

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

METSTAR 500 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir film kaplı tablet, 390 mg metformin baza eşdeğer 500 mg metformin hidroklorür içerir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum nişasta glikolat 20 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Beyaz, yuvarlak, bikonveks film kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

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

• METSTAR erişkinlerde, tek başına veya diğer oral antidiyabetik ilaçlarla veya insülinle birlikte kombine olarak kullanılabilir.

• METSTAR, 10 yaş ve üzeri çocuklarda ve ergenlerde, tek başına veya insülin ile birlikte kombine olarak kullanılabilir.

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:

Erişkinlerde:

Monoterapi ve diğer oral antidiyabetik ilaçlarla kombinasyon

Standart başlangıç dozu yemekler ile birlikte veya yemekten sonra günde 2-3 kez 1 tablet METSTAR 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 METSTAR 500 mg film kaplı tablet, bir adet METSTAR 1000 mg film kaplı 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 hidroklorür başlanmalıdır.

İnsülin ile birlikte kullanım

Daha iyi kan glukoz kontrolü sağlanması amacıyla, metformin ve insülin kombine olarak 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:

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

Pediyatrik popülasyon:

METSTAR, 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. Dozun yavaş bir şekilde artırılması 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 (Klkr <60 mL/dak.) (serum kreatinin düzeyi erkeklerde >1.5 mg/dL ve kadınlarda >1.4 mg/dL ya da anormal kreatinin klerensi),

- Dehidratasyon, 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 miyokard 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'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 steroid anti enflamatuar ilaç (NSAII) tedavisine başlanacağı zaman ve diüretik veya antihipertansif tedavi başlanırken özellikle dikkat edilmelidir.

İyodlu kontrast maddelerinin uygulanması

Radyolojik görüntüleme 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.

Çocuk ve adolesanlar

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 yaştaki çocuk ve adolesanlardaki 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 durum için 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 (Bkz. Bölüm 4.4):

İyodlu 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 veya 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 dozunun 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 diyabet 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, embriyonal, 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 metformin ile 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 veri mevcut olduğundan metformin ile tedavi sırasında süt emzirme önerilmemektedir. Süt emzirmenin yararları 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 önerilen günlük maksimum dozun 3 katı) gibi yüksek doz metformin kullanımı herhangi bir etki yaratmamıştır. Bu nedenle insanlarda üreme yeteneği

ve fertilité üzerinde zararlı etkiler oluřturmayacađını dűřündürmektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

METSTAR monoterapisi hipoglisemiye neden olmaz. Bu nedenle araç veya makine kullanmayı etkilemez.

Fakat metformin diđer antidiyabetik ilaçlarla (sűlfonilűreler, insűlin, meglitinidler) beraber kullanıldıđında araç ve makine kullanan hastalar hipoglisemi riski açasından uyarılmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Tedavi başlangıcında en sık gűrűlen advers reaksiyonlar bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı ve iştah kaybı olup, bunlar çođu olguda kendiliğinden kaybolmaktadır. Bunları ۆnlemek için metforminin gűnde 2 ya da 3 doz şeklinde alınması ve dozların yavaş arttırılması ۆnerilmektedir.

Laktik asidoz gibi ađır bir komplikasyon çok ender olarak ortaya çıkabilir (Bkz. Bۆlűm 4.4).

Metformin ile tedavi sırasında aşağıdaki advers reaksiyonlar gelişebilir. İstenmeyen etkiler ile ilgili sıklıklar řu 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 hastalıkları

Çok seyrek:

Kusma, kas krampları, karın ađrısı, halsizlik, kendini iyi hissetmeme, nefes almada gűlűk durumları ile kendini gűsteren laktik asidoz (Bkz. Bۆlűm 4.4), uzun sűreli metformin kullanımı sırasında vitamin B12 emiliminde ve serum dűzeylerinde azalma, megaloblastik anemi ile bařvurması durumunda bu etiyolojinin dikkate alınması ۆnerilir. Kilo kaybı ve zayıflama (kařeksi), iřtah azalması (anoreksi). Titreme, terleme, dudakta ve dilde karıncalanma, solukluk, çarpıntı ve huzursuzluk ile kendini gűsteren kan řekerinin normalden dűřűk olması (hipoglisemi).

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın:

Tat almada bozukluk (ađızda metalik tat), asteni, bař dűnmesi ve sersemlik hali, bař ađrısı.

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın:

Bulantı, kusma, diyare, abdominal ađrı, abdominal rahatsızlık hissi, řiřkinlik, hazımsızlık, malabsorbsiyon ve iřtah kaybı gibi gastrointestinal bozukluklar. Bu istenmeyen etkiler, genellikle tedavinin bařlangıcında gűrűlűr ve pek çok olguda spontan olarak geriler. ۆnlem olarak, metforminin iki veya űe bۆlűnműř gűnlűk dozlarda kullanılması ve yemek sırasında veya yemek sonrasında alınması ۆnerilir. Dozun yavař yavař arttırılması da gastrointestinal tolerabiliteyi iyileřtirebilir.

Hepato-bilier hastalıklar

Çok seyrek: Karaciğer fonksiyon testlerinde anormallikler veya hepatit (karaciğer iltihabı olup yorgunluk, iştah kaybı, kilo kaybı, cildin ve gözün beyaz kısımlarının sararması) ile ilgili izole bildirimler; bunlar metforminin kesilmesi ile 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 (TÜFAM)'ne bildirilmesi 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: Oral Antidiyabetik İlaçlar - Biguanidler

ATC kodu: A10BA02

Etki mekanizması:

Metformin antihiperglisemik etkileri ile bazal ve postprandial plazma glukoz düzeyini düşüren bir biguaniddir. İnsülin sekresyonunu stimüle etmez ve bundan dolayı hipoglisemi oluşturmaz.

Metformin üç mekanizma ile etki gösterir:

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

Metformin, glikojen sentaza etki ederek 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 durum terapötik dozlarda kontrollü, orta-sürelili veya uzun-sürelili klinik çalışmalarda gösterilmiştir: metformin total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid düzeylerini düşürür.

Klinik etkinlik

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

Tek başına diyet ile tedavinin 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 ($p=0.021$).
- Miyokard 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 sonuçları 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_{maks}) yaklaşık 2,5 saatte (t_{maks}) ulaşılır. Sağlıklı kişilerde 500 mg veya 850 mg metformin hidroklorür tabletin mutlak biyoyararlanımı yaklaşık %50-60'dır. Oral alınan dozdan sonra feçeste bulunan emilmeyen kısım ise %20-30'dur.

Oral uygulamadan sonra metforminin absorpsiyonu doyurulabilir (sature edilebilir) 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 genellikle 1 mikrogram/mL'den küçüktür. Kontrollü klinik çalışmalarda, maksimum metformin plazma düzeyleri (C_{maks}), maksimum dozlarda bile 5 mikrogram/mL'yi geçmemiştir.

Yiyecekler metformin emilimini azaltır ve bir miktar da geciktirir. Yiyecekler ile birlikte 850 mg'lık bir tabletin oral yoldan uygulanması sonrasında ilacın plazma doruk konsantrasyonunda %40 azalma, eğri altında kalan alanda (AUC) %25 düşüş ve doruk plazma konsantrasyonuna ulaşma süresinde 35 dakika uzama görülmüştür. Bu azalmanın klinik önemi bilinmemektedir.

Dağılım:

Plazma proteinlerine bağlanma ihmal edilebilir düzeydedir. Metformin eritrositlerin içinde dağılım göstermektedir. Kan doruk konsantrasyonu, plazma doruk konsantrasyonundan düşüktür ve her ikisine de yaklaşık olarak aynı sürede ulaşılır. Dağılımın ikincil kompartımanını en büyük olasılıkla kırmızı kan hücreleri oluşturmaktadır. Ortalama dağılım hacmi (Vd) 63-276 L arasında değişmektedir.

Biyotransformasyon:

Metformin idrarla 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 durum ise ilacın plazma konsantrasyonlarında artış oluşturur.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Metformin absorpsiyonunun farmakokinetiğinin doğrusal olmadığı düşünülmektedir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlılarda:

Veri yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

Tek doz çalışması: Metformin hidroklorürün 500 mg tek dozundan sonra pediyatrik hastalarda sağlıklı erişkinlerdekine benzer farmakokinetik profil görülmüştür.

Çoklu doz çalışması: Veriler bir çalışma ile sınırlıdır. Pediyatrik hastalarda 7 gün süre ile tekrarlı olarak günde iki kez verilen 500 mg'lık dozlardan sonra plazma doruk konsantrasyonu (C_{maks}) ve sistemik maruziyet (EAA_{0-t}) 14 gün boyunca tekrarlı olarak günde iki kez 500 mg'lık dozların uygulandığı erişkin diyabet hastalarına 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 güvenilirlik farmakolojisi, tekrarlayan doz toksitesi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel ve üreme toksitesine dayalı klinik çalışmalardan elde edilen prelinik hayvan

çalışmalarının verileri, insanlara yönelik belirgin bir tehlike ortaya koymamaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum nişasta glikolat
Povidon K 30
Kolloidal silikon dioksit
Mısır nişastası
Magnezyum stearat
Sepifilm 752 beyaz
Polietilen glikol 6000
Hidroksipropil metil selüloz
Mikrokristal selüloz
Polioksil 40 stearat
Titanyum oksit

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 niteliği ve içeriği

Kutuda PVC/PE/PVDC /Al blister ambalajda 30, 60 ve 100 adet.

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"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Sanofi aventis İlaçları Ltd. Şti.
Büyükdere Cad. No:193 Levent
34394 Şişli-İstanbul
Tel: 0212 339 10 00
Faks: 0212 339 10 89

8. RUHSAT NUMARASI
2014/457

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 28.05.2014

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ