiler**

Tedavi başlangıcında en sık görülen advers reaksiyonlar; bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı ve iştah kaybı olup, bunlar çoğu olguda kendiliğinden kaybolmaktadır. Bunları önlemek için metformin 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. İstenmeyen etkiler ile ilgili sıklıklar şu şekilde tanımlanır:

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1000$ ); 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 bozuklukları**

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 metforminin kullanımı sırasında vitamin B12 emiliminde ve serum düzeylerinde azalma, megaloblastik anemi ile başvurması durumunda bu etiolojinin 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 normalden düşük olması (hipoglisemi).

### **Sinir sistemi bozuklukları**

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

### **Gastrointestinal bozukluklar**

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 spontan olarak 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 bozukluklar**

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.

### **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 (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir ([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto: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 glukoz düzeyini düşüren 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 gösterebilir:

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

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

Metformin, bilinen tüm membran glukoz taşıyıcılarının (GLUTs) taşıma kapasitesini artırır. Klinik çalışmalarda metformin kullanımı ya sabit bir vücut ağırlığı ya da hafif bir kilo kaybı ile ilişkilidir.

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

#### 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 monoterapi 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).

Metformin, 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.

### 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 ( $C_{max}$ ) yaklaşık 2.5 saatte ( $t_{max}$ ) 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 satüre edilebilirdir ve tam değildir. Metforminin emilim farmakokinetiğinin lineer olduğu düşünülmektedir.

Önerilen metformin dozları ve doz uygulama programında kararlı durum plazma konsantrasyonlarına 24-48 saatte ulaşılır ve düzeyler genellikle 1 mikrogram/mL'den küçüktür. Kontrollü klinik araştırmalarda maksimum metformin plazma düzeyleri ( $C_{max}$ ) maksimum dozlarda bile 5 mikrogram/mL'yi geçmemiştir.

Yiyecekler metformin emilimini azaltır ve bir miktar da geciktirir. 850 mg'lık bir tabletin oral yoldan uygulanması sonrasında plazma doruk konsantrasyonunda %40 azalma, eğri altı alanda (AUC) %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. Dağılımın ikincil kompartmanı en büyük olasılıkla kırmızı kan hücreleri oluşturmaktadır. 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 tubüler sekresyonla 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**

#### Pediyatrik popölasyon:

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 ( $C_{max}$ ) 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 güvenilirlik 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**

Polivinilpirolidon

Hidroksipropil metilselöloz

Magnezyum stearat

Poliytilen glikol

### **6.2. Geçimsizlikler**

Bilinen herhangi bir geçimsizliđi bulunmamaktadır.

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay.

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C'nin altındaki oda sıcaklıklarında saklayınız.

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

PVC/Al blister ambalajlarda 100 tablet bulunur.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atık Kontrolü Yönetmeliđi" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrol Yönetmeliđi"ne uygun olarak imha edilmelidir.

#### **7. RUHSAT SAHİBİ**

İlko İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Veysel Karani Mah. olakođlu Sok.

No: 10 / 34885 Sancaktepe / İstanbul

Tel: (0216) 564 80 00

Fax: (0216) 564 80 99

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

2016/27

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

İlk ruhsat tarihi: 28.01.2016

Ruhsat yenileme tarihi:

#### **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**