

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tivulin 500 mg pailginto atpalaidavimo tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje pailginto atpalaidavimo tabletėje yra 500 mg metformino hidrochlorido, atitinkančio 390 mg metformino bazės.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Pailginto atpalaidavimo tabletė.

Balta ar beveik balta, kapsulės formos tabletė, kurios vienoje pusėje įspaustas užrašas „SR 500“, o kita pusė lygi.

Tabletės matmenys: ilgis – 16,50 mm, plotis – 8,20 mm, storis – 6,10 mm.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

- 2 tipo cukriniu diabetu sergančių suaugusiųjų, ypač turinčių antsvorio, gydymas, kai vien tinkama dieta bei fiziniu aktyvumu neįmanoma palaikyti reikiamos gliukozės koncentracijos kraujyje. Suaugusiuosius galima gydyti vien Tivulin pailginto atpalaidavimo tabletėmis arba šį vaistinį preparatą vartoti derinyje su kitais geriamaisiais vaistiniais preparatais nuo cukrinio diabeto ar su insulinu.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Suaugusiesiems, kurių inkstų funkcija yra normali (glomerulų filtracijos greitis, GFG $\geq$ 90 ml/min.)

Monoterapija gydant 2 tipo cukrinį diabetą ir derinimas su kitais geriamaisiais vaistais nuo cukrinio diabeto

- Įprastinė pradinė paros dozė yra viena Tivulin 500 mg pailginto atpalaidavimo tabletė vartojama vieną kartą per parą.
- Po 10-15 dienų dozė reikia koreguoti, atsižvelgiant į gliukozės kiekį kraujo plazmoje. Virškinimo trakte vaistinis preparatas toleruojamas geriau, jei dozė didinama laipsniškai. Didžiausia rekomenduojama dozė yra 4 Tivulin 500 mg pailginto atpalaidavimo tabletės per parą.
- Dozė didinama po 500 mg kas 10-15 dienų, kol pasiekiami maksimali 2 000 mg dozė, kuri suvartojama iš karto vakarienės metu. Jeigu vartojant Tivulin 2 000 mg pailginto atpalaidavimo tablečių dozė kartą per parą glikemijos kontrolė nepasiekama, reikia įvertinti galimybę skirti Tivulin 1 000 mg pailginto atpalaidavimo tablečių du kartus per parą, abu kartus vaistinį preparatą vartojant valgio metu. Jei taip dozuoju glikemijos kontrolė nepasiekama, galima keisti gydymą į metformino greito atpalaidavimo tabletes, kurių didžiausia rekomenduojama paros dozė yra 3 000 mg.

- Jeigu pacientas jau yra gydomas metformino tabletėmis, pradinė Tivulin pailginto atpalaidavimo tablečių paros dozė turi būti ekvivalentiška tuo metu vartojamai greito atpalaidavimo metformino tablečių dozei.
- Jeigu paciento vartojama metformino paros dozė yra didesnė kaip 2 000 mg, vartoti Tivulin pailginto atpalaidavimo tablečių nerekomenduojama.
- Jei numatoma pakeisti anksčiau vartotą geriamąjį vaistinį preparatą nuo cukrinio diabeto metforminu: baigiamas vartoti ankstesnis vaistas ir skiriama vartoti Tivulin pailginto atpalaidavimo tablečių anksčiau nurodytomis paros dozėmis.

Vartojimas derinyje su insulinu

Norint geriau kontroliuoti gliukozės kiekį kraujyje, metformino hidrochloridą ir insuliną galima vartoti kartu.

Įprasta pradinė Tivulin 500 mg pailginto atpalaidavimo tablečių dozė yra viena tabletė per parą, o insulino dozė nustatoma, atsižvelgiant į gliukozės kiekį kraujo plazmoje.

Senyvi pacientai

Senyvų pacientų inkstų funkcija gali būti sutrikusi, todėl metformino dozė turi būti nustatoma atsižvelgiant į inkstų funkciją. Būtina reguliariai tirti inkstų funkciją (žr. 4.4 skyrių).

Inkstų funkcijos nepakankamumas

Glomerulų filtracijos greitis (GFG) turi būti nustatomas prieš pradedant gydyti metformino turinčiais preparatais ir po to bent kartą per metus. Jeigu paciento inkstų funkcija blogėja ar yra padidėjusi inkstų funkcijos sutrikimo progresavimo rizika, o taip pat senyviems pacientams, inkstų funkciją reikia tirti dažniau, pvz., kas 3-6 mėnesius.

GFG (ml/min.)	Bendra didžiausia paros dozė	Pastabos
60-89	2 000 mg	Atsižvelgiant į blogėjančią inkstų funkciją, dozė gali tekti koreguoti
45-59	2 000 mg	Prieš pradedant gydyti metforminu, būtina aptarti laktatacidozės riziką (žr. 4.4 skyrių). Pradinė dozė yra ne daugiau kaip pusė maksimalios dozės.
30-44	1 000 mg	
< 30	-	Metforminas kontraindikuotinas

Vaikų populiacija

Tivulin pailginto atpalaidavimo tablečių negalima vartoti vaikams, kadangi saugumas ir veiksmingumas vaikams neiširti.

Vartojimo metodas

Tabletę reikia praryti nesusmulkintą ir užsigerti vandeniu. Ją negalima čiulpti ar kramtyti.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas metforminui ar bet kuriai pagalbinei medžiagai, nurodytai 6.1 skyriuje.
- Bet kokios rūšies metabolinė acidozė (pvz., laktatacidozė, diabetinė ketoacidozė).
- Diabetinė prekoma.
- Sunkus inkstų nepakankamumas (GFG <30 ml/min).
- Ūminės būklės, galinčios pakeisti inkstų funkciją:
 - dehidratacija,
 - sunki infekcija,
 - šokas.
- Ligos, kurios gali sukelti audinių hipoksiją (ypač ūminės ligos ar lėtinės ligos paūmėjimas):
 - dekompensuotas širdies nepakankamumas,

- kvėpavimo nepakankamumas,
- neseniai įvykęs miokardo infarktas,
- šokas.
- Kepenų nepakankamumas, ūminė intoksikacija alkoholiu, lėtinis alkoholizmas.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Laktatacidozė

Laktatacidozė yra labai reta, bet sunki metabolinė komplikacija, kuri dažniausiai vystosi ūmiai pablogėjus inkstų funkcijai arba išsivysčius širdies ir kvėpavimo organų ligai, arba sepsiui. Ūmiai pablogėjus inkstų funkcijai, metforminas ima kauptis ir tai didina laktatacidozės riziką.

Atsiradus dehidratacijai dėl, pvz., sunkaus viduriavimo ar vėmimo, karščiavimo ar geriant per mažai skysčių, rekomenduojama metformino vartojimą laikinai nutraukti ir kreiptis į sveikatos priežiūros specialistą.

Metforminą vartojantiems pacientams skirti vaistų, kurie gali greitai pabloginti inkstų funkciją (pvz., antihipertenzinių, šlapimą varančių ar nesteroidinių vaistų nuo uždegimo) reikia atsargiai. Kiti laktatacidozės rizikos veiksniai yra gausus alkoholio vartojimas, kepenų nepakankamumas, nepakankamai kontroliuojamas diabetas, ketozė, ilgas badavimas ir bet kokios hipoksiją sukeliančios būklės, taip pat kitų vaistų, galinčių sukelti laktatacidozę, vartojimas kartu su metforminu (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius).

Pacientus ir (arba) globėjus būtina informuoti apie laktatacidozės pavojų. Laktatacidozė pasireiškia acidoziniu dusuliu, pilvo skausmais, raumenų mėšlungiu, astenija ir hipotermija, po kurių vystosi koma. Atsiradus minėtiems požymiams, reikia nutraukti metformino vartojimą ir nedelsiant kreiptis į medicinos įstaigą. Diagnostiniai laboratoriniai kriterijai yra tokie: sumažėjęs kraujo pH (< 7,35), padidėjusi (> 5 mmol/l) laktatų koncentracija kraujo plazmoje, padidėjęs anijoninis tarpas bei laktatų ir piruvatų santykis.

Gydytojai turėtų įspėti pacientus apie laktatacidozės riziką ir supažindinti su jos požymiais.

Pacientai, kuriems diagnozuotos arba įtariamos mitochondrinės ligos

Pacientams, kuriems diagnozuotos mitochondrinės ligos, pvz., mitochondrinės encefalopatijos su pieno rūgšties acidoze ir į insultą panašiais epizodais (angl. *Mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes*, MELAS) sindromas, ir iš motinos paveldėtas diabetas bei kurtumas (angl. *Maternal inherited diabetes and deafness*, MIDD), metformino vartoti nerekomenduojama dėl pieno rūgšties acidozės paūmėjimo ir neurologinių komplikacijų, dėl kurių gali pasunkėti liga, rizikos.

Jei pavartojus metformino atsiranda požymių ir simptomų, būdingų MELAS sindromui arba MIDD, reikia nedelsiant nutraukti gydymą metforminu ir greitai atlikti diagnostinį įvertinimą.

Inkstų funkcija

Prieš pradėdant gydyti metforminu ir periodiškai po to būtina nustatyti GFG, žr. 4.2 skyrių. Metformino draudžiama skirti pacientams, kurių GFG yra mažesnis kaip 30 ml/min. Metformino vartojimą reikia laikinai nutraukti, esant būklems, kurios sutrikdo inkstų funkciją (žr. 4.3 skyrių).

Širdies funkcija

Širdies nepakankamumu sergantys pacientai turi didesnę hipoksijos ir inkstų funkcijos nepakankamumo išsivystymo riziką. Lėtiniu stabiliu širdies nepakankamumu sergantiems pacientams, kurie gydomi metforminu, būtina reguliariai tirti širdies ir inkstų funkciją.

Pacientams, kurie serga ūminiu ir nestabiliu širdies funkcijos nepakankamumu, metforminas yra kontraindikuotinas (žr. 4.3 skyrių).

Jodo turinčių kontrastinių medžiagų vartojimas

Švirkščiant į kraujagysles kontrastinių medžiagų, kurių sudėtyje yra jodo, jos gali provokuoti kontrastinės medžiagos sukiamą nefropatiją, dėl kurios gali kauptis metforminas ir atsirasti laktacidozės pavojus. Todėl prieš tokius tyrimus reikia nutraukti metformino vartojimą ir atnaujinti gydymą tik praėjus ne mažiau kaip 48 valandoms po tyrimo, kai pakartotinai ištiriama inkstų funkcija ir įsitikinama, kad ji yra stabili, (žr. 4.2 ir 4.5 skyrius).

Operacinis gydymas

Metformino vartojimą reikia nutraukti chirurginių operacijų, kai taikoma bendroji, spinalinė ar epidurinė anestezija, metu. Vaisto vartojimą galima vėl pradėti, praėjus ne mažiau kaip 48 valandoms po operacijos arba pradėjus normaliai maitintis, ir tik nustačius, kad inkstų funkcija normali.

Kiti įspėjimai

Visi pacientai turi laikytis jiems nustatytos dietos, kuomet angliavandenių vartojimas tolygiai paskirstomas visai parai. Atsvario turintys pacientai privalo laikytis mažai kaloringos dietos.

Būtina reguliariai atlikti laboratorinius tyrimus, kurie privalomi sergantiesiems cukriniu diabetu.

Metforminas gali mažinti vitamino B12 kiekį serume. Mažo vitamino B12 kiekio rizika yra didesnė, didėjant metformino dozei, gydymo trukmei ir (arba) pacientams, turintiems rizikos veiksnių, dėl kurių, kaip žinoma, atsiranda vitamino B12 stoka. Įtarus vitamino B12 stoką (pvz., anemija ar neuropatija), reikia matuoti vitamino B12 koncentraciją serume. Pacientams, turintiems vitamino B12 stokos rizikos veiksnių, gali prireikti periodiškai matuoti vitamino B12 koncentraciją. Gydymas metforminu turi būti tęsiamas tol, kol yra toleruojamas ir nėra kontraindikacijų, tinkamai koreguojant vitamino B12 stoką, atsižvelgiant į galiojančias klinikines rekomendacijas.

Vienas metforminas niekada nesukelia hipoglikemijos, tačiau reikia laikytis atsargumo, kai jis vartojamas kartu su insulinu arba kitais geriamaisiais vaistiniais preparatais cukriniam diabetui gydyti (pvz., sulfonilurės dariniais ar meglitinidais).

Išmatose gali būti aptinkami tablečių apvalkalo likučiai. Pacientus reikia įspėti, kad tai yra normalus radinys.

Šio vaistinio preparato vienoje tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Nerekomenduojami deriniai

Alkoholis

Ūminio apsinuodijimo alkoholiu metu padidėja laktacidozės pavojus, ypač tuomet, kai badaujama arba valgoma nepakankamai, arba yra kepenų veiklos nepakankamumas.

Kontrastinės medžiagos su jodu

Metformino vartojimą reikia nutraukti prieš kontrastinį tyrimą ar tyrimo metu ir vėl vartoti galima pradėti tik praėjus ne mažiau kaip 48 val. Tik ištyrus inkstų funkciją bei neradus jokių pakitimų, vaistinio preparato galima vartoti toliau (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Deriniai, kuriuos galima vartoti tik laikantis atsargumo

Kai kurie vaistai gali neigiamai paveikti inkstų funkciją, dėl to didėja laktacidozės pavojus. Tokiems vaistams galima priskirti NVNU, įskaitant selektyviuosius ciklooksigenazės (COX-2) inhibitorius, AKF inhibitorius, angiotenzino II receptorių blokatorius (ARB) ir diuretikus, ypač kilpinius diuretikus. Jeigu metforminu gydomam pacientui yra skiriama tokių vaistinių preparatų (arba jis jų jau vartoja), būtina atidžiai stebėti inkstų funkciją.

Vaistiniai preparatai su būdingu hiperglikeminiu aktyvumu (pvz., vietinio ir sisteminio poveikio gliukokortikoidai ir simpatomimetikai)

Būtina dažniau tirti gliukozės kiekį kraujyje, ypač pradėjus gydyti. Jeigu reikia, gydymo minėtais vaistiniais preparatais metu ir nutraukus jų vartojimą, gydytojas turi koreguoti metformino dozę.

Organiniai katijoniniai transporteriai arba nešikliai (OKT)

Metforminas yra abiejų organinių katijoninių transporterių OKT1 ir OKT2 substratas.

Jeigu metforminas yra vartojamas kartu su

- OKT1 inhibitoriais (pvz., verapamilu), jie gali mažinti metformino poveikį.
- OKT1 induktoriais (pvz., rifampicinu), jie gali didinti metformino rezorbciją virškinimo trakte ir jo poveikį.
- OKT2 inhibitoriais (pvz.: cimetidinu, dolutegraviru, ranolazinu, trimetoprimu, vandetanibu, izavukonazolu), jie gali lėtinti metformino išskyrimą per inkstus ir taip didinti jo koncentraciją kraujo plazmoje.
- Bendraisiais OKT1 ir OKT2 inhibitoriais (pvz.: krizotinibu, olaparidu), jie gali sutrikdyti metformino išskyrimą per inkstus ir keisti jo veiksmingumą.

Todėl tokiais atvejais (jeigu metforminas vartojamas su aukščiau išvardintais vaistais, ypač esant inkstų funkcijos nepakankamumui) būtina laikytis atsargumo priemonių, nes metformino koncentracija kraujo plazmoje gali didėti. Gali tekti peržiūrėti metformino dozę, kadangi OKT inhibitoriai arba induktoriai gali paveikti metformino veiksmingumą.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Nekontroliuojama hiperglikemija pastojimo ir nėštumo metu yra susijusi su padidėjusia įgimtų formavimosi ydų, nėštumo nutrūkimo, nėštumo sukeltos hipertenzijos, preeklampsijos ir perinatalinio mirtingumo rizika. Siekiant sumažinti nepageidaujamų su hiperglikemija susijusių pasekmių riziką motinai ir jos vaisiui, nėštumo metu gliukozės koncentraciją svarbu palaikyti kiek įmanoma artimesnę normaliai.

Per placenta prasiskverbia toks metformino kiekis, kad koncentracija gali būti tokia pat, kaip ir motinos organizme.

Daug nėščių moterų tyrimų duomenų (daugiau nei 1 000 nėštumų baigčių) iš registrų pagrindu atlikto kohortos tyrimo ir publikuotų duomenų (meta-analizės, klinikiniai tyrimai ir registrų duomenys) nerodo nei poveikio įgimtoms formavimosi ydoms, nei toksinio poveikio vaisiui (ar) naujagimiui rizikos padidėjimo po metformino ekspozicijos pastojimo ir (ar) nėštumo metu.

Duomenų apie ilgalaikį metformino poveikį vaikų, patyrusių metformino ekspoziciją *in utero*, kūno masės rodmenims yra nedaug ir jie nėra įtikinami. Atrodo, kad metforminas neturi įtakos nėštumo metu paveiktų vaikų motoriniam ir socialiniam vystymuisi iki 4 metų, nors duomenų apie ilgalaikes baigtis yra nedaug.

Esant klinikiniam poreikiui, galima apsvarstyti metformino vartojimą nėštumo metu ir pastojimo laikotarpiu, skiriant vartoti papildomai kartu su insulinu.

Žindymo laikotarpis

Nustatyta, kad metformino išskiriama su motinos pienu. Žindomiems naujagimiams ir kūdikiams šalutinių reiškinių nestebėta. Kadangi esanti patirtis yra ribota, gydomoms metforminu moterims maitinti krūtimi nerekomenduojama. Sprendimą apie metformino vartojimo reikalingumą žindančiai moteriai reikia priimti, įvertinus maitinimo krūtimi privalumus ir galimą pavojų kūdikiui.

Vaisingumas

Žiurkių patinams ir patelėms, kurioms buvo skiriama metformino 600 mg/kg kūno svorio dozė (kuri yra apytikriai tris kartus didesnė negu didžiausia žmogaus dozė, skaičiuojant kūno paviršiaus plotui), vaisingumo sutrikimų nenustatyta.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Metformino monoterapija hipoglikemijos nesukelia ir todėl gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia.

Tačiau reikia atkreipti pacientų dėmesį į galimą hipoglikemijos pavojų, kai metformino vartojama kartu su kitais vaistais nuo cukrinio diabeto (sulfonilurėjos dariniais, insulinu, meglitinidais).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Remiantis kontroliuojamais klinikiniais tyrimais ir rinkoje jau esančių vaistinių preparatų saugumo stebėjimo duomenimis nustatyta, kad pacientams gydytiems pailginto atpalaidavimo metforminu nepageidujamų reiškinių pobūdis ir sunkumas buvo panašus kaip ir vartojusiems greito atpalaidavimo metformino.

Pradėjus gydyti, dažniausi nepageidaujami reiškiniai buvo pykinimas, vėmimas, viduriavimas, pilvo skausmas ir apetito stoka; daugelyje atvejų šie reiškiniai praeidavo savaime.

Vartojant Tivulin, gali pasireikšti toliau išvardytos nepageidaujamos reakcijos.

Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip:

labai dažnas ($\geq 1/10$),
dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$),
nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$),
retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$),
labai retas ($< 1/10\,000$),
dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

Medžiagų apykaitos ir mitybos sutrikimai

Dažnas

- Vitamino B12 kiekio sumažėjimas / stoka (žr. 4.4 skyrių).

Labai retas

- Laktacidozė (žr. 4.4 skyrių).

Nervų sistemos sutrikimai

Dažnas

- Skonio sutrikimai.

Virškinimo trakto sutrikimai

Labai dažnas

- Virškinimo trakto sutrikimai – pykinimas, vėmimas, viduriavimas, pilvo skausmas, apetito stoka. Jie dažnesni pradėjus gydymą ir dažniausiai išnyksta savaime. Kai dozė didinama pamažu, tai gali pagerinti metformino toleravimą virškinimo trakte.

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai

Labai retas

- Pavieniai pranešimai apie kepenų funkcijos tyrimų pokyčius arba hepatitą, kurie išnyksta nutraukus gydymą metforminu.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Labai retas

- Odos reakcijos, pvz., eritema, niežėjimas, dilgėlinė.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas, pastebėtas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros ar farmacijos specialistai turi pranešti apie bet kokiais įtariamas nepageidaujamas reakcijas, užpildę ir pateikę pranešimo formą Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos tinklalapyje <https://vvkt.lrv.lt/lt/> nurodytais būdais.

4.9 Perdozavimas

Hipoglikemijos požymių nebūna vartojant metformino iki 85 g, nors tokiais atvejais gali pasireikšti laktatacidozė. Didelė dozė ar papildomi rizikos veiksniai gali sukelti laktatacidozę. Laktatacidozė yra neatidėliotinos pagalbos reikalaujanti urgentinė būklė, kuri turi būti gydoma ligoninėje. Veiksmingiausia priemone, kuri pašalina laktatus ir metforminą iš organizmo, laikoma hemodializė.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: geriamieji gliukozės kiekį kraujyje mažinantys vaistiniai preparatai, biguanidai, ATC kodas: A10BA02.

Metforminas yra biguanidų grupės vaistas, pasižymintis gliukozės kiekį kraujyje mažinančiu poveikiu: jis mažina tiek bazinę (alkio) gliukozės koncentraciją, tiek ir gliukozės koncentraciją po valgio. Jis nestimuliuoja insulino sekrecijos, todėl nesukelia hipoglikemijos.

Veikimo mechanizmas

Metforminas gali veikti trimis būdais:

- 1) mažina gliukozės susidarymą kepenyse, slopindamas gliukoneogenezę ir glikogenolizę,
- 2) raumenyse didindamas jautrumą insulinui, gerina periferinę gliukozės įsisavinimą ir panaudojimą,
- 3) lėtina gliukozės absorbciją iš žarnyno.

Metforminas stimuliuoja glikogeno sintezę ląstelėje aktyvindamas glikogeno sintetazę. Preparatas didina visų tipų membraninių gliukozės nešiklių (angl. *glucose transporters*, *GLUT*) pajėgumą.

Farmakodinaminis poveikis

Klinikinių tyrimų metu vartojant metformino, kūno masė nekito arba nedaug sumažėjo.

Žmogaus organizme, metforminas nepriklausomai nuo jo poveikio glikemijai, pasižymi palankiu poveikiu lipidų apykaitai. Kontroliuojamais vidutinės ir ilgos trukmės klinikiniais tyrimais įrodyta, kad greito atpalaidavimo metformino terapinės dozės mažina bendrojo cholesterolio, mažo tankio lipoproteinų cholesterolio (MTL) ir trigliceridų kiekį kraujo plazmoje. Panašus poveikis pailginto atpalaidavimo metforminui nebuvo įrodytas, greičiausiai, dėl vartojimo vakare; trigliceridų koncentracija gali padidėti.

Klinikinis veiksmingumas

Perspektyvusis atsitiktinių imčių tyrimas (UKPDS) nustatė ilgalaikį palankų greito atpalaidavimo metformino poveikį gliukozės kiekiui kraujyje antsvorio turintiems sergantiesiems II tipo cukriniu diabetu, kai gydymas tik dieta buvo neveiksmingas.

- Metforminą vartojusių pacientų grupėje reikšmingai sumažėjo bet kokių su cukriniu diabetu susijusių komplikacijų absoliuti rizika (29,8 atvejo / 1 000 pacientų metų), palyginti su gydytų tik dieta pacientų grupe (43,3 atvejo / 1 000 pacientų metų), $p = 0,0023$ arba su gydytų sulfonilurės preparatais ar tik insulinu pacientų grupėmis (40,1 atvejo / 1 000 pacientų metų), $p = 0,0034$.
- Reikšmingai sumažėjo su diabetu susijusio mirtingumo absoliuti rizika: gydytų metforminu ji buvo 7,5 atvejo / 1 000 pacientų metų, o gydytų tik dieta – 12,7 atvejo / 1 000 pacientų metų, $p = 0,017$.
- Reikšmingai sumažėjo bendro mirtingumo absoliuti rizika: gydytų metforminu grupėje jis buvo 13,5 atvejo / 1 000 pacientų metų, gydytų tik dieta grupėje – 20,6 atvejo / 1 000 pacientų metų, o sulfonilurės preparatais ar insulinu – 18,9 atvejo / 1 000 pacientų metų, $p = 0,021$.
- Reikšmingai sumažėjo miokardo infarkto absoliuti rizika: gydant metforminu ji sudarė 11 atvejų / 1 000 pacientų metų, gydant tik dieta – 18 atvejų / 1 000 pacientų metų, $p = 0,01$.

Kai metforminas buvo vartojamas kaip antrojo pasirinkimo preparatas kartu su sulfonilurės preparatais, jo privalumų ligos klinikinių išeičių požiūriu nenustatyta.

Kai kuriems pacientams, sergantiems I tipo cukriniu diabetu, gydyti buvo vartojamas metformino ir insulino derinys, bet jo klinikinė nauda nenustatyta.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Išgėrus pailginto atpalaidavimo metformino tabletę, metformino absorbcija buvo žymiai lėtesnė, palyginti su greito atpalaidavimo tablete – didžiausia koncentracija susidarė po 7 val. (greito atpalaidavimo metformino T_{max} buvo po 2,5 val.).

Kaip ir greito atpalaidavimo metformino, susidarius pusiausvyrinei koncentracijai, C_{max} ir plotas po kreive (AUC) didėjo neproporcingai pavartotai dozei. Išgėrus vienkartinai 2 000 mg pailginto atpalaidavimo metformino tabletę, plotas po kreive (AUC) buvo panašus kaip ir geriant 1 000 mg greito atpalaidavimo metformino tablečių du kartus per parą.

Didžiausios plazmos koncentracijos (C_{max}) ir ploto po kreive (AUC) svyravimai įvairių pacientų kraujyje buvo panašūs tiek pailginto atpalaidavimo, tiek ir greito atpalaidavimo metformino grupėse.

Kai pailginto atpalaidavimo tablečių buvo skiriama nevalgius, plotas po kreive (AUC) sumažėjo 30 proc. (tiek C_{max} , tiek ir T_{max} liko nepakitę).

Maisto sudėtis pailginto atpalaidavimo metformino tablečių vidutinės absorbcijos beveik nekeitė.

Vartojant kartotines iki 2 000 mg metformino pailginto atpalaidavimo tablečių dozes, metformino kaupimosi nestebėta.

Pasiskirstymas

Metforminas su kraujo plazmos baltymais beveik nesusijungia. Jis įsiskverbia į eritrocitus. Metformino didžiausia koncentracija kraujyje yra mažesnė negu didžiausia koncentracija kraujo plazmoje, nors susidaro apytikriai tuo pačiu metu. Eritrocitai tikriausiai yra antras pasiskirstymo objektas. Vidutinis menamo pasiskirstymo tūris (V_d) yra 63-276 litrai.

Biotransformacija

Metforminas išsiskiria pro inkstus nepakitęs. Žmogaus organizme jo metabolitų neaptikta.

Eliminacija

Metformino inkstų klirensas yra > 400 ml/min.; tai rodo, kad vyksta jo filtracija glomeruluose ir sekrecija inkstų kanalėliuose. Išgerto metformino pusinės eliminacijos laikas yra apie 6,5 val. Sutrikus inkstų funkcijai, inkstų klirensas sumažėja proporcingai kreatinino klirensui ir todėl pailgėja pusinės eliminacijos laikas bei padidėja metformino kiekis kraujo plazmoje.

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi inkstų funkcija

Esami duomenys apie metformino ekspoziciją sergantiems vidutinio sunkumo inkstų nepakankamumu yra nepakankami, todėl jų negalima lyginti su pacientų, kurių inkstų funkcija yra normali, duomenimis. Todėl dozė turi būti pritaikoma remiantis klinikiniu veiksmingumo ir toleravimo įvertinimu (žr. 4.2 skyrių).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo ir toksinio poveikio reprodukcijai ikiklinikinių tyrimų duomenys, specifinio pavojaus žmogui nerodo.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Magnio stearatas
Bevandenis koloidinis silicio dioksidas
Karmeliozės natrio druska
Hipromeliozė

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

PVC / aliuminio folijos lizdinės plokštelės, kuriose yra 15, 30, 60, 90 arba 120 pailginto atpalaidavimo tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Vokietija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

LT/1/19/4424/001 – N15
LT/1/19/4424/002 – N30
LT/1/19/4424/003 – N60
LT/1/19/4424/004 – N90
LT/1/19/4424/005 – N120

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2019 m. liepos 2 d.
Paskutinio perregistravimo data 2023 m. balandžio 6 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

2025 m. kovo 26 d.

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos tinklalapyje <https://vvkt.lrv.lt/lt/>

II PRIEDAS

REGISTRACIJOS SĄLYGOS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Vokietija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tivulin 500 mg pailginto atpalaidavimo tabletės
Tivulin 750 mg pailginto atpalaidavimo tabletės
Tivulin 1000 mg pailginto atpalaidavimo tabletės

metformino hidrochloridas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (JŲ) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje pailginto atpalaidavimo tabletėje yra
500 mg metformino hidrochlorido, atitinkančio 390 mg metformino bazės.
750 mg metformino hidrochlorido, atitinkančio 585 mg metformino bazės.
1000 mg metformino hidrochlorido, atitinkančio 780 mg metformino bazės.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

15 pailginto atpalaidavimo tablečių
30 pailginto atpalaidavimo tablečių
60 pailginto atpalaidavimo tablečių
90 pailginto atpalaidavimo tablečių
120 pailginto atpalaidavimo tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Tabletę prarykite nekamtydami.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP [mm.MMMM]

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**500 mg**

LT/1/19/4424/001 – N15
LT/1/19/4424/002 – N30
LT/1/19/4424/003 – N60
LT/1/19/4424/004 – N90
LT/1/19/4424/005 – N120

750 mg

LT/1/19/4425/001 – N15
LT/1/19/4425/002 – N30
LT/1/19/4425/003 – N60
LT/1/19/4425/004 – N90
LT/1/19/4425/005 – N120

1000 mg

LT/1/19/4426/001 – N15
LT/1/19/4426/002 – N30
LT/1/19/4426/003 – N60
LT/1/19/4426/004 – N90
LT/1/19/4426/005 – N120

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Tivulin 500 mg pailginto atpalaidavimo tabletės

Tivulin 750 mg pailginto atpalaidavimo tabletės
Tivulin 1000 mg pailginto atpalaidavimo tabletės

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC: {numeris}

SN: {numeris}

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tivulin 500 mg pailginto atpalaidavimo tabletės
Tivulin 750 mg pailginto atpalaidavimo tabletės
Tivulin 1000 mg pailginto atpalaidavimo tabletės

metformino hidrochloridas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Berlin-Chemie AG

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP [mm/MMMM]

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Tivulin 500 mg pailginto atpalaidavimo tabletės
Tivulin 750 mg pailginto atpalaidavimo tabletės
Tivulin 1 000 mg pailginto atpalaidavimo tabletės

metformino hidrochloridas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Tivulin ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Tivulin
3. Kaip vartoti Tivulin
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Tivulin
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Tivulin ir kam jis vartojamas

Tivulin pailginto atpalaidavimo tablečių veiklioji medžiaga yra metformino hidrochloridas. Jis priklauso grupei vaistų, kurie vadinami biguanidais ir vartojami 2 tipo (nuo insulino nepriklausomam) cukriniam diabetui gydyti.

Tivulin vartojamas 2 tipo (nuo insulino nepriklausomo) cukriniam diabetui gydyti, kai vien tik dieta ir fizinis aktyvumas gliukozės (cukraus) kiekio kraujyje sureguliuoti nepavyksta. Insulinas yra hormonas, kuris padeda organizmo audiniams pernešti gliukozę iš kraujo į audinius, kuriuose ji vartojama energijai gaminti arba saugoma būsimam vartojimui. 2 tipo cukriniu diabetu sergančiųjų kasa gamina nepakankamai insulino arba jų organizmas tinkamai nereaguoja į išskiriamą insuliną. Dėl to kraujyje didėja gliukozės koncentracija, tai gali sukelti rimtų ilgalaikių sveikatos problemų. Labai svarbu ir toliau vartoti vaistus netgi tuomet, jeigu Jūs neturite jokių akivaizdžių ligos požymių. Tivulin didina organizmo jautrumą insulinui ir normalizuoja gliukozės apykaitą.

Tivulin stabilizuoja arba nedaug mažina kūno svorį.

Tivulin pailginto atpalaidavimo tabletės yra sukurtos taip, kad Jūsų organizme veiklioji medžiaga būtų atpalaiduojama lėtai, tuo šios tabletės skiriasi nuo kitų metformino turinčių tablečių.

2. Kas žinotina prieš vartojant Tivulin

Tivulin vartoti draudžiama:

- ▶ jeigu Jūs esate alergiškas metforminui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje). Alerginė reakcija gali pasireikšti bėrimu, niežėjimu arba oro trūkumu;
- ▶ jeigu sergate kepenų ligomis;
- ▶ jeigu Jūsų inkstų funkcija labai susilpnėjusi;

- ▶ jeigu sergate nekontroliuojamu diabetu ir yra, pvz., sunki hiperglikemija (didelis gliukozės kiekis kraujyje), pasireiškia pykinimas, vėmimas, viduriavimas, greitas svorio kritimas, pieno rūgšties acidozė (žr. „Pieno rūgšties acidozės rizika“ toliau) arba ketoacidozė. Ketoacidozė yra būklė, kai kraujyje kaupiasi medžiagos, vadinamos „ketoniniais kūnais“, kurios gali sukelti diabetinę prekomą. Būdingi simptomai yra pilvo skausmas, greitas ir gilus kvėpavimas, mieguistumas arba neįprastas vaisių kvapas iš burnos;
- ▶ jeigu Jūs netekote pernelyg daug skysčių (pasireiškė organizmo dehidratacija). Taip gali atsitikti ilgai trunkančio ar sunkaus viduriavimo arba pasikartojančio vėmimo atvejais. Dėl dehidratacijos gali sutrikti inkstų veikla, tai didina laktatacidozės riziką (žr. „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“ toliau);
- ▶ jeigu Jūs sergate sunkia infekcine liga, pvz., plaučių arba bronchų, arba inkstų. Sunkios infekcijos gali sutrikdyti inkstų veiklą tai didina laktatacidozės riziką (žr. „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“ toliau);
- ▶ jeigu Jūs gydotės dėl ūminės širdies ligos arba neseniai turėjote širdies priepuolį, arba sunkų kraujotakos nepakankamumą, arba kvėpavimo sutrikimų. Nepakankamas audinių aprūpinimas deguonimi Jums gali sukelti pieno rūgšties acidozės pavojų (žr. „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“ toliau);
- ▶ jeigu Jūs sergate lėtiniu alkoholizmu;
- ▶ jeigu Jūs esate jaunesnis kaip 18 metų.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti pailginto atpalaidavimo Tivulin.

Pieno rūgšties acidozės (laktatacidozės) rizika

Pailginto atpalaidavimo Tivulin gali sukelti labai retą, bet labai sunkią šalutinę reakciją, vadinamą laktatacidoze, ypač jeigu Jūsų inkstai blogai funkcionuoja. Laktatacidozės riziką didina nekontroliuojamas (blogai gydomas) diabetas, sunkios infekcijos, ilgas badavimas, piktnaudžiavimas alkoholiu, dehidratacija (žr. informaciją žemiau), kepenų ligos ir bet kokia medicininė būklė, kai sutrinka kokio nors organo aprūpinimas krauju (pvz., ūminė širdies liga).

Jeigu kas nors iš išvardintų požymių Jums tinka, pasitarkite su savo gydytoju dėl tolesnių veiksmų.

Trumpam nustokite vartoti pailginto atpalaidavimo Tivulin, jeigu Jums yra būklė, kuri gali būti susijusi su dehidratacija (reikšmingu organizmo skysčių netekimu), pvz., sunkus vėmimas, viduriavimas, karščiavimas, karščio poveikis arba mažesnis nei įprastai skysčių suvartojimas. Kreipkitės į gydytoją dėl tolesnių nurodymų.

Nustokite vartoti Tivulin ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba artimiausią ligoninę, jeigu Jums pasireiškė pieno rūgšties acidozės simptomų, nes ši būklė gali sukelti komą.

Pieno rūgšties acidozės simptomai gali būti tokie:

- ▶ vėmimas;
- ▶ pilvo skausmas;
- ▶ raumenų mėšlungis;
- ▶ bendras blogos savijautos pojūtis su dideliu nuovargiu;
- ▶ pasunkėjęs kvėpavimas;
- ▶ sumažėjusi kūno temperatūra ir retas širdies plakimas.

Pieno rūgšties acidozė yra sunki būklė, kuri turi būti gydoma ligoninėje.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją dėl tolesnių nurodymų, jeigu:

- Jums diagnozuota genetiškai paveldima liga, pažeidžianti mitochondrijas (energiją gaminančius ląstelių komponentus), pvz., MELAS sindromas (mitochondrinė encefalopatija, miopatija, pieno rūgšties acidozė ir į insultą panašūs epizodai) arba iš motinos paveldimas diabetas ir kurtumas (MIDD);

- pradėjus vartoti metformino, Jums pasireiškė bet kuris iš šių simptomų: traukuliai, pablogėjo pažintiniai gebėjimai, sutriko kūno judesiai, atsirado simptomų, rodančių nervų pažeidimą (pvz., skausmas arba tirpimas), migrena ir kurtumas.

Jeigu Jums reikia atlikti didelės apimties operaciją, **PRIVALOTE NUSTOTI VARTOTI** pailginto atpalaidavimo Tivulin tiek procedūros metu ir kurį laiką po procedūros. Gydytojas nuspręs, kada turite nustoti ir kada vėl pradėti vartoti pailginto atpalaidavimo Tivulin.

Jeigu esate senyvo amžiaus ir (arba) Jūsų inkstų funkcija yra susilpnėjusi, gydymo pailginto atpalaidavimo Tivulin metu gydytojas tikrins Jūsų inkstų funkciją mažiausiai kartą per metus arba dažniau.

Išmatose gali būti aptinkami tablečių apvalkalo likučiai. Dėl to nepergyvenkite - tai yra normalus radinys tokios rūšies tabletėms.

Jūs privalote laikytis gydytojo paskirtos dietos ir paskirstyti angliavandenių vartojimą tolygiai paros metu.

Nenustokite vartoti šio vaisto nesusitarę su gydytoju.

Kiti vaistai ir Tivulin

Jeigu Jums numatoma atlikti tyrimus, pvz., rentgeno ar skenavimo, kurių metu į kraujagysles bus švirkščiami kontrastinių medžiagų, kurių sudėtyje yra jodo, Jūs **PRIVALOTE NUSTOTI VARTOTI** pailginto atpalaidavimo Tivulin tiek kontrastinės medžiagos injekcijos metu, tiek ir po jos. Gydytojas Jums nurodys, kada nustoti vartoti šį vaistą prieš šį tyrimą ir kada vėl pradėti jį vartoti.

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Jums gali reikėti dažniau tirti gliukozės kiekį kraujyje ir inkstų funkciją arba gydytojui gali tekti koreguoti pailginto atpalaidavimo Tivulin dozavimą. Ypač svarbu paminėti:

- ▶ vaistus, kurie skatina šlapimo gamybą (diuretikus);
- ▶ vaistus, vartojamus skausmui ir uždegimui gydyti (NVNU ir COX-2 inhibitorius, pvz., ibuprofeną ir celekoksibą);
- ▶ tam tikrus vaistus padidėjusiam kraujospūdžiui gydyti (AKF inhibitorius ir angiotenzino II receptorių blokatorius);
- ▶ steroidus, pvz., prednizoloną, mometazoną, beklometazoną;
- ▶ simpatomimetinius vaistus, įskaitant epinefriną (adrenaliną) ir dopaminą, vartojamus gydant širdies priepuolius ir žemą kraujospūdį. Epinefrino taip pat gali būti dedama į vietinių anestetikų, vartojamų odontologijoje, tirpalus.
- ▶ Vaistus, kurie gali keisti pailginto atpalaidavimo Tivulin koncentraciją kraujyje, ypač jeigu Jūsų inkstų funkcija sutrikusi (pvz., verapamilis, rifampicinas, cimetidinas, dolutegraviras, ranolazinas, trimetoprimas, vandetanibas, izavukonazolas, krizotinibas, olaparibas).

Pailginto atpalaidavimo Tivulin vartojimas su alkoholiu

Vartodami pailginto atpalaidavimo Tivulin, venkite piktnaudžiavimo alkoholiu, nes tai gali padidinti pieno rūgšties acidozės riziką (žr. skyrių „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“).

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia, arba planuojate pastoti, pasitarkite su savo gydytoju, jei reikės keisti gydymą arba stebėti gliukozės koncentraciją kraujyje. Šio vaisto nerekomenduojama vartoti žindymo laikotarpiu arba jeigu planuojate žindyti kūdikį.

Prieš vartodama bet kokius vaistus, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Vien tik pailginto atpalaidavimo Tivulin hipoglikemijos (sumažėjusios gliukozės koncentracijos kraujyje, kuri pasireiškia silpnumu, sumišimu ir padidėjusiu prakaitavimu) nesukelia, todėl jis neturi įtakos gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus.

Žinokite, kad kai kartu su pailginto atpalaidavimo Tivulin skiriama kitų vaistų cukriniam diabetui gydyti, šie deriniai gali sukelti hipoglikemiją, todėl tokiais atvejais būkite ypatingai atidūs vairuojant automobilį ar valdant mechanizmus.

Tivulin sudėtyje yra natrio

Šio vaisto vienoje tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Tivulin

Jūsų gydytojas gali Jums išrašyti pailginto atpalaidavimo Tivulin vartoti vieną (monoterapijai) arba derinyje su kitais geriamaisiais vaistais cukriniam diabetui gydyti, arba insulinu.

Šį vaistą visada vartokite tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojama dozė

Įprasta pradinė dozė yra viena Tivulin 500 mg pailginto atpalaidavimo tabletė per parą. Kai Jūs vartojote pailginto atpalaidavimo Tivulin maždaug 2 savaites, gydytojas gali Jums skirti gliukozės koncentracijos kraujyje tyrimą ir koreguoti dozę.

Didžiausia paros dozė yra 2 000 mg pailginto atpalaidavimo Tivulin.

Jeigu Jūsų inkstų funkcija yra susilpnėjusi, gydytojas gali skirti mažesnę dozę.

Dažniausiai tabletės geriamos kartą per parą vakariinės metu.

Kai kuriais atvejais gydytojas gali Jums rekomenduoti vartoti tabletes du kartus per parą. Visada vartokite tabletes su maistu.

Nurykite tabletes ir užsigerkite vandeniu, jų nekramtykite.

Ką daryti pavartojus per didelę Tivulin dozę

Jeigu Jūs per klaidą pavartojate per daug tablečių, Jūs neprivalote nerimauti, bet jeigu Jums atsirado neįprastų simptomų, susisiekite su savo gydytoju. Jei dozė buvo didelė, tikėtina, kad gali pasireikšti laktacidozė. Laktacidozės požymiai nėra specifiniai: gali būti vėmimas, pilvo skausmas, raumenų mėšlungis, bloga bendra savijauta (didelis nuovargis) ir pasunkėjęs kvėpavimas. Kiti simptomai yra sumažėjusi kūno temperatūra ir sulėtėjęs širdies ritmas. Jeigu Jums atsirado tokių simptomų, **tuojau pat nustokite vartoti pailginto atpalaidavimo Tivulin ir nedelsiant susisiekite su gydytoju ar tiesiai kreipkitės į artimiausią ligoninę**, nes laktacidozė gali komplikuotis koma.

Pamiršus pavartoti Tivulin

Išgerkite praleistą dozę su maistu kai tik prisiminsite. Nevartokite dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Gali būti tokių šalutinių reiškinių

Pailginto atpalaidavimo Tivulin gali sukelti labai retą (tai gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 000 vartotojų), tačiau labai sunkų šalutinį poveikį, vadinamą pieno rūgšties acidoze ar laktacidoze (žr. skyrių „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“). Jeigu taip nutinka, tokiu atveju **tuojau pat nustokite vartoti pailginto atpalaidavimo Tivulin ir nedelsiant susisiekit su gydytoju ar tiesiai kreipkitės į artimiausią ligoninę**, nes laktacidozė gali komplikuotis koma.

Pailginto atpalaidavimo Tivulin gali provokuoti nenormalius kepenų funkcijų tyrimo rezultatus ir sukelti hepatitą (kepenų uždegimą), kuris gali pasireikšti gelta (tai gali atsirasti rečiau kaip 1 iš 10 000 vartotojų). Jeigu jums pagelto akys ar (arba) oda, **nedelsiant susisiekit su savo gydytoju**.

Kiti galimi šalutiniai reiškiniai išdėstyti pagal dažnumą

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Viduriavimas, pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas, apetito netekimas. Jeigu Jums atsiranda minėtų šalutinių reiškinių, nenustokite vartoti tablečių, nes visi šie simptomai dažniausiai per 2 savaites išnyksta savaime.
- Norint išvengti šių požymių, tabletes rekomenduojama gerti valgant ar pavalgus.

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Skonio sutrikimai.
- Vitamino B12 kiekio kraujyje sumažėjimas arba maža vitamino B12 koncentracija (simptomai gali būti labai didelis nuovargis), skausmingas ir raudonas liežuvis (glositas), dilgsėjimas ir dygsėjimas (parestezija), blyški arba geltona oda). Gydytojas gali paskirti Jums atlikti tam tikrus tyrimus, kad išsiaiškintų Jūsų simptomų priežastį, nes kai kuriuos jų taip pat gali sukelti diabetas arba kiti nesusiję sveikatos sutrikimai.

Labai reti šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų)

- Odos bėrimas, įskaitant paraudimą, niežėjimą ir dilgėlinę.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Pranešimą apie šalutinį poveikį galite užpildyti ir pateikti Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos tinklalapyje <https://vvkt.lrv.lt/lt/> nurodytais būdais arba paskambinti nemokamu telefonu +370 800 73 568. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Tivulin

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant lizdinės plokštelės ir dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Tivulin sudėtis

Veiklioji medžiaga yra metformino hidrochloridas.

Kiekvienoje 500 mg pailginto atpalaidavimo Tivulin tabletėje yra 500 mg metformino hidrochlorido, atitinkančio 390 mg metformino.

Kiekvienoje 750 mg pailginto atpalaidavimo Tivulin tabletėje yra 750 mg metformino hidrochlorido, atitinkančio 585 mg metformino.

Kiekvienoje 1 000 mg pailginto atpalaidavimo Tivulin tabletėje yra 1 000 mg metformino hidrochlorido, atitinkančio 780 mg metformino.

Pagalbinės medžiagos yra magnio stearatas, karmeliozės natrio druska, bevandenis koloidinis silicio dioksidas, hipromeliozė.

Tivulin išvaizda ir kiekis pakuotėje

Tivulin 500 mg pailginto atpalaidavimo tabletė yra balta ar beveik balta, kapsulės formos tabletė, kurios vienoje pusėje įspaustas užrašas „SR 500“, o kita pusė lygi.

Tabletės matmenys: ilgis – 16,50 mm, plotis – 8,20 mm, storis – 6,10 mm.

Tivulin 750 mg pailginto atpalaidavimo tabletė yra balta ar beveik balta, kapsulės formos tabletė, kurios vienoje pusėje įspaustas užrašas „SR 750“, o kita pusė lygi.

Tabletės matmenys: ilgis – 19,60 mm, plotis – 9,30 mm, storis – 6,90 mm.

Tivulin 1 000 mg pailginto atpalaidavimo tabletė yra balta ar beveik balta, kapsulės formos tabletė, kurios vienoje pusėje įspaustas užrašas „SR 1000“, o kita pusė lygi.

Tabletės matmenys: ilgis – 22,00 mm, plotis – 10,50 mm, storis – 8,90 mm.

Tivulin pakuotėje yra 15, 30, 60, 90 arba 120 pailginto atpalaidavimo tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas ir gamintojas

Registruotojas

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
D-12489 Berlin
Vokietija

Gamintojas

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
D-12489 Berlin
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

UAB „BERLIN CHEMIE MENARINI BALTIC“
J.Jasinskio g. 16A, Vilnius LT-03163
Tel. +370 5 269 19 47

Šis vaistas Europos ekonominės erdvės valstybėse narėse ir Jungtinėje Karalystėje (Šiaurės Airijoje) registruotas tokiais pavadinimais:

Bulgarija:	Сиофор® SR 500 mg, 750 mg, 1000 mg таблетки с удължено освобождаване
Kroatija:	Siofor® SR 500 mg, 750 mg, 1000 mg tablete s produljenim oslobađanjem
Čekija:	Siofor® Prolong
Estija:	Metforal® XR
Vokietija:	Siofor® XR 500 mg, 750 mg, 1000 mg Retardtabletten
Vengrija:	Meforal® XR 500 mg, 750 mg, 1000 mg retard tableta
Latvija:	Metforal® 500 mg, 750 mg, 1000 mg ilgstošās darbības tabletes

Lietuva:	Tivulin 500 mg, 750 mg, 1000 mg pailginto atpalaidavimo tabletės
Lenkija:	Siofor® XR 500 mg, 750 mg, 1000 mg
Portugalija:	Siofor XR 500 mg, 750 mg, 1000 mg comprimidos de libertação prolongada
Rumunija:	Siofor® 500 mg, 750 mg, 1000 mg comprimate cu eliberare prelungită
Slovakija:	Siofor® SR 500 mg, 750 mg, 1000 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
Slovėnija:	Siofor® SR 500 mg, 750 mg, 1000 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas 2025-03-26.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos tinklalapyje <https://vvkt.lrv.lt/lt/>.