

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Metfogamma 1000 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 1000 mg metforminijevega klorida, kar ustreza 780 mg metformina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Bele ovalne filmsko obložene tablete z razdelilno zarezo na eni strani in z globljo prelomno zarezo na drugi strani (v obliki tablete, ki jo lahko zlahka prelomimo na dve enaki polovici s pritiskom). Tablete lahko razdelimo na enaki polovici.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2, zlasti pri bolnikih s čezmerno telesno maso, pri katerih samo z dieto in telesno vadbo ne dosegamo zadostnega nadzora glikemije.

- Pri odraslih lahko zdravilo Metfogamma uporabljamo kot monoterapijo ali v kombinaciji z drugimi peroralnimi antidiabetiki ali z inzulinom.
- Pri otrocih, starih 10 let in več, ter pri mladostnikih lahko zdravilo Metfogamma uporabljamo kot monoterapijo ali v kombinaciji z inzulinom.

Pri odraslih čezmerno prehranjenih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 so za zdravljenje z metforminom kot prve izbire potem, ko samo dieta ni zadoščala, dokazali zmanjšanje zapletov sladkorne bolezni (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli z normalnim delovanjem ledvic ($GFR \geq 90$ ml/min)

Monoterapija in kombinacija z drugimi peroralnimi antidiabetiki

Običajni začetni odmerek je 500 mg ali 850 mg metforminijevega klorida dvakrat ali trikrat na dan med obrokom ali po njem.

Po 10 do 15 dneh odmerjanje prilagodimo na podlagi meritev koncentracije glukoze v krvi. Počasno višanje odmerka lahko izboljša gastrointestinalno prenašanje zdravila.

Pri bolnikih, ki jemljejo visok odmerek metforminijevega klorida (2 do 3 grame na dan), lahko dve tableti metforminijevega klorida 500 mg filmsko obložene tablete zamenjate za eno tableto zdravila Metfogamma 1000 mg.

Najvišji priporočeni odmerek metforminijevega klorida je 3 g na dan v treh deljenih odmerkih.

Če načrtujemo zamenjavo z drugega peroralnega antidiabetika: ukinemo drugi antidiabetik in zatem uvedemo metformin z odmerjanjem, navedenim zgoraj.

Kombinacija z inzulinom

Metformin in inzulin lahko uporabljamo kot kombinirano zdravljenje za doseganje boljšega nadzora ravni glukoze v krvi. Običajni začetni odmerek metforminijevega klorida je 500 mg ali 850 mg dvakrat do trikrat na dan, odmerjanje insulina pa prilagajamo na podlagi meritev koncentracije glukoze v krvi.

Starejši

Zaradi možnosti zmanjšane delovanja ledvic pri starejših osebah, odmerjanje metformina prilagodimo ledvičnemu delovanju. Potrebno je redno spremljanje delovanja ledvic (glejte poglavje 4.4).

Okvara ledvic

GFR je treba oceniti pred uvedbo zdravljenja z zdravili, ki vsebujejo metformin, nato pa vsaj enkrat letno. Pri bolnikih s povečanim tveganjem dodatnega napredovanja okvare ledvic in pri starejših je treba delovanje ledvic oceniti pogosteje, na primer vsake 3 do 6 mesecev.

GFR (ml/min)	Skupni največji dnevni odmerek (razdeli se v 2 do 3 dnevne odmerke)	Dodatni podatki, ki jih je treba upoštevati
60 - 89	3.000 mg	Ob slabšanju delovanja ledvic pride v poštev zmanjšanje odmerka.
45 - 59	2.000 mg	Pred načrtovanjem uvedbe metformina je treba oceniti dejavnike, ki lahko povečajo tveganje za laktacidozo (glejte poglavje 4.4).
30 - 44	1.000 mg	Začetni odmerek je največ polovica največjega odmerka.
<30	-	Metformin je kontraindiciran.

Pediatrična populacija

Monoterapija in kombinacija z inzulinom

- Zdravilo Metfogamma lahko uporabljamo pri otrocih od starosti 10 let naprej in pri mladostnikih.
- Običajni začetni odmerek je 500 mg ali 850 mg metforminijevega klorida enkrat na dan med obrokom ali po njem.

Po 10 do 15 dneh odmerjanje prilagodimo na podlagi meritev koncentracije glukoze v krvi. Počasno višanje odmerka lahko izboljša gastrointestinalno prenašanje zdravila. Najvišji priporočeni odmerek metforminijevega klorida je 2 g na dan, razdeljen v dva ali tri odmerke.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Vse vrste akutne metabolične acidoze (kot sta laktacidoza, diabetična ketoacidoza).
- Diabetična predkoma.
- Huda ledvična odpoved (GFR < 30 ml/min).
- Akutna stanja z možnostjo poslabšanja delovanja ledvic, na primer: dehidracija, huda okužba, šok.
- Bolezni, ki lahko povzročijo tkivno hipoksijo (še posebej akutna bolezen ali poslabšanje kronične bolezni), na primer: dekompenzirano srčno popuščanje, respiratorna odpoved, nedavni

- miokardni infarkt, šok.
- Oslabljeno delovanje jeter, akutna zastrupitev z alkoholom, alkoholizem.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Laktacidoza

Laktacidoza, zelo redek a resen presnovni zaplet, se najpogosteje pojavi ob akutnem poslabšanju delovanja ledvic, ob kardiorespiratorni bolezni ali sepsi. Pri akutnem poslabšanju delovanja ledvic se začne metformin kopičiti, kar poveča tveganje za laktacidozo.

V primeru dehidracije (huda driska ali bruhanje, zvišana telesna temperatura ali zmanjšan vnos tekočine) je treba jemanje metformina začasno prekiniti; priporoča se posvet z zdravstvenim delavcem.

Zdravila, ki lahko akutno okvarijo delovanje ledvic (kot so antihipertenzivi, diuretiki in nesteroidna protivnetna zdravila), je treba pri bolnikih, ki se zdravijo z metforminom, uvesti previdno. Drugi dejavniki tveganja za laktacidozo so pretirano uživanje alkohola, jetrna insuficienca, neustrezno nadzorovana sladkorna bolezen, ketoza, dolgotrajno postenje in vsa stanja, povezana s hipoksijo, ter sočasna uporaba zdravil, ki lahko povzročijo laktacidozo (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Bolnike in/ali negovalce je treba opozoriti na tveganje laktacidoze. Za laktacidozo so značilni acidozna dispneja, bolečina v trebuhu, mišični krči, astenija in hipotermija, ki ji sledi koma. Ob sumu na simptome mora bolnik prenehati z jemanjem metformina in takoj poiskati zdravniško pomoč. Diagnostični laboratorijski izvidi so zmanjšan pH krvi ($< 7,35$), zvišane ravni laktata v plazmi (> 5 mmol/l) in povečana anionska vrzel ter razmerje laktat/piruvat.

Delovanje ledvic

GFR je treba oceniti pred uvedbo zdravljenja, nato pa v rednih presledkih, glejte poglavje 4.2. Metformin je kontraindiciran pri bolnikih z $GFR < 30$ ml/min in ga je treba začasno ukiniti, če se pojavijo stanja, ki spremenijo delovanje ledvic, glejte poglavje 4.3.

Delovanje srca

Bolniki s srčnim popuščanjem so bolj izpostavljeni tveganju za hipoksijo in ledvično insuficienco. Pri bolnikih s stabilnim kroničnim srčnim popuščanjem se zdravljenje z metforminom lahko uvede ob rednem spremljanju srčne in ledvične funkcije. Pri bolnikih z akutnim in nestabilnim srčnim popuščanjem je metformin kontraindiciran (glejte poglavje 4.3).

Uporaba jodiranih kontrastnih sredstev

Intravaskularna aplikacija jodiranih kontrastnih sredstev lahko povzroči nefropatijo zaradi kontrastnega sredstva, ki povzroči kopičenje metformina in povečano tveganje laktacidoze. Metformin je treba pred slikanjem ali v času slikanja ukiniti in se ga sme ponovno uvesti najmanj 48 ur pozneje, če je bilo delovanje ledvic ponovno ovrednoteno in ocenjeno kot stabilno, glejte poglavji 4.2 in 4.5.

Kirurški poseg

Uporabo metformina je treba v času kirurškega posega pod splošno, spinalno ali epiduralno anestezijo prekiniti. Zdravljenje se sme ponovno uvesti najmanj 48 ur po kirurškem posegu ali začetku peroralnega prehranjevanja, če je bilo delovanje ledvic ponovno ovrednoteno in ocenjeno kot stabilno.

Pediatrična populacija

Preden uvedemo zdravljenje z metforminom, moramo potrditi diagnozo sladkorne bolezni tipa 2. V enoletnih kontroliranih kliničnih študijah niso zaznali vpliva metformina na rast in puberteto, vendar dolgoročnih podatkov v zvezi s tem ni na voljo. Zato priporočamo skrbno spremljanje učinkov metformina na ta dva parametra pri otrocih, ki se zdravijo z metforminom, zlasti pri tistih v obdobju

pred puberteto.

Otroci, stari od 10 do 12 let

V kontrolirane klinične študije, opravljene pri otrocih in mladostnikih, je bilo vključenih samo 15 otrok, starih 10 do 12 let. Čeprav se učinkovitost in varnost metformina pri teh otrocih ni razlikovala od učinkovitosti in varnosti pri starejših otrocih in mladostnikih, priporočamo posebno previdnost pri predpisovanju zdravila otrokom, starim od 10 do 12 let.

Drugi previdnosti ukrepi

Vsi bolniki naj nadaljujejo s svojo dieto z enakomerno razporeditvijo vnosa ogljikovih hidratov tekom dneva. Bolniki s prekomerno telesno maso naj nadaljujejo s svojo dieto z omejenim energijskim vnosom.

Redno je treba opravljati običajne laboratorijske preiskave za spremljanje sladkorne bolezni.

Metformin sam nikoli ne povzroči hipoglikemije, potrebna pa je previdnost, kadar ga uporabljamo v kombinaciji z inzulinom ali drugimi peroralnimi antidiabetiki (npr. sulfonilsečninami ali meglitinidi).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasna uporaba ni priporočljiva

Alkohol

Zastrupitev z alkoholom je povezana s povečanim tveganjem za laktacidozo, zlasti ob postenju, podhranjenosti ali okvari jeter.

Jodirana kontrastna sredstva

Metformin je treba pred slikanjem ali v času slikanja ukiniti in se ga sme ponovno uvesti najmanj 48 ur pozneje, če je bilo delovanje ledvic ponovno ovrednoteno in ocenjeno kot stabilno, glejte poglavji 4.2 in 4.4.

Kombinacije, pri katerih so potrebni previdnostni ukrepi

Nekatera zdravila lahko škodljivo vplivajo na delovanje ledvic, kar lahko poveča tveganje za laktacidozo, npr. nesteroidna protivnetna zdravila, vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze (COX) II, zaviralci ACE, antagonisti receptorjev angiotenzina II in diuretiki, zlasti diuretiki Henlejeve zanke. Ob uvedbi ali uporabi teh zdravil v kombinaciji z metforminom je potrebno skrbno spremljanje delovanja ledvic.

Zdravila, ki imajo intrinzično hiperglikemično aktivnost (npr. glukokortikoidi (sistemska in lokalna uporaba) in simpatomimetiki)

Lahko bo potrebno pogostejše spremljanje koncentracije glukoze v krvi, zlasti ob pričetku zdravljenja. Po potrebi prilagodite odmerjanje metformina med zdravljenjem z zadevnimi zdravili in po njegovi ukinitvi.

Organski kationski prenašalci (OCT)

Metformin je substrat za prenašalca OCT1 in OCT2.

Sočasna uporaba metformina z:

- zaviralci OCT1 (npr. verapamil) lahko zmanjšajo učinkovitost metformina.
- induktorji OCT1 (npr. rifampicin) lahko povečajo gastrointestinalno absorpcijo in učinkovitost metformina.
- zaviralci OCT2 (npr. cimetidin, dolutegravir, ranolazin, trimetoprim, vandetanib, izavukonazol) lahko zmanjšajo izločanje metformina skozi ledvice, kar lahko vodi v povečanje koncentracije metformina v plazmi.
- zaviralci obeh prenašalcev, OCT1 in OCT2, (npr. krizotinib, olaparib) lahko spremenijo učinkovitost in izločanje metformina skozi ledvice.

Zato se priporoča previdnost pri sočasni uporabi metformina z navedenimi zdravili, zlasti pri bolnikih z ledvično okvaro, ker lahko pride do povečanja koncentracije metformina v plazmi. Če je potrebno, se odmerek metformina lahko prilagodi, saj lahko zaviralci/induktorji OCT spremenijo učinkovitost metformina.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Nenadzorovana sladkorna bolezen med nosečnostjo (gestacijska ali permanentna) je povezana s povečanim tveganjem za prirojene anomalije in perinatalno umrljivostjo.

Omejeno število podatkov o uporabi metformina pri nosečnicah ne kaže povečanega tveganja za prirojene anomalije. Študije na živalih ne kažejo škodljivih učinkov na nosečnost, razvoj zarodka ali plodu, porod ali poporodni razvoj (glejte poglavje 5.3).

Ko bolnica načrtuje nosečnost in v času nosečnosti, je priporočljivo, da sladkorne bolezni ne zdravimo z metforminom, temveč moramo uporabiti inzulin za vzdrževanje ravni glukoze v krvi čim bližje normalnim, da zmanjšamo nevarnost za malformacije ploda.

Dojenje

Metformin se izloča v materino mleko. Pri dojenih novorojenčkih/dojenčkih niso opazili neželenih učinkov. Ker pa so na voljo le omejeni podatki, dojenje ni priporočljivo med zdravljenjem z metforminom. Odločitev o prenehanju dojenja je treba sprejeti z upoštevanjem koristi dojenja in možnim tveganjem za neželene učinke pri otroku.

Plodnost

Plodnost samcev ali samic podgan je bila nespremenjena pri aplikaciji metformina v visokih odmerkih, kot je 600 mg/kg/dan, kar je približno trikratni maksimalni priporočeni dnevni odmerek za ljudi, na podlagi primerjave telesne površine.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Monoterapija z metforminom ne povzroča hipoglikemije in tako nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Vendar pa je treba bolnike opozoriti na nevarnost hipoglikemije, kadar metformin uporabljamo v kombinaciji z drugimi antidiabetiki (npr. sulfonilsečnine, inzulin ali meglitinidi).

4.8 Neželeni učinki

Ob uvedbi zdravljenja so najpogostejši neželeni učinki navzea, bruhanje, driska, abdominalna bolečina in izguba apetita, ki v večini primerov spontano izzvenijo. Za njihovo preprečevanje je priporočljivo jemati metformin v 2 ali 3 dnevni odmerkih in počasi povečevati odmerke.

Pri zdravljenju z metforminom se lahko pojavijo naslednji neželeni učinki. Pogostnosti so opredeljene takole: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Razdelitev glede na organske sisteme	Neželeni učinki	Pogostnost
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	laktacidoza (glejte poglavje 4.4)	zelo redki
	Zmanjšanje absorpcije vitamina B12 z znižanjem njegove serumske koncentracije med dolgotrajno uporabo metformina. To etiološko možnost moramo upoštevati pri bolniku z megaloblastno anemijo.	zelo redki

<i>Bolezni živčevja</i>	motnje okušanja	pogosti
<i>Bolezni prebavil</i>	Težave s prebavili, na primer navzea, bruhanje, diareja, abdominalna bolečina in izguba apetita. Ti neželeni učinki se najpogosteje pojavljajo ob uvedbi zdravljenja in v večini primerov spontano izzvenijo. Za njihovo preprečitev se priporoča jemanje metformina v 2 ali 3 dnevni odmerkih med obroki ali po njih. Tudi počasno višanje odmerka lahko izboljša gastrointestinalno prenašanje zdravila.	zelo pogosti
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>	Posamezna poročila o nenormalnih izvidih preiskav jetrnega delovanja ali hepatitis, ki po ukinitvi metformina izzvenijo.	zelo redki
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	Kožne reakcije, kot so rdečina, srbenje, koprivnica.	zelo redki

Pediatrična populacija

V objavljenih podatkih in podatkih, pridobljenih po prihodu zdravila na trg, ter v kontroliranih kliničnih študijah na omejenem številu otrok, starih 10 do- 16 let, zdravljenih 1 leto, so poročali o neželenih učinkih, ki so bili po naravi in resnosti podobni tistim pri odraslih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Hipoglikemije pri odmerjanju metforminijevega klorida do 85 g niso beležili, je pa v takih okoliščinah prišlo do laktacidoze. Veliko preveliko odmerjanje metformina ali sočasna tveganja lahko povzročijo laktacidozo. Laktacidoza je urgetno stanje in jo je treba zdraviti v bolnišnici. Najučinkovitejša metoda za odstranjevanje laktata in metformina je hemodializa.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antidiabetiki, brez inzulinov. Bigvanidi

Oznaka ATC: A10BA02

Mehanizem delovanja

Metformin je bigvanid z antihiperglikemičnim delovanjem, ki znižuje tako bazalne kot tudi postprandialne ravni glukoze v plazmi. Ne spodbuja izločanja inzulina in zato ne povzroča hipoglikemije.

Metformin lahko deluje preko treh mehanizmov:

- zmanjšanje nastajanja glukoze v jetrih z zaviranjem glukoneogeneze in glikogenolize;
- v mišicah s povečanjem občutljivosti za inzulin, s čimer se izboljša periferni privzem in poraba glukoze;

- in zakasnitev absorpcije glukoze v črevesju.

Metformin spodbuja znotrajcelično sintezo glikogena z delovanjem na glikogen-sintazo. Metformin poveča kapaciteto prenosa vseh do sedaj znanih membranskih prenašalcev glukoze (GLUT).

Farmakodinamični učinki

V kliničnih študijah so ugotovili povezavo med uporabo metformina in vzdrževanjem stabilne telesne mase ali zmernim zmanjšanjem telesne mase.

Pri človeku ima metformin, neodvisno od svojega delovanja na glikemijo, ugoden vpliv na presnovo lipidov. To so ugotovili pri terapevtskih odmerkih v kontroliranih, srednje dolgih in dolgotrajnih kliničnih študijah: metformin znižuje ravni celokupnega holesterola, LDL holesterola in trigliceridov.

Klinična učinkovitost in varnost

V prospektivni randomizirani študiji (UKPDS) so ugotovili dolgoročne koristi intenzivnega nadzora ravni glukoze v krvi pri odraslih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2.

Analiza rezultatov bolnikov s prekomerno telesno maso, zdravljenih z metforminom, potem ko se je samo dieta izkazala kot neuspešna, je pokazala:

- značilno zmanjšanje absolutnega tveganja za kateri koli zaplet, povezan s sladkorno boleznijo, v skupini zdravljenih z metforminom (29,8 dogodkov/1000 bolnikovih let) v primerjavi z dieto samo (43,3 dogodkov/1000 bolnikovih let), $p=0,0023$, in v primerjavi z združenima skupinama, v katerih so prejeli monoterapijo s sulfonilsečnino ali z inzulinom (40,1 dogodkov/1000 bolnikovih let), $p=0,0034$;
- značilno zmanjšanje absolutnega tveganja za umrljivost, povezano s sladkorno boleznijo: metformin 7,5 dogodkov/1000 bolnikovih let, samo dieta 12,7 dogodkov/1000 bolnikovih let, $p=0,017$;
- značilno zmanjšanje absolutnega tveganja splošne umrljivosti: metformin 13,5 dogodkov/1000 bolnikovih let v primerjavi z dieto samo 20,6 dogodkov/1000 bolnikovih let ($p=0,011$) in v primerjavi z združenima skupinama, v katerih so prejeli monoterapijo s sulfonilsečnino ali z inzulinom 18,9 dogodkov/1000 bolnikovih let ($p=0,021$);
- značilno zmanjšanje absolutnega tveganja za miokardni infarkt: metformin 11 dogodkov/1000 bolnikovih let, samo dieta 18 dogodkov/1000 bolnikovih let ($p=0,01$).

Za metformin, uporabljen kot terapija druge izbire v kombinaciji s sulfonilsečnino, korist glede kliničnega izida ni bila ugotovljena.

Pri sladkorni bolezni tipa 1 so pri izbranih bolnikih uporabljali kombinacijo metformina in insulina, vendar klinična korist te kombinacije formalno ni bila dokazana.

Pediatrična populacija

Kontrolirane klinične študije pri omejeni pediatrični populaciji, stari od 10 do 16 let in zdravljenih 1 leto, so pokazale podoben odziv glede glikemičnega nadzora, kot je bil opažen pri odraslih.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralnem odmerku tablete metforminijevega klorida je bila najvišja plazemska koncentracija (C_{max}) dosežena v približno 2,5 urah (t_{max}). Absolutna biološka uporabnost tablete s 500 mg oziroma 850 mg metforminijevega klorida je približno 50-60 % pri zdravih osebah.

Po peroralnem odmerku je bil neabsorbirani delež, zaznaven v blatu, 20-30 %.

Po peroralnem dajanju je absorpcija metformina nasičena in nepopolna. Predpostavljamo, da farmakokinetika absorpcije metformina ni linearna.

Pri priporočenem odmerjanju metformina in shemah odmerjanja so plazemske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja dosežene v 24 do 48 urah in so v splošnem manj kot 1 mikrogram/ml. V

kontroliranih kliničnih preskušanih najvišje plazemske koncentracije (C_{max}) metformina niso presegale 5 mikrogramov/ml niti pri najvišjih odmerkih.

Hrana zmanjša obseg in nekoliko zakasni absorpcijo metformina. Po peroralnem zaužitju 850 mg tablete so ugotovili 40 % nižjo najvišjo plazemsko koncentracijo, 25 % zmanjšanje AUC (površina pod krivuljo) in 35-minutno podaljšanje časa do najvišje plazemske koncentracije. Klinični pomen teh ugotovitev ni znan.

Porazdelitev

Vezava na plazemske beljakovine je zanemarljiva. Metformin se porazdeli v eritrocite. Najvišja koncentracija v krvi je nižja kot najvišja koncentracija v plazmi, pojavita se približno istočasno. Eritrociti najverjetneje predstavljajo sekundarni prostor porazdelitve. Povprečni volumen porazdelitve (V_d) je bil med 63-276 l.

Biotransformacija

Metformin se izloča nespremenjen v seču. Pri človeku doslej še niso identificirali nobenih razgradnih produktov.

Izločanje

Ledvični očistek metformina je > 400 ml/min, kar kaže, da se metformin izloča z glomerulno filtracijo in tubulno sekrecijo. Po peroralnem odmerku je navidezni končni eliminacijski razpolovni čas približno 6,5 ur.

Če je ledvično delovanje okvarjeno, se ledvični očistek zniža sorazmerno z očistkom kreatinina, tako je navidezni eliminacijski razpolovni čas podaljšan in koncentracija metformina v plazmi povišana.

Značilnosti pri posebnih skupinah bolnikov

Ledvična okvara

Razpoložljivi podatki pri osebah z zmerno zmanjšanim delovanjem ledvic so skopi in zato ni možno narediti zanesljive ocene o sistemski izpostavljenosti metforminu v tej podskupini v primerjavi z osebami z normalno ledvično funkcijo. Prilagoditev odmerka se lahko določi šele po oceni razmerja med klinično učinkovitostjo in prenašanjem zdravila (glejte poglavje 4.2).

Pediatrična populacija

Študija enkratnega odmerka: po enkratnem odmerku 500 mg metforminijevega klorida so pediatrični bolniki pokazali podoben farmakokinetični profil, kot je bil opažen pri zdravih odraslih.

Študija večkratnih odmerkov: podatki so omejeni na eno študijo. Po ponovljenih odmerkih pri pediatričnih bolnikih 500 mg metformina dvakrat na dan 7 dni sta bili povprečna najvišja plazemska koncentracija (C_{max}) in sistemska izpostavljenost (AUC_{0-t}) zmanjšani za približno 33 % oziroma 40 %, v primerjavi z odraslimi diabetiki, ki so prejeli ponovljene odmerke 500 mg dvakrat na dan 14 dni. Ker odmerki pri posamezniku prilagajamo glede na urejenost glikemije, ima ta ugotovitev omejen klinični pomen.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki, pridobljeni na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in toksičnosti na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

povidon K 25, hipromeloza, titanov dioksid (E171), magnezijev stearat (Ph. Eur.), makrogol 6000.

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih zahtev.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

15, 30, 60, 120, 180 in 600 (20 x 30) filmsko obloženih tablet v pretisnih oмотih (PVC/aluminijasti).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

WÖRWAG Pharma GmbH & Co. KG

Calwer Strasse 7

71034 Böblingen

Nemčija

Tel.: +49 (0)7031/6204-0

Faks: +49 (0)7031/6204-31

E-pošta: info@woerwagpharma.com

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/08/01005/001-006

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 1. 4. 2008

Datum zadnjega podaljšanja: 30. 12. 2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

05.08.2020