

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Siofor 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

Bela, bikonveksna, podolgovata filmsko obložena tableta z žlebičem za prelom na eni in zarezo za prelom na drugi strani.

Tableta se lahko deli na enake odmerke.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje diabetesa mellitusa tipa 2 pri odraslih, zlasti pri bolnikih s čezmerno telesno težo, kadar samo z dieto in telesno dejavnostjo ni mogoče doseči ustrezne urejenosti glikemije.

- Pri odraslih je mogoče Siofor 1000 uporabljati v monoterapiji ali v kombinaciji z drugimi peroralnimi antidiabetiki, ali z insulinom.
- Pri otrocih od 10. leta starosti in pri mladostnikih je mogoče Siofor 1000 uporabljati v monoterapiji ali v kombinaciji z insulinom.

Pri pretežkih odraslih diabetikih tipa 2, ki so po neuspehu diete dobivali metforminijev klorid kot terapijo prve izbire, je dokazano zmanjšanje zapletov diabetesa (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 antidiabetičnimi zdravili.

- Običajni začetni odmerek je od 500 ali 850 mg metforminijevega klorida 2- ali 3-krat na dan, med obroki ali po njih.

Po 10 do 15 dneh je treba odmerek prilagoditi glede na rezultate meritve glukoze v krvi.

Počasno povečevanje odmerka lahko izboljša gastrointestinalno prenašanje.

Bolnikom, ki dobivajo velik odmerek metforminijevega klorida (2000 do 3000 mg na dan), lahko dve 500-mg filmsko obloženi tableti metforminijevega klorida nadomestite z eno filmsko obloženo tableto Siofor 1000 mg.

Največji priporočeni odmerek metforminijevega klorida je 3000 mg na dan v 3 deljenih odmerkih.

- Če načrtujete prehod z drugega peroralnega antidiabetičnega produkta: prekinite uporabo drugega zdravila in uvedite metforminijev klorid v navedenem odmerku.

##### Kombinirano zdravljenje z insulinom

Da bi dosegli boljšo urejenost glukoze v krvi, je mogoče metforminijev klorid uporabiti v kombinaciji z insulinom. Metforminijev klorid se daje v običajnem začetnem odmerku (od 500 ali 850 mg metforminijevega klorida) 2 krat ali 3-krat na dan, odmerjanje insulina pa je treba prilagoditi glede na izvide meritev glukoze v krvi.

#### *Starejši*

Ker pri starejših obstaja možnost za zmanjšano delovanje ledvic, je treba odmerjanje metforminijevega klorida prilagoditi glede na delovanje ledvic. Delovanje ledvic je treba redno spremljati (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 (razdeljen na 2 do 3 dnevne odmerke)	Dodatni podatki, ki jih je treba upoštevati
60 do 89	3000 mg	Ob slabšanju delovanja ledvic je pride v poštev zmanjšanje odmerka.
45 do 59	2000 mg	Pred načrtovanjem uvedbe metformina je treba oceniti dejavnike, ki lahko povečajo tveganje za laktacidozo (glejte poglavje 4.4). Začetni odmerek je največ polovica največjega odmerka.
30 do 44	1000 mg	
< 30	-	Metformin je kontraindiciran.

#### *Pediatrična populacija*

##### Monoterapija in kombinirano zdravljenje z insulinom

- Siofor 1000 je mogoče uporabljati pri otrocih od 10. leta starosti in pri mladostnikih.
- Običajni začetni odmerek je 500 ali 850 mg metforminijevega klorida 1-krat na dan, med obroki ali po njih.

Po 10 do 15 dneh je treba odmerek prilagoditi glede na meritve glukoze v krvi. Počasno povečevanje odmerka lahko izboljša gastrointestinalno prenašanje. Največji priporočeni odmerek metforminijevega klorida je 2000 mg na dan v 2 ali 3 deljenih odmerkih.

##### Opomba o prelamljanju

Ker je tableta takšne oblike, da jo je mogoče prelomiti, lahko filmsko obložene tablete (tako kot tudi druge tablete) razpolovite. To naredite bodisi z obema rokama ali pa tako, da tableto položite z (večjim) žlebičem za prelom navzdol na trdo, ravno površino in nanjo pritisnete s palcem.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preobčutljivost na zdravilno 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),
- akutne motnje, ki lahko spremenijo delovanje ledvic, npr. dehidracija, huda okužba, šok,
- bolezni, ki lahko povzročijo hipoksijo tkiv (še posebej akutna bolezen ali poslabšanje kronične bolezni), na primer:
  - dekompenzirano srčno popuščanje,
  - respiratorna odpoved,
  - nedaven miokardni infarkt,
  - šok,
- insuficienca jeter, akutna intoksikacija 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).

##### *Diagnoza*

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. Zdravniki morajo opozoriti bolnika o tveganju in simptomih laktacidoze.

##### Delovanje ledvic

Metformin se izloča skozi ledvice, zato je treba pred začetkom zdravljenja in redno med zdravljenjem spremljati GFR (glejte poglavje 4.2):

- vsaj enkrat na leto pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic,
- vsaj dva- do štirikrat na leto pri bolnikih, ki imajo vrednosti očistka kreatinina na spodnji meji normalnega območja, in pri starejših osebah.

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.

Zmanjšano delovanje ledvic je pri starejših osebah pogosto in asimptomatsko. Posebna pozornost je potrebna v okoliščinah, ko bi se lahko pojavilo okvarjeno delovanje ledvic, npr. na začetku zdravljenja z antihipertenzivi, diuretiki ali ob uvedbi terapije z nesteroidnimi antirevmatiki (NSAR).

##### **Srčna funkcija**

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 zdravljenje z metforminom kontraindicirano (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 za 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 znova 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 znova uvesti najmanj 48 ur po kirurškem posegu ali začetku peroralnega prehranjevanja, če je bilo delovanje ledvic znova ovrednoteno in ocenjeno kot stabilno.

#### Drugi previdnostni ukrepi

- Vsi bolniki morajo nadaljevati svojo dieto z redno porazdelitvijo uživanja ogljikovih hidratov čez dan. Bolniki s prekomerno telesno težo morajo nadaljevati z nizkokalorično dieto.
- Redno je treba opravljati običajne laboratorijske preiskave za spremljanje sladkorne bolezni.
- Metformin sam po sebi ne povzroča hipoglikemije, previdnost pa je potrebna pri zdravljenju v kombinaciji z inzulinom ali peroralnimi antidiabetiki (sulfonilsečnina ali meglitinid).

#### Pediatrična populacija

Pred uvedbo zdravljenja z metforminom je treba potrditi diagnozo diabetesa mellitusa tipa 2. Med kontroliranimi enoletnimi kliničnimi študijami niso ugotovili učinkov metformina na rast in puberteto. Ker o tem dolgoročnih podatkov ni na voljo, je priporočljivo, da natančno spremljate učinek metformina na ta parametra, zlasti pri otrocih pred puberteto.

#### *Otroci v starosti od 10 do 12 let*

V kontrolirane klinične študije otrok in mladostnikov je bilo vključenih le 15 preiskovancev, starih od 10 do 12 let. Čeprav se učinkovitost in varnost metformina pri teh otrocih nista razlikovali od učinkovitosti in varnosti pri starejših otrocih in mladostnikih, je treba to zdravilo pri otrocih v starosti od 10 do 12 let vseeno uporabljati posebej previdno.

## **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.

Izogibati se je treba uživanju alkohola ali zdravil, ki vsebujejo alkohol.

- *Jodirana kontrastna sredstva*

Metformina 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.

Intravaskularna uporaba jodiranih kontrastnih sredstev lahko povzroči odpoved ledvic ter s tem kopičenje metformina in večje tveganje za laktacidozo.

#### Sočasna uporaba zahteva previdnost

- *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, antagonist receptorjev angiotenzina II in diuretiki, predvsem diuretiki Henlejeve zanke: ob uvedbi ali uporabi teh zdravil v kombinaciji z metforminom je potrebno skrbno spremljanje delovanja ledvic.*
- *Zdravila z intrinzično hiperglikemično aktivnostjo (kot so glukokortikoidi (sistemski in lokalni) in simpatomimetiki): potrebno je pogostejše spremljanje glukoze v krvi, zlasti na začetku zdravljenja. Če je potrebno, je treba odmerjanje metformina prilagoditi med zdravljenjem z drugim zdravilom in po njihovi prekinitvi.*
- *Organski kationski prenašalci (OCT- Organic Cation Transporter), 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 obseg gastrointestinalne absorpcije 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 OCT1 in OCT2 prenašalcev (npr. krizotinib, olaparib) lahko spremenijo učinkovitost in izločanje metformina skozi ledvice.

Previdnost se priporoča pri sočasni uporabi metformina z navedenimi zdravili, še zlasti pri bolnikih z ledvično okvaro, ker lahko pride do povečanja koncentracije metformina v plazmi. Ker zaviralci/induktorji OCT lahko spremenijo učinkovitost metformina, bo lahko potrebna prilagoditev odmerka metformina.

#### 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

##### Nosečnost

Nekontroliran diabetes med nosečnostjo (gestacijski ali stalen) je povezan s povečanim tveganjem za nastanek prirojjenih napak in predporodne smrtnosti.

Omejeni podatki o uporabi metformina pri nosečnicah ne kažejo na povečano tveganje za malformacijske nepravilnosti. Študije na živalih ne kažejo škodljivih učinkov na nosečnost, razvoj zarodka ali ploda, porod ali postnatalen razvoj.

Ko bolnica načrtuje nosečnost in med nosečnostjo, se za zdravljenje diabetesa ne sme uporabljati metformina, temveč je treba uporabiti insulin in z njim vzdrževati koncentracijo glukoze v krvi, ki je čim bližja normalni, da bi zmanjšali tveganje za malformacije ploda, povezane z nenormalno koncentracijo glukoze v krvi.

##### Dojenje

Metformin se izloča v materino mleko. Opaženih ni bilo nobenih učinkov metformina pri dojenih novorojencih/otrocih zdravljenih žensk. Podatki o učinku metformina so nezadostni, zato se ga med dojenjem ne priporoča. Odločiti se je treba, ali prenehati z dojenjem, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja in možno tveganje neželenih učinkov na otroka.

##### Plodnost

Plodnost samic in samcev podgan je bila z danim metforminom v odmerku do 600 mg/kg/dan, ki je približno trikratnik največjega priporočenega dnevnega odmerka za človeka, izračunanega na podlagi primerjav telesne površine, nespremenjena.

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Monoterapija z metforminom ne povzroča hipoglikemij, zato ne vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Vendar je bolnike treba opozoriti na

tveganje za hipoglikemijo, če se metformin uporablja v kombinaciji z drugimi antidiabetičnimi produkti (npr. sulfonilsečnine, insulin ali meglitinid).

#### 4.8 Neželeni učinki

Med zdravljenjem z metforminom se lahko pojavijo naslednji neželeni učinki. Opredelitev pogostnosti je:

zelo pogosti:  $\geq 1/10$

pogosti:  $\geq 1/100, < 1/10$

občasni:  $\geq 1/1.000, < 1/100$

redki:  $\geq 1/10.000, < 1/1.000$

zelo redki:  $< 1/10.000$

ni znano: ni mogoče oceniti na podlagi podatkov, ki so na voljo.

##### Presnovne in prehranske motnje

*Zelo redki:*

- laktacidoza (glejte poglavje 4.4),
- med dolgotrajno uporabo metformina so opazili zmanjšanje absorpcije vitamina B<sub>12</sub> in zmanjšanje njegove koncentracije v serumu. Možnost takšne etiologije je treba upoštevati, če se bolniku pojavi megaloblastna anemija.

##### Bolezni živčevja

*Pogosti:*

- motnje okušanja.

##### Bolezni prebavil

*Zelo pogosti:*

- prebavne motnje, npr. navzea, bruhanje, driska, bolečine v trebuhu in izguba apetita. Ti neželeni učinki se najpogosteje pojavijo med uvedbo zdravljenja in večinoma spontano minejo. Da bi jih preprečili, je metformin priporočljivo uporabljati v 2 ali 3 dnevni odmerkih, med obroki ali po njih. Tudi počasno povečevanje odmerka lahko izboljša gastrointestinalno prenašanje.

##### Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

*Zelo redki:*

- izolirana poročila o nepravilnostih testov jetrne funkcije ali hepatitisu, ki izginijo po prenehanju uporabe metformina.

##### Bolezni kože in podkožja

*Zelo redki:*

- kožne reakcije, npr. eritem, srbenje, urtikarija.

##### Pediatrična populacija

Neželeni učinki, zabeleženi v objavljenih in pomarketingških podatkih ter med kontroliranimi kliničnimi študijami pri majhnem številu pediatričnih bolnikov, starih od 10 do 16 let, ki so zdravilo dobivali 1 leto, so bili podobne narave in podobno izraziti kot 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](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si), spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si).

## 4.9 Preveliko odmerjanje

Z metforminijevim kloridom niso ugotovili hipoglikemije niti v odmerkih do 85 g, se je pa v takšnih primerih pojavila laktacidoza. Velik čezmeren odmerek metformina ali sočasni dejavniki tveganja lahko povzročijo laktacidozo. Laktacidoza je nujno stanje, ki ga je treba zdraviti v bolnišnici. Najučinkovitejši način za odstranitev laktata in metformina je hemodializa.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antidiabetiki brez insulinov, bigvanidi.

Oznaka ATC: A10BA02

#### Mehanizem delovanja

Metformin deluje po 3 mehanizmih:

- (1) Z zavrtjem glukoneogeneze in glikogenolize zmanjšuje nastajanje glukoze v jetrih.
- (2) V mišicah povečuje občutljivost za insulin in tako izboljša periferni privzem in uporabo glukoze.
- (3) Upočasni absorpcijo glukoze iz črevesja.

Metformin z delovanjem na glikogen-sintazo spodbuja znotrajcelično sintezo glikogena.

Metformin poveča transportno kapaciteto vseh trenutno znanih vrst membranskih transporterjev glukoze (GLUT).

#### Farmakodinamični učinek

Metformin je bigvanid z antihyperglikemičnimi učinki, ki znižuje bazalno in postprandialno koncentracijo glukoze v plazmi. Ker ne spodbuja izločanja insulina, ne povzroča hipoglikemij. Pri človeku metformin (neodvisno od svojega vpliva na glikemijo) ugodno vpliva na presnovo lipidov. To je bilo v terapevtskih odmerkih dokazano v kontroliranih srednjeročnih in dolgoročnih kliničnih študijah: metformin zniža celotni holesterol, holesterol LDL in trigliceride.

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

#### Klinična učinkovitost in varnost

Prospektivna randomizirana študija (UKPDS) je ugotovila dolgoročne koristi intenzivnega obvladovanja glukoze v krvi pri odraslih bolnikih z diabetesom tipa 2.

Analiza rezultatov pri pretežkih bolnikih, ki so po neuspehu same diete dobivali metforminijev klorid, je pokazala:

- značilno zmanjšanje absolutnega tveganja za vse zaplete diabetesa v skupini z metforminijevim kloridom (29,8 dogodka/1.000 bolnik-let) v primerjavi z dieto samo (43,3 dogodka/1.000 bolnik-let),  $p = 0,0023$ , ter v primerjavi s kombiniranimi skupinama sulfonilsečnine in monoterapije z insulinom (40,1 dogodka/1.000 bolnik-let),  $p = 0,0034$ .
- značilno zmanjšanje absolutnega tveganja za umrljivost, povezano z diabetesom: metforminijev klorid 7,5 dogodka/1.000 bolnik-let, dieta sama 12,7 dogodka/1.000 bolnik-let,  $p = 0,017$ .
- značilno zmanjšanje absolutnega tveganja za celotno umrljivost: metforminijev klorid 13,5 dogodka/10.00 bolnik-let v primerjavi z dieto samo 20,6 dogodka/1.000 bolnik-let ( $p = 0,011$ ) in v primerjavi s kombiniranimi skupinama sulfonilsečnine in monoterapije z insulinom 18,9 dogodka/1.000 bolnik-let, ( $p = 0,021$ ).
- značilno zmanjšanje absolutnega tveganja za miokardni infarkt: metforminijev klorid 11 dogodkov/1.000 bolnik-let, diet sama 18 dogodkov/1.000 bolnik-let ( $p = 0,01$ ).

Za metforminijev klorid, uporabljen kot terapija druge izbire, v kombinaciji s sulfonilsečnino niso ugotovili koristi glede kliničnega izida.

Pri diabetesu tipa 1 so pri izbranih bolnikih uporabljali kombinacijo metforminijevega klorida in insulina, vendar klinične koristi te kombinacije niso formalno ugotovljene.

#### Pediatrična populacija

Kontrolirane klinične študije pri majhnem številu pediatričnih bolnikov, starih od 10 do 16 let, ki so zdravilo dobivali 1 leto, so pokazale podoben odziv urejenosti glikemije, kot je bil ugotovljen pri odraslih.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

#### Absorpcija

Po peroralni uporabi metforminijevega klorida je  $t_{max}$  2,5 ure. Absolutna biološka uporabnost 500 mg ali 850 mg metforminijevega klorida v tabletah je pri zdravih preiskovancih približno 50–60%. Po peroralnem odmerku znaša neabsorbirani delež, ki se pojavi v blatu, od 20 do 30%.

Po peroralni uporabi je absorpcija saturabilna in nepopolna. Domnevajo, da je farmakokinetika absorpcije metformina nelinearna.

Ob priporočenih odmerkih in odmernih shemah metforminijevega klorida je koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja v plazmi dosežena v 24 do 48 urah in je na splošno nižja od 1 mikrograma/ml. Največja koncentracija metformina v plazmi ( $C_{max}$ ) v kontroliranih kliničnih preskušanjih tudi ob največjih odmerkih ni preseгла 4 mikrograme/ml.

Hrana zmanjša absorpcijo metformina in jo rahlo upočasni. Po uporabi 850-mg odmerka metformina so ugotovili 40% nižjo največjo koncentracijo v plazmi, 2% zmanjšanje AUC (površine pod krivuljo) in 35-minutno podaljšanje časa do največje koncentracije v plazmi. Klinični pomen teh izsledkov ni znan.

#### Distribucija

Vezava na beljakovine v plazmi je zanemarljiva. Metformin se porazdeli v eritrocite. Največja koncentracija v krvi je manjša od največje koncentracije v plazmi in se pojavi ob približno istem času. Rdeče krvne celice najverjetneje predstavljajo sekundarni razdelek distribucije. Povprečni volumen porazdelitve ( $V_d$ ) je bil med 63 in 276 l.

#### Biotransformacija

Metformin se nespremenjen izloči v urin. Pri človeku niso identificirali nobenih presnovkov.

#### Eliminacija

Ledvični očistek metformina je  $> 400$  ml/min, kar kaže, da se zdravilo izloča z glomerulno filtracijo in tubulno sekrecijo. Navidezni terminalni razpolovni čas eliminacije je po peroralnem odmerku približno 6,5 ure.

Če je delovanje ledvic okvarjeno, se ledvični očistek zmanjša sorazmerno z očistkom kreatinina. Eliminacijski razpolovni čas se tako podaljša, kar povzroči povečanje koncentracije metformina v plazmi.

#### Pediatrična populacija

*Študija posamičnih odmerkov:* Po posamičnih odmerkih 500 mg metforminijevega klorida so bile farmakokinetične značilnosti pri pediatričnih bolnikih podobne kot pri zdravih odraslih.

*Študija večkratnih odmerkov:* Podatki so omejeni na eno študijo. Po večkratnem odmerjanju 500 mg metforminijevega klorida dvakrat na dan 7 dni pri pediatričnih bolnikih se je največja koncentracija v plazmi ( $C_{max}$ ) zmanjšala za približno 33%, sistemska izpostavljenost ( $AUC_{0-t}$ ) pa za približno 40% v primerjavi z odraslimi diabetiki, ki so dobivali večkratne odmerke 500 mg dvakrat na dan 14 dni. Ker se odmerek prilagaja posamezno glede na urejenost glikemije, je to klinično malo pomembno.



### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

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

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

Jedro tablete:  
hipromeloza  
povidon K25  
magnezijev stearat (Ph. Eur.) [rastlinskega izvora]  
Filmska obloga:  
hipromeloza  
makrogol 6000  
titanov dioksid (E 171)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

To zdravilo ne zahteva posebnih pogojev za shranjevanje.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Pretisni omot iz PVC/aluminija:  
Pakiranja po 10 filmsko obloženih tablet  
Pakiranja po 30 filmsko obloženih tablet  
Pakiranja po 60 filmsko obloženih tablet  
Pakiranja po 90 filmsko obloženih tablet  
Pakiranja po 120 filmsko obloženih tablet  
Bolnišnična pakiranja s 600 (20 x 30) filmsko obloženimi tabletami.  
Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Ni posebnih zahtev.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

Laboratori Guidotti S.p.A.  
Via Livornese 897  
56122 La Vettola (Pisa)  
Italija

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

H/05/02316/001-006

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

Datum prve odobritve: 04.04.2005

Datum zadnjega podaljšanja: 28.10.2011

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

24. 10. 2019