

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Metformin Vitabalans 500 mg filmsko obložene tablete
Metformin Vitabalans 1000 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

500 mg: ena filmsko obložena tableta vsebuje 500 mg metforminijevega klorida, kar ustreza 390 mg metformina.

1000 mg: 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

500 mg: bela konveksna tableta v obliki kapsule z razdelilno zarezo, dimenzije 7,5 x 18 mm

1000 mg: bela konveksna tableta v obliki kapsule z razdelilno zarezo, dimenzije 10 x 21 mm

Tableta se lahko deli na enake odmerke.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

- Pri odraslih se lahko zdravilo Metformin Vitabalans uporablja kot samostojno zdravljenje ali v kombinaciji z drugimi peroralnimi antidiabetiki ali inzulinom.
- Pri otrocih od starosti 10 let naprej in pri mladostnikih lahko zdravilo Metformin Vitabalans uporabljate kot samostojno zdravljenje ali v kombinaciji z inzulinom.

Pri odraslih bolnikih s prekomerno telesno maso in sladkorno boleznijo tipa 2, ki so bili zdravljeni z metforminom kot zdravilom prve izbire, potem ko se je dieta izkazala kot neuspešna, 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)

Samostojno zdravljenje 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. Na osnovi meritev glukoze v krvi je potrebno odmerek po 10 do 15 dneh prilagoditi. Postopno povečevanje odmerka lahko izboljša prenašanje zdravila kar zadeva prebavila. Pri bolnikih, ki jemljejo največji dnevni odmerek metforminijevega klorida (2 do 3 g na dan), lahko

dve tableti zdravila Metformin Vitabalans 500 mg zamenjamo za eno tableto zdravila Metformin Vitabalans 1000 mg.

Največji priporočeni dnevni odmerek metforminijevega klorida je 3 g v treh deljenih odmerkih. V primeru, da nameravate drugo peroralno antidiabetično zdravilo nadomestiti z metforminijevim kloridom, ukinite drugo zdravilo in uvedite metforminijev klorid v zgoraj navedenem odmerku.

Kombinacija z inzulinom

Da bi dosegli boljši nadzor ravni glukoze v krvi, se lahko pri zdravljenju sočasno uporabljata metforminijev klorid in inzulin. Običajni začetni odmerek metforminijevega klorida je 500 mg ali 850 mg 2-3 krat na dan, odmerek inzulina se prilagodi glede na meritve ravni glukoze v krvi.

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 do 89	3.000 mg	Ob slabšanju delovanja ledvic pride v poštev zmanjšanje odmerka.
45 do 59	2.000 mg	Pred načrtovanjem uvedbe metformina je treba oceniti dejavnike, ki lahko povečajo tveganje za laktacidozo (glejte poglavje 4.4).
30 do 44	1.000 mg	Začetni odmerek je največ polovica največjega odmerka.
< 30	-	Metformin je kontraindiciran.

Starejši bolniki

Zaradi možnosti zmanjšane delovanja ledvic pri starejših bolnikih je potrebno odmerjanje metforminijevega klorida prilagajati glede na njihovo delovanje. Potrebna je redna kontrola delovanja ledvic (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Samostojno zdravljenje in kombinacija z inzulinom

- Zdravilo Metformin Vitabalans lahko uporabljate pri otrocih od starosti 10 let naprej in pri mladostnikih.
- Običajni začetni odmerek je 500 mg ali 850 mg metforminijevega klorida enkrat na dan, ki ga bolnik vzame med obrokom ali po njem.

Po 10 do 15 dneh prilagodite odmerek na podlagi meritev glukoze v krvi. Postopno povečevanje odmerka lahko izboljša prenašanje zdravila kar zadeva prebavila. Največji priporočeni dnevni odmerek metforminijevega klorida je 2 g na dan v dveh ali treh deljenih odmerkih.

Način uporabe

Filmsko obložene tablete zdravila Metformin Vitabalans so namenjene samo peroralni uporabi.

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo Metformin Vitabalans je kontraindicirano pri bolnikih, ki imajo:

- preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli 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, na primer:
 - dehidracija,
 - huda okužba,
 - šok,
 - intravenska uporaba kontrastnih sredstev, ki vsebujejo jod (glejte poglavje 4.4);
- akutno ali kronično bolezen, ki lahko povzroči tkivno hipoksijo, na primer:
 - srčno popuščanje ali respiratorno odpoved,
 - nedaven miokardni infarkt,
 - šok;
- insuficienco jeter, akutno 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.

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.

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.

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).

Kirurški posegi

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 metforminijevim kloridom je potrebno pri bolniku potrditi diagnozo sladkorne bolezni tipa 2.

V kontroliranih kliničnih študijah, ki so trajale eno leto, niso odkrili nikakršnega vpliva metforminijevega klorida na rast in puberteto. Ker pa o tem dolgoročnih podatkov ni na voljo, je priporočljivo skrbno spremljanje vpliva metforminijevega klorida na ta dva parametra pri otrocih, ki se zdravijo z metforminom, še posebno pri otrocih v obdobju pred puberteto.

Otroci, stari od 10 do 12 let

V kontrolirane klinične študije na otrocih in mladostnikih je bilo vključenih le 15 otrok, starih od 10 do 12 let. Čeprav se učinkovitost in varnost metforminijevega klorida pri teh otrocih nista razlikovali od njegove učinkovitosti in varnosti pri starejših otrocih in mladostnikih, se priporoča posebno previdnost pri predpisovanju zdravila otrokom, starim od 10 do 12 let.

Drugi previdnostni ukrepi

Vsi bolniki morajo nadaljevati s prilagojeno prehrano, ki zagotavlja reden vnos ogljikovih hidratov tekom dneva. Bolniki s prekomerno telesno maso morajo še naprej uživati hrano z zmanjšano energijsko vrednostjo.

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

Sam metformin ne povzroča hipoglikemije, previdnost pa je potrebna pri zdravljenju 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 z intrinzično hiperglikemično aktivnostjo (npr. glukokortikoidi (sistemska ali lokalna uporaba) in simpatomimetiki)

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

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 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. 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 trajna) je povezana s povečanim tveganjem prirojenih nepravilnosti in perinatalne umrljivosti.

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

Ko ženska načrtuje nosečnost in med nosečnostjo, sladkorne bolezni ne smemo zdraviti z metforminijevim kloridom. Nadomestimo ga z insulinom, da raven glukoze v krvi vzdržujemo čim bližje normalni. Tako zmanjšamo tveganje za malformacije ploda.

Dojenje

Metformin se izloča v materino mleko. Pri dojenih novorojenčkih/dojenčkih niso opazili neželenih učinkov. Vendar pa so na voljo le omejeni podatki, zato dojenje med zdravljenjem z metforminijevim kloridom ni priporočljivo. Odločitev o prenehanju dojenja mora biti sprejeta na osnovi upoštevanja koristi dojenja in možnosti tveganja neželenih učinkov pri otroku.

Plodnost

Plodnosti podganjih samcev ali samic je bila nespremenjena pri dajanju metformina v odmerkih do 600 mg/kg/dan, kar je približno trikratni največji priporočeni dnevni odmerek za človeka, ki temelji na primerjavah telesne površine.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Samostojno zdravljenje z metforminijevim kloridom ne povzroča hipoglikemije in zato ne vpliva na sposobnost vožnje ali upravljanja strojev.

Kadar bolniki jemljejo metforminijev klorid skupaj z drugimi peroralnimi antidiabetiki (sulfonilsečnine, insulin ali meglitinidi), jih je potrebno opozoriti na tveganje za pojav hipoglikemije.

4.8 Neželeni učinki

Med zdravljenjem z metforminijevim kloridom se lahko pojavijo naslednji neželeni učinki, njihova pogostnost pa je opredeljena, kot sledi:

- 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).

Presnovne in prehranske motnje

Zelo redki: laktacidoza (glejte poglavje 4.4)

Zmanjšanje absorpcije vitamina B₁₂ z znižanjem njegove ravni v serumu med dolgotrajno uporabo metforminijevega klorida. Pozornost je potrebna pri bolnikih z megaloplastno anemijo.

Bolezni živčevja

Pogosti: motnje okušanja

Bolezni prebavil

Zelo pogosti: motnje prebavil, npr. slabost, bruhanje, driska, bolečine v trebuhu in izguba teka. Ti neželeni učinki se najpogosteje pojavijo na začetku zdravljenja in v večini primerov sami od sebe izvenijo. Za njihovo preprečevanje je priporočljivo, da bolnik jemlje metforminijev klorid v 2 ali 3 dnevni odmerkih, med jedjo ali po jedi. Tudi počasno povečevanje odmerka lahko izboljša prenašanje zdravila v prebavilih.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Zelo redki: posamezna poročila o nenormalnih vrednostih testov za oceno delovanja jeter ali hepatitisu. Stanje se normalizira, če prekinemo zdravljenje z metforminijevim kloridom.

Bolezni kože in podkožja

Zelo redki: kožne reakcije kot so eritem, srbenje in koprivnica.

Pediatrična populacija

V objavljenih podatkih in podatkih, pridobljenih po prihodu zdravila na trg, 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 naravi in resnosti podobni tistim, ki so jih opazili 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

Hipoglikemija se ni pojavila pri jemanju metforminijevega klorida v odmerkih do 85 g, je pa v takšnih primerih nastopila laktacidoza. Znatno prevelik odmerek metforminijevega klorida ali spremljajoči dejavniki tveganja lahko privedejo do laktacidoze. Laktacidoza je urgentno stanje in zahteva zdravljenje v bolnišnici. Laktat in metformin najučinkoviteje odstranimo s hemodializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antidiabetiki, brez insulinov, bigvanidi, ATC oznaka: A10BA02
Metforminijev klorid je bigvanid z antihyperglikemičnim delovanjem, ki znižuje tako bazalno kot postprandialno raven glukoze v plazmi. Ne spodbuja izločanja inzulina, zato ne povzroča hipoglikemije.

Metformin lahko deluje preko treh mehanizmov:

- (1) zmanjšanje nastajanja glukoze v jetih z zaviranjem glukoneogeneze in glikogenolize,
- (2) v mišicah s povečanjem občutljivosti za inzulin, izboljša periferni privzem in izkoristek glukoze,
- (3) upočasnitev absorpcije glukoze v črevesju.

Z delovanjem na glikogen-sintazo metformin spodbuja znotrajcelično tvorbo glikogena. Metformin povečuje kapaciteto prenosa vseh doslej znanih membranskih prenašalcev glukoze (GLUT).

Neodvisno od učinka na glikemijo, metformin pri ljudeh ugodno vpliva na presnovo lipidov, kar je bilo dokazano s kontroliranimi, srednje dolgimi in dolgotrajnimi kliničnimi študijami terapevtskih odmerkov: metformin znižuje ravni skupnega holesterola, LDL holesterola in trigliceridov.

Klinična učinkovitost

V prospektivni randomizirani študiji UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) so ugotovili, da ima intenzivno uravnavanje 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 metforminijevim kloridom, potem ko se je samo dieta izkazala kot neuspešna, je pokazala:

- značilno zmanjšanje absolutnega tveganja za katerikoli zaplet, povezan s sladkorno boleznijo v skupini, zdravljeni z metforminijevim kloridom (29,8 dogodka/ 1000 bolnikov-let) v primerjavi s skupino bolnikov, ki so bili zdravljeni samo z dieto (43,3 dogodka/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 dogodka/ 1000 bolnikov-let), $p=0,0034$;
- značilno zmanjšanje absolutnega tveganja za umrljivost, povezano s sladkorno boleznijo: metforminijev klorid 7,5 dogodka/1000 bolnikov-let, samo dieta 12,7 dogodka/ 1000 bolnikov-let, $p=0,017$;
- značilno zmanjšanje absolutnega tveganja za umrljivost ne glede na vzrok: metforminijev klorid 13,5 dogodka/1000 bolnikov-let v primerjavi s samo dieto 20,6 dogodka/1000 bolnikov-let ($p=0,011$), in v primerjavi z dvema združenima skupinama bolnikov, ki so se zdravili samo s sulfonilsečnino ali inzulinom 18,9 dogodka/1000 bolnikov-let ($p=0,021$);
- značilno zmanjšanje absolutnega tveganja za miokardni infarkt: metforminijev klorid 11 dogodkov/1000 bolnikov-let, samo dieta 18 dogodkov/1000 bolnikov-let ($p=0,01$).

Klinična učinkovitost metforminijevega klorida, uporabljenega kot zdravilo druge izbire v kombinaciji s sulfonilsečnino ni bila dokazana.

Pri sladkorni bolezni tipa 1 so metforminijev klorid in inzulin sočasno dajali izbranim bolnikom, vendar pa klinične koristi te kombinacije niso še bile uradno potrjene.

Pediatrična populacija

Kontrolirane klinične študije na 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 peroralno odmerku metforminijevega klorida je bila največja koncentracija dosežena v 2,5 urah (t_{max}). Absolutna biološka uporabnost 500 mg oz. 850 mg tablete metforminijevega klorida je pri zdravih preiskovancih približno 50-60 %. Po peroralnem odmerku je neabsorbiran delež v blatu znašal 20-30 %.

Po peroralni uporabi se absorpcija metformina povečuje do nasičenja in je nepopolna. Domnevajo, da farmakokinetika absorpcije metformina nelinearna.

Ob jemanju metformina v priporočenih odmerkih in shemah odmerjanja so plazemske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja dosežene v 24 do 48 urah in so večinoma manjše od 1 mikrograma/ml. V kontroliranih kliničnih preskušanjih najvišja koncentracija metformina v plazmi (C_{max}) ni presegla 4 mikrogramov/ml niti pri največjih odmerkih.

Hrana zmanjša obseg in nekoliko upočasni absorpcijo metformina. Po peroralni uporabi 850 mg odmerka, se je najvišja koncentracija v plazmi znižala za 40 %, za 25 % se je znižala AUC vrednost (površina pod krivuljo), za 35 minut pa se je podaljšal čas za doseg 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 od najvišje koncentracije v plazmi, obe pa sta doseženi približno sočasno. Eritrociti najverjetneje predstavljajo sekundarni prostor porazdelitve. Srednja vrednost volumna porazdelitve (V_d) se je gibala med 63-276 l.

Presnova

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

Izločanje

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

Če je delovanje ledvic nepravilno, se ledvični očistek zmanjša sorazmerno z zmanjšanjem očistka kreatinina, zato je razpolovni čas izločanja iz telesa podaljšan, kar povzroči zvišanje ravni metformina v plazmi.

Ledvična okvara

Razpoložljivi podatki pri osebah z zmerno zmanjšano ledvično funkcijo so redki 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 z enkratnimi odmerki: po posameznih 500 mg odmerkih metforminijevega klorida je bil farmakokinetični profil pri pediatričnih bolnikih podoben tistemu pri zdravih odraslih.

Študija z večkratnimi odmerki: podatki so omejeni na eno študijo. Pri pediatričnih bolnikih se je najvišja 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 500-miligranske odmerke 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, pridobljeni na osnovi običajnih študij varnosti, farmakologije, toksičnosti pri večkratnem odmerjanju, genotoksičnosti, karcinogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

mikrokristalna celuloza
hipromeloza
makrogol 4000
magnezijev stearat
polidekstroza
povidon 29-32
brezvodni koloidni silicijev dioksid
titanov oksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

30, 60, 100 ali 200 tablet v vsebniku (plastični vsebnik HDPE in plastična zaporka LDPE)

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Vitabalans Oy
Varastokatu 8
13500 Hämeenlinna
Finska
Tel: +358 3 615 600

Fax: +358 3 618 3130

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

H/12/01006/001-008

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 23.11.2012

Datum zadnjega podaljšanja: 20.10.2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

06.10.2022