

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Metformin Alkaloid-INT 500 mg filmsko obložene tablete
Metformin Alkaloid-INT 850 mg filmsko obložene tablete
Metformin Alkaloid-INT 1000 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 500 mg, 850 mg ali 1000 mg metforminijevega klorida.

Pomožna snov z znanim učinkom: laktoza monohidrat

Ena 500-miligramska filmsko obložena tableta vsebuje 2,0 mg laktoze monohidrata.
Ena 850-miligramska filmsko obložena tableta vsebuje 3,4 mg laktoze monohidrata.
Ena 1000-miligramska filmsko obložena tableta vsebuje 4,0 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Metformin Alkaloid-INT 500 mg filmsko obložene tablete
Bele do skoraj bele, okrogle, bikonveksne filmsko obložene tablete z razdelilno zarezo na eni strani in premerom $12,00 \pm 0,30$ mm.

Metformin Alkaloid-INT 850 mg filmsko obložene tablete
Bele do skoraj bele, podolgovate, bikonveksne filmsko obložene tablete z razdelilno zarezo na eni strani in velikosti $(20,00 \times 8,00) \pm 0,30$ mm.

Metformin Alkaloid-INT 1000 mg filmsko obložene tablete
Bele do skoraj bele, podolgovate, bikonveksne, filmsko obložene tablete z razdelilno zarezo na obeh straneh in velikosti $(21,00 \times 10,50) \pm 0,30$ mm.

Razdelilna zareza je namenjena le delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na dva enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2, zlasti pri bolnikih s prekomerno telesno maso, kadar samo z dieto in telesno vadbo ni mogoče doseči zadostne urejenosti glikemije.

- Pri odraslih se zdravilo Metformin Alkaloid-INT lahko uporablja v monoterapiji ali v kombinaciji z drugimi peroralnimi antidiabetiki ali inzulinom.
- Pri otrocih, starejših od 10 let, in mladostnikih se zdravilo Metformin Alkaloid-INT lahko uporablja v monoterapiji ali v kombinaciji z inzulinom.

Pri odraslih bolnikih s prekomerno telesno maso in sladkorno boleznijo tipa 2, ki so se zdravili z metforminom kot zdravilom prve izbire po neuspešnem zdravljenju samo z dieto, so opazili zmanjšanje zapletov, povezanih s sladkorno boleznijo (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, ki ga bolnik vzame med obrokom ali po njem.

Na osnovi meritev glukoze v krvi je treba odmerek po 10 do 15 dneh prilagoditi. Počasno povečevanje odmerka lahko izboljša gastrointestinalno toleranco za zdravilo.

Pri bolnikih, ki jemljejo visoke odmerke metforminijevega klorida (2 do 3 grame na dan), lahko dve tableti zdravila Metformin Alkaloid-INT 500 mg filmsko obložene tablete zamenjamo z eno tableto zdravila Metformin Alkaloid-INT 1000 mg filmsko obložene tablete.

Največji priporočeni odmerek metforminijevega klorida je 3 g na dan, razdeljen na 3 odmerke.

Če je predviden prehod z drugega peroralnega antidiabetika: drugo zdravilo je potrebno ukiniti in uvesti metformin v zgoraj navedenem odmerku.

Kombinacija z inzulinom

Da bi dosegli boljši nadzor ravni glukoze v krvi, lahko pri zdravljenju sočasno uporabljamo metformin in inzulin. Običajni začetni odmerek metforminijevega klorida je 500 mg ali 850 mg dvakrat ali trikrat na dan, odmerjanje inzulina pa prilagodimo glede na izmerjene vrednosti glukoze v krvi.

Starejši bolniki

Zaradi možnosti zmanjšane delovanja ledvic pri starejših bolnikih je treba odmerek metformina prilagoditi glede na ledvično funkcijo in redno spremljati delovanje ledvic (glejte poglavje 4.4).

Okvara ledvic

Hitrost glomerulne filtracije (GFR – *glomerular filtration rate*) 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 naj se v 2 do 3 dnevne odmerke)	Dodatni podatki, ki jih je treba upoštevati
60–89	3000 mg	Ob slabšanju delovanja ledvic pride v poštev zmanjšanje odmerka.
45–59	2000 mg	Pred načrtovanjem uvedbe metformina je treba oceniti dejavnike, ki lahko povečajo tveganje za laktacidozo (glejte poglavje 4.4).
30–44	1000 mg	Začetni odmerek je največ polovica največjega odmerka.
< 30	/	Metformin je kontraindiciran.

Pediatrična populacija

Monoterapija in kombinacija z inzulinom

- Zdravilo Metformin Alkaloid-INT se lahko uporablja pri otrocih, starejših od 10 let, in mladostnikih.
- Običajni začetni odmerek je 500 mg ali 850 mg metforminijevega klorida enkrat na dan, ki ga bolnik vzame med obrokom ali po njem.

Na osnovi meritev glukoze v krvi je treba odmerek po 10 do 15 dneh prilagoditi. Počasno povečevanje odmerka lahko izboljša gastrointestinalno toleranco za zdravilo. Največji priporočeni odmerek metforminijevega klorida je 2 g na dan, razdeljen na 2 ali 3 odmerke.

Način uporabe

peroralno

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na metformin 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, ki lahko vplivajo na delovanje ledvic, kot so: dehidracija, huda okužba, šok,
- bolezni, ki lahko povzročijo tkivno hipoksijo (še posebej akutna bolezen ali poslabšanje kronične bolezni), kot so: dekompenzirano srčno popuščanje, respiratorna odpoved, nedaven miokardni infarkt, šok,
- jetrna insuficienca, 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 za laktacidozo. Zanj so značilni acidozna dispneja, bolečine 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 intervalih; 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 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 laktacidozo. 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

Pred začetkom zdravljenja z metforminom je treba potrditi diagnozo sladkorne bolezni tipa 2.

V kontroliranih kliničnih študijah, ki so trajale eno leto, niso odkrili nikakršnega vpliva metformina na rast in puberteto, vendar pa dolgoročni podatki o tovrstnem vplivu metformina niso na voljo. Zato je treba pri otrocih, ki jih zdravimo z metforminom, skrbno spremljati učinek metformina na te parametre, še zlasti pri otrocih v obdobju pred puberteto.

Otroci, stari od 10 do 12 let

V kontrolirane klinične študije pri otrocih in mladostnikih je bilo vključenih le 15 otrok, starih od 10 do 12 let. Čeprav se učinkovitost in varnost metformina pri otrocih te starostne skupine ni razlikovala od učinkovitosti in varnosti pri starejših otrocih in mladostnikih, je treba otrokom med 10. in 12. letom starosti metformin predpisovati zelo previdno.

Drugi previdnostni ukrepi

Vsi bolniki morajo nadaljevati z dieto z enakomerno porazdelitvijo vnosa ogljikovih hidratov tekom dneva. Bolniki s prekomerno telesno maso naj nadaljujejo z energijsko omejeno dieto.

Potrebno je redno izvajanje običajnih laboratorijskih preiskav za spremljanje sladkorne bolezni.

Metformin sam ne povzroča hipoglikemije, previdnost pa je potrebna, kadar se uporablja v kombinaciji z inzulinom ali drugimi peroralnimi antidiabetiki (npr. sulfonilsečninami ali meglitinidi).

Intoleranca za laktozo

Zdravilo Metformin Alkaloid-INT vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Zdravilo Metformin Alkaloid-INT vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Odsvetovane kombinacije z drugimi zdravili

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 4.5.

Kombinacije, pri katerih je potrebna posebna previdnost

Nekatera zdravila lahko škodljivo vplivajo na delovanje ledvic, kar lahko poveča tveganje za laktacidozo, na primer 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 z intrinzično hiperglikemično aktivnostjo (npr. glukokortikoidi (sistemska in lokalna uporaba) in simpatikomimetiki)

Morda bo potrebno pogostejše spremljanje ravni glukoze v krvi, zlasti na začetku zdravljenja. Med zdravljenjem z zadevnim zdravilom in po njegovi ukinitvi odmerjanje metformina po potrebi prilagodimo.

Organski kationski prenašalci (OCT – organic cation transporter)

Metformin je substrat za prenašalca OCT1 in OCT2.

Pri sočasni uporabi metformina z:

- zaviralci OCT1 (npr. verapamil) se lahko zmanjša učinkovitost metformina,
- induktorji OCT1 (npr. rifampicin) se lahko poveča obseg gastrointestinalne absorpcije in učinkovitost metformina,
- zaviralci OCT2 (npr. cimetidin, dolutegravir, ranolazin, trimetoprim, vandetanib, izavukonazol) se lahko zmanjša izločanje metformina skozi ledvice, kar lahko vodi v povečanje koncentracije metformina v plazmi,
- zaviralci OCT1 in OCT2 (npr. krizotinib, olaparib) se lahko spremeni učinkovitost in izločanje metformina skozi ledvice.

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Nenadzorovana sladkorna bolezen med nosečnostjo (gestacijska ali trajna) je povezana s povečanim tveganjem za pojav prirojnih nepravilnosti in perinatalne umrljivosti.

Omejena količina podatkov o uporabi metformina pri nosečnicah ne kaže na povečano tveganje za pojav prirojnih nepravilnosti. Študije na živalih niso pokazale škodljivih vplivov na nosečnost, razvoj zarodka ali ploda, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3).

Ko ženska načrtuje nosečnost in med samo nosečnostjo, sladkorne bolezni ni priporočljivo zdraviti z metforminom, ampak ga je treba nadomestiti z insulinom, da se vzdržuje raven glukoze v krvi, ki je čim bližje normalni vrednosti, s čimer se zmanjša tveganje za okvare ploda.

Dojenje

Metformin se izloča v materino mleko. Pri dojenih novorojenčkih/dojenčkih niso opazili neželenih učinkov. Ker pa je na voljo le omejena količina podatkov, dojenje med zdravljenjem z metforminom ni priporočljivo. Odločitev o prenehanju dojenja mora biti sprejeta na osnovi upoštevanja koristi dojenja in možnega tveganja za neželene učinke pri otroku.

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravljenje z metforminom v monoterapiji ne povzroča hipoglikemije in zato ne vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Kadar pa bolniki jemljejo metformin v kombinaciji z drugimi peroralnimi antidiabetiki (npr. sulfonilsečninami, inzulinom ali meglitinidi), jih je treba opozoriti na tveganje za pojav hipoglikemije.

4.8 Neželeni učinki

Med začetkom zdravljenja so najpogostejši neželeni učinki navzea, bruhanje, driska, bolečine v trebuhu 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.

Med zdravljenjem z metforminom se lahko pojavijo naslednji neželeni učinki. Pogostnosti so opredeljene kot: 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: $< 1/10.000$.

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Presnovne in prehranske motnje

Zelo redki

- Laktacidoza (glejte poglavje 4.4),
- zmanjšanje absorpcije vitamina B₁₂ in zmanjšanje njegove koncentracije v serumu med dolgotrajno uporabo metformina. Priporočljivo je, da se na takšno etiologijo pomisli pri bolniku z megaloblastno anemijo.

Bolezni živčevja

Pogosti

- Motnje okušanja.

Bolezni prebavil

Zelo pogosti

- Gastrointestinalne motnje, kot so navzea, bruhanje, driska, bolečine v trebuhu in izguba apetita. Ti neželeni učinki se najpogosteje pojavijo na začetku zdravljenja in v večini primerov izzvenijo sami od sebe. Za preprečevanje teh učinkov je priporočeno jemanje metformina v 2 ali 3 dnevni odmerkih, med obrokom ali po njem. Tudi počasno povečevanje odmerka lahko izboljša gastrointestinalno toleranco za zdravilo.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Zelo redki

- Poročali so o posameznih primerih nenormalnih vrednosti testov delovanja jeter ali hepatitisa, ki pa so se po ukinitvi metformina normalizirale.

Bolezni kože in podkožja

Zelo redki

- Kožne reakcije, kot so eritem, pruritus, urtikarija.

Pediatrična populacija

V objavljenih podatkih in podatkih, pridobljenih v obdobju trženja zdravila, ter v kontroliranih kliničnih študijah na omejenem številu otrok, starih od 10 do 16 let, zdravljenih 1 leto, so poročali o neželenih učinkih, ki so bili po vrsti 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

Pri odmerkih metforminijevega klorida do 85 g niso opazili hipoglikemije, se pa je v takšnih okoliščinah pojavila laktacidoza. Znatno preveliko odmerjanje metformina ali sočasni dejavniki tveganja lahko privedejo do laktacidoze, ki je urgentno stanje in zahteva zdravljenje v bolnišnici. Najučinkovitejši način odstranjevanja laktata in metformina je s hemodializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antidiabetiki; bigvanidi, oznaka ATC: A10BA02

Mehanizem delovanja

Metformin je bigvanid z antihiperглиkemičnim učinkom, ki znižuje tako bazalno kot postprandialno koncentracijo glukoze v plazmi. Ne spodbuja izločanja inzulina in zato ne povzroča hipoglikemije.

Metformin lahko deluje preko 3 mehanizmov:

- (1) zmanjša nastajanje glukoze v jetrih z zaviranjem glukoneogeneze in glikogenolize,
- (2) v mišicah poveča občutljivost za inzulini, s čimer izboljša periferni privzem in koriščenje glukoze,
- (3) upočasni absorpcijo glukoze v črevesju.

Metformin spodbuja intracelularno sintezo glikogena z delovanjem na glikogen sintazo.

Metformin povečuje kapaciteto prenosa vseh doslej znanih membranskih prenašalcev glukoze (GLUTs – *glucose transporters*).

Farmakodinamični učinki

V kliničnih študijah so ugotovili povezavo med uporabo metformina in vzdrževanjem stabilne telesne

mase ali zmernim zmanjšanjem telesne mase.

Neodvisno od delovanja na koncentracijo glukoze v krvi, metformin pri ljudeh ugodno vpliva na metabolizem lipidov. To je bilo dokazano s kontroliranimi, srednje dolgimi ali dolgotrajnimi kliničnimi študijami terapevtskih odmerkov: metformin znižuje ravni skupnega holesterola, LDL holesterola in trigliceridov.

Klinična učinkovitost

V prospektivni randomizirani študiji (UKPDS) so ugotovili, da ima intenzivno uravnavanje ravni glukoze v krvi pri odraslih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 dolgoročne koristi.

Analiza rezultatov pri bolnikih s prekomerno telesno maso, ki so bili zdravljeni z metforminom po neuspešnem zdravljenju samo z dieto, je pokazala:

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

Za metformin, uporabljen kot zdravilo druge izbire v kombinaciji s sulfonilsečnino, koristnega učinka glede kliničnega izida niso dokazali.

Pri sladkorni bolezni tipa 1 so pri izbranih bolnikih uporabljali kombinacijo metformina in inzulina, vendar klinične koristi te kombinacije niso formalno dokazali.

Pediatrična populacija

Kontrolirane klinične študije pri omejeni skupini pediatričnih bolnikov, starih od 10 do 16 let, ki so bili zdravljeni 1 leto, so pokazale podoben odziv glede urejenosti glikemije kot pri odraslih.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralnem odmerku tablete metforminijevega klorida je največja koncentracija v plazmi (C_{max}) dosežena v približno 2,5 urah (t_{max}). Absolutna biološka uporabnost 500-miligramske ali 850-miligramske tablete metforminijevega klorida je pri zdravih preiskovancih približno 50–60 %. Po peroralnem odmerku je neabsorbirani delež v blatu znašal 20–30 %.

Po peroralni uporabi absorpcija metformina poteka do zasičenja in je nepopolna. Domnevajo, da farmakokinetika absorpcije metformina ni linearna.

Pri jemanju metformina v priporočenih odmerkih in shemah odmerjanja so plazemske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja dosežene v 24 do 48 urah in so večinoma nižje od 1 mikrograma/ml. V kontroliranih kliničnih preskušanjih največje koncentracije metformina v plazmi (C_{max}) niti pri največjih odmerkih niso presegle 5 mikrogramov/ml.

Hrana zmanjša obseg in nekoliko upočasni absorpcijo metformina. Po peroralni uporabi 850-

miligramske tablete so ugotovili, da je bila največja koncentracija v plazmi za 40 % nižja, AUC (površina pod krivuljo) manjša za 25 %, čas za doseg največje koncentracije v plazmi pa daljši za 35 minut. Klinični pomen teh ugotovitev ni znan.

Porazdelitev

Vezava na plazemske beljakovine je zanemarljiva. Metformin prehaja v eritrocite. Največja koncentracija v krvi je manjša od največje koncentracije v plazmi, obe pa sta doseženi približno sočasno. Rdeče krvne celice najverjetneje predstavljajo sekundarni prostor porazdelitve. Srednja vrednost volumna porazdelitve (Vd) se je gibala med 63–276 litrov.

Biotransformacija

Metformin se izloča nespremenjen z urinom. Presnovkov pri ljudeh niso identificirali.

Izločanje

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

Če je delovanje ledvic zmanjšano, se ledvični očistek zmanjša sorazmerno z zmanjšanjem očistka kreatinina, zato je razpolovni čas izločanja podaljšan, to pa povzroči zvečanje koncentracije metformina v plazmi.

Značilnosti pri posebnih skupinah bolnikov

Okvara ledvic

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

Pediatrična populacija

Študija z enkratnim odmerkom: po posameznih 500-miligramskih odmerkih metforminijevega klorida je bil farmakokinetični profil pri pediatričnih bolnikih podoben tistemu pri zdravih odraslih.

Študija večkratnega odmerjanja: podatki so omenjeni na eno samo študijo. Pri pediatričnih bolnikih se je največja plazemska koncentracija (C_{max}) po jemanju večkratnih odmerkov 500 mg dvakrat na dan, 7 dni, zmanjšala za približno 33 %, sistemska izpostavljenost (AUC_{0-t}) pa za približno 40 % v primerjavi z odraslimi bolniki s sladkorno boleznijo, ki so prejeli večkratne odmerke 500 mg dvakrat na dan, 14 dni. Ker odmerek titriramo individualno na podlagi urejenosti glikemije, ima ta izsledek omejen klinični pomen.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih 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:

povidon K30

natrijev karboksimetilškrob

magnezijev stearat

Filmska obloga:

Opadry II bela

titanov dioksid (E171)

laktoza monohidrat

hipromeloza (E464)

makrogol (E1521)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Filmsko obložene tablete so pakirane v pretisne omote iz PVC/aluminijeve folije; en pretisni omot vsebuje 10 tablet.

Kartonska škatla vsebuje 3 pretisne omote (30 filmsko obloženih tablet) in navodilo za uporabo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

ALKALOID-INT d.o.o.

Šlandrova ulica 4

1231 Ljubljana-Črnuče

Slovenija

tel.: +386 (0)1 300 42 90

faks: +386 (0)1 300 42 91

e-mail: info@alkaloid.si

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

H/21/02811/001-003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 5. 5. 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

15. 2. 2021