KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI
MATOFİN XR 1000 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM
Etkin madde:
Metformin HCl 1000 mg

Yardımcı maddeler:
Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM
XR Tablet
Beyaz veya hemen hemen beyaz renkli, oblong 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 MATOFİN XR 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 veya diğer oral antidiyabetik ajanlarla kombinasyon:
- Standart başlangıç dozu günde tek doz 500 mg MATOFİN XR'dır.
- 10-15 gün sonra, doz kan glukoz ölçümlerine göre ayarlanmalıdır. Dozun yavaş yavaş artırılması gastrointestinal tolerabiliteye olumlu katkıda bulunabilir. Önerilen maksimum günlük doz 500 mg'lık 4 tablet MATOFİN XR'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 MATOFİN XR ile yeterli glisemik kontrol sağlanamazsa, günde iki kez
1000 mg MATOFİN XR 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, MATOFİN XR tablet başlangıç dozu, hemen salımlı metformin tabletlerin günlük dozuna eşdeğer olmalıdır. Günde 2000 mg'ın üzerindeki metformin dozları ile tedavi edilen hastalarda, MATOFİN XR tablete geçiş önerilmez.
- Başka bir oral antidiyabetik ajandan geçiş düşünülüyorsa: diğer ajanın kullanımı durdurulmalı ve yukarıda belirtilen dozlarda MATOFİN XR tablete geçilmelidir.

• MATOFİN XR 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.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Böbrek yetmezliği:
Metformin böbrekler yoluyla atıldığı için, kreatinin klerensi (Cockcroft-Gault formülü kullanılarak ölçülebilir) ve/veya serum kreatinin düzeyleri tedavi başlatılmadan önce belirlenmelidir ve daha sonra düzenli olarak takip edilmelidir:
- Normal böbrek fonksiyonu olan hastalarda en az yılda bir kez,
- Kreatinin klerensi düzeyleri normal sınırında olan hastalarda ve yaşlılarda en az yılda iki ila dört kez.
Yaşlı deneklerde azalan böbrek fonksiyonu sık rastlanan bir durumdur ve asemptomatiktir. Böbrek fonksiyonunun bozulabileceği durumlara özellikle dikkat edilmelidir; örneğin, antihipertansif tedaviye veya diüretik tedaviye başlarken ve bir NSAİİ ile tedaviye başlarken.

Karaciğer yetmezliği:
Karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Pediyatrik popülasyon:
Mevcut veri eksikliğinden dolayı, MATOFİN XR çocuklarda kullanılmamalıdır.

Geriyatrik popülasyon:
Yaşlılarda böbrek fonksiyonlarındaki potansiyel azalma nedeniyle, metformin dozajı böbrek fonksiyonuna göre ayarlanmalıdır. Böbrek fonksiyonlarının düzenli kontrolü gereklidir (bkz. bölüm 4.4.).

İnsülin ile kombinasyon:
Daha iyi bir kan glukoz kontrolü sağlamak için, metformin ve insülin kombine kullanılabilir. MATOFİN XR'ın normal başlangıç dozu günde bir kez alınan 500 mg'lık tek tablettir, insülin dozajı ise kan glukoz ölçümlerine göre ayarlanır.
Halen metformin ve insülin kombinasyon tedavisi alan hastalarda insülin dozajı kan glukoz ölçümlerine göre ayarlanırken, MATOFİN XR tablet dozu, akşam yemeği ile birlikte verilmek üzere, günde en fazla 2000 mg metformin tablet dozuna eşdeğer olmalıdır. Insülin dozajı ise kan glukoz ölçümlerine göre ayarlanmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar
• Metformin hidroklorür veya MATOFİN XR'ın içeriğindeki herhangi bir yardımcı maddeye karşı aşırı duyarlılık.
• Diyabetik ketoasidoz, diyabetik pre-koma.
• Böbrek yetmezliği veya böbrek disfonksiyonu (Serum kreatinin düzeyi erkeklerde > 1,5 mg/dL ve kadınlarda > 1,4 mg/dL).
• Böbrek fonksiyonunu değiştirme potansiyeli olan akut koşullar:
Dehidratasyon,
Şiddetli enfeksiyon,
Şok,

İyotlu kontrast maddelerin intravasküler uygulanması (bkz. bölüm 4.4. Kullanım için özel uyarılar ve önlemler).

- Doku hipoksisine neden olabilecek akut veya kronik hastalıklar:

Kardiyak veya respiratuvar yetmezlik,
Yakında geçirilen miyokardiyal infarktüs,
Şok

- Karaciğer yetmezliği, akut alkol zehirlenmesi, alkolizm
- Laktasyon (bkz. bölüm 4.6.).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Laktik asidoz:

Laktik asidoz:
Laktik asidoz metformin tedavisi sırasında ilacın birikimi nedeniyle ortaya çıkabilen, nadir görülen ancak şiddetli bir metabolik komplikasyondur. Laktik asidoz, vakaların % 50'sinde ölüme neden olmaktadır. Laktik asidoz diabetes mellitus gibi birçok patofizyolojik durumla ilişkili olarak ve belirgin doku hipoperfüzyonu veya hipoksisiyle birlikte görülebilir. Kan laktat seviyesinin yükselmesi (>5 mmol/L), kan pH'sında düşme, elektrolit bozuklukları ve laktat/püruvat oranında artma ile kendisini gösterir. Laktik asidoz gelişiminin nedeni metformin olarak saptanırsa; genellikle ilacın kan konsantrasyonu 5µg/mL' nin üzerinde bulunur.
Metformin hidroklorür tedavisi almakta olan hastalarda laktik asidoz insidansı çok düşüktür (1000 hasta yılı için yaklaşık 0,03 vaka; 100 hasta yılı için ölümle sonuçlanan yaklaşık 0,015 vaka). Rapor edilen vakalar genellikle intrinsik böbrek hastalık ve böbrek hipoperfüzyonu da dahil olmak üzere belirgin böbrek yetmezliği olan, sıklıkla birçok tıbbi/cerrahi müdahale gören ve çok sayıda ilaç kullanmakta olan hastalardır. Başta hipoperfüzyon ve hipoksi riski taşıyan instabil veya akut konjestif kalp yetmezliği hastaları olmak üzere, ilaç tedavisine ihtiyaç duyan konjestif kalp yetmezliği hastalarında laktik asidoz riski yüksektir. Laktik asidoz riski, böbrek fonksiyon bozukluğu şiddeti ve yaşla birlikte artar. Bu nedenle MATOFİN XR kullanan hastalarda böbrek fonksiyonlarının düzenli aralıklarla izlenmesi ve minimum etkin dozun kullanımı, laktik asidoz riskini belirgin bir şekilde azaltabilir. Özellikle yaşlı hastalarda böbrek fonksiyonları dikkatli bir şekilde izlenmelidir. 80 yaşında ve üzerinde olan hastalar laktik asidoz gelişimine daha duyarlı olduklarından, bu hastalarda MATOFİN XR kullanılmamalıdır. MATOFİN XR; hipoksi, dehidratasyon veya sepsise neden olabilecek herhangi bir durumun varlığında kullanılmamalıdır. Karaciğer fonksiyon bozukluğu laktat atılımını belirgin bir şekilde zorlaştırabileceğinden, klinik olarak veya laboratuar bulgularıyla karaciğer hastalığı tespit edilen hastalarda metformin kullanımından genel olarak kaçınılmalıdır. Alkol, metformin hidroklorürün laktat metabolizması üzerindeki etkilerini artırdığından, hastalar MATOFİN XR kullanımı sırasında akut veya kronik olarak aşırı alkol tüketmemeleri konusunda uyarılmalıdır. İntravasküler radyoaktif madde ile yapılan incelemeler ve her hangi bir cerrahi girişim öncesinde MATOFİN XR kullanımına ara verilmelidir.
Laktik asidoz genellikle yavaş gelişir ve yalnızca bitkinlik, miyalji, solunum güçlüğü, artan uyku hali ve non-spesifik abdominal rahatsızlık hissi gibi non-spesifik bulgularla birlikte ortaya çıkar. Belirgin asidozda hipotermi, hipotansiyon ve dirençli bradikardi gibi

semptomlar görülebilir. Hasta ve hekim böyle semptomların olası önemi konusunda bilgili olmalı ve böyle bir semptom ortaya çıktığında hasta hemen doktorunu bilgilendirmek konusunda uyarılmalıdır.

Bu durum ortadan kalkana kadar MATOFİN XR kullanımına ara verilmelidir. Serum elektrolit, keton ve kan şekeri seviyeleri ve gerekirse kan pH, laktat ve hatta metformin seviyeleri yardımcı olabilir. Hasta belli bir dozda MATOFİN XR kullanımına adapte olduktan sonra, tedavinin başlangıcında sık görülen gastrointestinal semptomların ilaçla ilişkili olması beklenmemektedir. Gastrointestinal semptomların daha sonra ortaya çıkması laktik asidoz veya başka bir şiddetli hastalığın göstergesi olabilir.
Metformin hidroklorür kullanmakta olan hastalarda açlık venöz laktat seviyesinin normal üst sınırın üzerinde, ancak 5 mmol/L' den düşük olması laktik asidozun bir göstergesi olmayabilir ve kontrolsüz diyabet veya obesite, aşırı fiziksel aktivite veya örnek alımındaki bir teknik hata gibi başka mekanizmalarla açıklanabilir.
Metabolik asidozu olan ancak ketoasidoz bulguları (ketonüri, ketonemi) sergilemeyen her diyabetik hastada laktik asidozdan şüphelenilmelidir.
Laktik asidoz hastanede tedavi edilmesi gereken bir acil durumdur. Metformin hidroklorür kullanmakta olan laktik asidoz hastalarında ilaç kullanımı hemen kesilmeli ve genel destek tedavisine başlanmalıdır. Metformin hidroklorür diyalizle uzaklaştırılabildiğinden (iyi hemodinamik şartlar altında 170 mL/dakikalık bir klirens), asidozu düzeltmek ve biriken metformini uzaklaştırmak için hemen hemodiyaliz yapılması önerilmektedir. Bu genellikle semptomların ani gerilemesini ve iyileşmeyi sağlar.

İyotlu kontrast maddelerin uygulanması:
Radyolojik çalışmalarda iyotlu kontrast maddelerin intravasküler uygulanması böbrek yetmezliğine neden olabileceğinden, test öncesinde veya sırasında metformin kesilmeli ve ancak 48 saat sonra ve böbrek fonksiyonu tekrar değerlendirilip normal bulunduktan sonra tekrar başlanmalıdır.

Cerrahi girişim:
Metformin hidroklorür genel anestezi uygulanacak hastalarda ameliyattan 48 saat önce kesilmeli ve girişimin 48 saat sonrasına kadar tekrar başlanmamalıdır.

Diğer önlemler:
• Tüm hastalar, düzenli karbonhidrat dağılımıyla günlük diyetlerini sürdürmelidirler. Aşırı kilolu hastalar ise, enerji kısıtlı diyetlerini sürdürmelidirler.
• Diyabet izlemi için olağan laboratuvar testleri düzenli olarak uygulanmalıdır.
• Metformin tek başına hipoglisemiye neden olmaz, ancak insulin veya sülfonilüreler ile beraber kombinasyon şeklinde kullanılırken önlem alınması önerilir.
• Feçeste tablet kabukları görülebilir. Hastalara bunun normal olduğu söylenmelidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri
Önerilmeyen kombinasyonlar
Alkol
Akut alkol zehirlenmesinde özellikle aşağıdaki durumlarda laktik asidoz riski artar:

• açlık veya malnütrisyon,
• karaciğer yetmezliği.
Alkol tüketiminden ve alkol içeren medikasyonlardan kaçının.

İyotlu kontrast maddeler
İyotlu kontrast maddelerin intravasküler yoldan uygulanması, metformin birikimi ve laktik asidoz riski ile sonuçlanan böbrek yetmezliğine neden olabilir.
Metformin kullanımı uygulamadan önce veya uygulama sırasında kesilmeli ve ancak 48 saat sonra böbrek fonksiyonlarının tekrar değerlendirilip, normal bulunmasını takiben başlanmalıdır.

Kullanım için önlem gerektiren durumlar
Glukokortikoidler (sistemik ve lokal yollar), beta-2-agonistler ve diüretikler intrensek hiperglisemik etkinliğe sahiptirler. Hasta bilgilendirilmeli ve özellikle tedavinin başında daha sık kan glukoz izlemesi gerçekleştirilmelidir. Gerekliyse, diğer ilaçlarla tedavi sırasında ve tedavinin kesilmesi sonrasında antidiyabetik ilacın dozajı ayarlanmalıdır.
ADE-inhibitörleri kan glukoz düzeylerini düşürebilirler. Gerekliyse, diğer ilaçlarla tedavi sırasında ve tedavinin kesilmesi sonrasında antidiyabetik ilacın dozajı ayarlanmalıdır.

4.6. Gebelik ve laktasyon
Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/embriyonal/fetal gelişim/doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. bölüm 5.3.). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. MATOFİN XR gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi
MATOFİN XR'ın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.
Metformin ile yapılan hayvan çalışmaları teratojenik etki göstermemiştir. Küçük klinik çalışmalarda metformin ile ilişkili malformasyon gözlenmemiştir (bkz. bölüm 5.3. klinik öncesi güvenlilik verileri).
MATOFİN XR gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi
Metforminin emziren sıçanların sütünde bulunduğu tespit edilmiştir. İnsanlarda benzer veriler mevcut değildir; emzirmenin bırakılması veya metforminin bırakılması konusunda ilacın anne için önemi de göz önünde bulundurularak, bir karar verilmesi gerekmektedir.

Üreme yeteneği/Fertilite
İnsanlar üzerinde yapılan bir klinik çalışma olmadığından yeterli veri bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
MATOFİN XR monoterapisi hipoglisemiye neden olmaz ve dolayısıyla, araba veya makine kullanma kabiliyeti üzerinde etkisi yoktur.

Ancak, metformin, diğer antidiyabetik ajanlarla (sülfonilüreler, insülin, repaglinid) kombinasyon halinde kullanılırken hastalar hipoglisemi riskine karşı uyarılmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Pazarlama sonrası verilerde ve kontrollü klinik çalışmalarda, metformin XR tabletler ile tedavi edilmiş hastalarda bildirilen istenmeyen etkiler, yapıları ve şiddetleri bakımından metformin XR, hemen salımlı tabletler ile tedavi edilmiş hastalarda bildirilenle benzerdir.
Aşağıdaki istenmeyen etkiler, metformin kullanımında meydana gelebilir:
Sıklıklar şöyle tanımlanabilir: Çok yaygın (≥1/10), yaygın (≥1/100 ila <1/10), yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100), seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000), çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) ve izole raporlar.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Çok seyrek:
Uzun süreli metformin kullanımı sonucunda vitamin B12 emiliminin ve serum düzeylerinin azalması. Hastada megaloblastik anemi varsa, böyle bir etiyoloji akla getirilmelidir. Laktik asidoz (bkz. bölüm 4.4. Kullanım için özel uyarılar ve önlemler).

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın:
Tat alma bozuklukları

Gastrointestinal hastalıklar
Çok yaygın:
Mide bulantısı, kusma, diyare, karın ağrısı ve iştahsızlık gibi gastrointestinal bozukluklar. Bu istenmeyen etkiler daha çok tedavi başlangıcında gözlenir ve çoğu vakada kendiliğinden düzelir. Dozun yavaş yavaş arttırılması gastrointestinal tolerabiliteyi arttırabilir.

Hepato-bilier hastalıklar
İzole raporlar:
Karaciğer fonksiyon testlerinde anormallikler veya hepatit; metforminin kesilmesiyle düzelmiş.

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Çok seyrek:
Eritem, prurit, ürtiker gibi deri 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 (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 grama kadar olan metformin dozlarında laktik asidoz gelişmiş ancak hipoglisemi görülmemiştir. Yüksek aşırı doz veya eşlik eden metformin riskleri laktik asidoza neden olabilir. Laktik asidoz, medikal bir acil durumdur ve hastanede tedavi edilmelidir. Laktat ve

metformini uzaklaştırmanın en etkili yöntemi hemodiyalizdir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Biguanid
ATC Kodu: A10BA02

Metformin antihiperglisemik etkileri olan bir biguaniddir, hem bazal hem de postprandiyal plazma glukozunu düşürür. İnsülin salgılamasını uyarmaz ve bu sebeple hipoglisemiye neden olmaz.

Metformin etkisini 3 mekanizma yoluyla gösterir:
1- Glukoneojenez ve glikojenolizi inhibe edilerek karaciğerde glukoz üretiminin azaltılması
2- İnsülin duyarlılığını arttırarak kaslarda periferik glukoz alımının ve kullanımının gelişmesi
3- İntestinal glukoz absorbsiyonunun azalması.
Metformin, glikojen sentezi üzerine etki ederek intraselüler glikojen sentezini harekete geçirir. Metformin membran glukoz taşıyıcılarının (GLUT) transport kapasitesini arttırır.
Glisemi üzerindeki etkisinden bağımsız olarak hemen salımlı metforminin insanlarda lipid metabolizması üzerinde faydalı etkileri vardır. Bu durum, orta veya uzun süreli kontrollü klinik çalışmalarda görülmüştür. Hemen salımlı metformin, toplam kolesterolü, LDL kolesterolünü ve trigliserid düzeyleri azaltır. Uzatılmış salımlı formülasyonda benzer bir etkinlik görülmemiştir, bunun muhtemel nedeni akşam uygulamasıdır ve trigliseridlerde artış meydana gelebilir.

Klinik etkinlik:
Prospektif randomize (UKPDS) çalışma, diyet yetmezliğinin ardından ilk seçenek tedavisi olarak hemen salımlı metformin ile tedavi edilmiş aşırı kilolu tip 2 diyabetik hastalarda yoğun kan glukoz kontrolünün uzun süreli yararını göstermiştir. Başarıyla sonuçlanmayan sadece diyet uygulamasından sonra metformin ile tedavi edilmiş aşırı kilolu hastaların sonuçlarının analizi şöyledir:

- Metformin grubunda (29.8 vaka 1000 hasta yılı) sadece diyete kıyasla (43.3 vaka 1000 hasta yılı), p=0.0023 ve kombine sülfonilüre ve insülin monoterapi gruplarına kıyasla (40.1 vaka 1000 hasta yılı), p=0.0034 diyabet ile ilgili komplikasyonların mutlak riskinde anlamlı azalma.
- Diyabet ile ilgili mortalite mutlak riskinde anlamlı azalma: Metformin 7.5 vaka/1000 hasta yılı, sadece diyet 12.7 vaka/ 1000 hasta yılı, p=0.017;
- Genel mortalite mutlak riskinde anlamlı azalma. Metformin 13.5 vaka 1000 hasta yılı; sadece diyet 20.6 vaka 1000 hasta yılı (p=0.011), ve kombine sülfonilüre ve insülin monoterapi grupları 18.9 vaka 1000 hasta yılı (p=0.021);
- Miyokardiyal infarktüs mutlak riskinde anlamlı azalma. Metformin 11 vaka/1000 hasta yılı, sadece diyet 18 vaka/ 1000 hasta yılı (p=0.01)

Sülfonilüre ile kombinasyon şeklinde ikinci tedavi olarak kullanılan metformin için, klinik sonuçta yarar görülmemiştir.
Tip 1 diyabette, metformin ve insülin kombinasyonu seçilmiş hastalarda kullanılmıştır, fakat bu kombinasyonun klinik yararı resmi olarak kanıtlanmamıştır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Metformin absorbsiyonu, uzatılmış salımlı tabletin bir oral dozundan sonra, hemen salımlı tablete oranla 7 saatte t_{maks} ile önemli ölçüde gecikir (hemen salımlı tablet için t_{maks} 2.5 saat). Kararlı durumda, hemen salımlı formülasyona benzer şekilde, C_{maks} ve EAA uygulanan doza orantısal 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 absorbsiyonu 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 ortanca 5.saatte 1193 ng/mL değerinde bir ortalama doruk plazma konsantrasyonu elde edilir.

Dağılım:

Plazma proteinlerine bağlanması ihmal edilebilir. Zamana bağlı olarak eritrositler içine de girer. Kan doruk değeri plazma doruk değerinden daha düşüktür ve yaklaşık olarak aynı süredir. Kırmızı kan hücreleri olasılıkla dağılımın ikincil kompartmanını oluşturur. Ortalama Vd değeri 63-276 L aralığındadır.

Metabolizma:

Metformin değişmemiş olarak idrardan atılır. İnsanda metabolit görülmemiştir.

Eliminasyon:

Metforminin böbrek atılımı >400 mL/dakikadır; bu da metforminin glomerüler filtrasyon ve tübüler salgılama ile elimine edildiğini gösterir. Bir oral dozun ardından, görünen terminal eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 6.5 saattir.

Böbrek fonksiyonu bozulduğu zaman, böbrek atılımı kreatinin oranında azalır ve dolayısıyla eliminasyon yarı ömrü uzar, bu da plazmada metformin düzeylerinin artmasına neden olur.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik öncesi veriler, güvenilirlik farmakolojisi ve konvansiyonel çalışmalara dayanarak, yinelenen doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel ve toksisitenin artması gibi insanlara özel bir zararının olmadığını göstermiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Karboksimetilselüloz sodyum
Hidroksipropil metilselüloz

Magnezyum stearat

6.2. Geçimsizlikler
Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.
İlacın kullanımını sırasında meydana gelebilecek tıbbi geçimsizlikler ile ilgili olarak kısım 4.5.'teki "Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler" bölümüne bakınız.

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
60 ve 100 XR tablet içeren PVC/PVDC/Al blister ve karton kutu ambalaj

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

7. RUHSAT SAHİBİ
SANOVEL İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.
34394 Şişli - İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI
251/43

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi: 24.05.2013
Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ