# POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

## 1. IME ZDRAVILA

Siofor 500 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 500 mg metforminijevega klorida, kar je ekvivalentno 390 mg metformina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta
Bele, okrogle, bikonveksne filmsko obložene tablete.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2, še posebno pri bolnikih s prekomerno telesno maso, kadar zadovoljivega nadzora glukoze ni mogoče doseči samo z ustrezno dieto in telesno dejavnostjo.

- Pri odraslih bolnikih je mogoče zdravilo Siofor 500 mg filmsko obložene tablete (v nadaljevanju Siofor 500) uporabljati kot samostojno zdravilo ali v kombinaciji z drugimi peroralnimi antidiabetičnimi zdravili ali z insulinom.
- Pri otrocih od 10. leta starosti in pri mladostnikih je mogoče Siofor 500 uporabljati v monoterapiji ali v kombinaciji z insulinom.

Pri odraslih bolnikih s preveliko telesno maso, ki so imeli sladkorno bolezen tipa 2 in so jih zdravili z metforminijevim kloridom kot zdravilom prve izbire, po tem ko je bila dieta neuspešna, so opazili zmanjšanje pogostnosti zapletov, povezanih s sladkorno boleznijo (glejte poglavje 5.1).

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

<u>Odmerjanje</u>

Odrasli z normalim delovanjem ledvic (GFR ≥ 90 ml/min)
*Monoterapija in kombinacija z drugimi peroralnimi antidiabetičnimi zdravili*
- Običajni začetni odmerek je 500 mg 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 na osnovi meritev ravni glukoze v krvi. Postopno povečevanje odmerka lahko izboljša gastrointestinalno toleranco za zdravilo.

Največji priporočljivi odmerek metforminijevega klorida je 3 g dnevno v 3 deljenih odmerkih.
- Če načrtujete prehod z drugega peroralnega antidiabetičnega zdravila: ukinite uporabo drugega zdravila in uvedite metforminijev klorid v zgoraj navedenem odmerku.

*Kombinacija z insulinom*

Metforminijev klorid in insulin se lahko sočasno uporabljata v kombinaciji za doseganje boljšega nadzora ravni glukoze v krvi. Metforminijev klorid je dan v običajnem začetnem odmerku 2 ali 3 krat na dan, medtem ko se odmerek insulina prilagodi na osnovi meritev ravni glukoze v krvi.

Starejši
Zaradi možnosti, da je pri starejših bolnikih prisotno zmanjšano delovanje ledvic, je treba odmerjanje metforminijevega klorida prilagoditi z ozirom na delovanje ledvic. Potrebna je redna kontrola 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 (razdeljen na 2 do 3 dnevne odmerke) | Dodatni podatki, ki jih je treba upoštevati |
|---|---|---|
| 60 do 89 | 3000 mg | Ob slabšanju delovanja ledvic je potrebno razmisliti o zmanjšanju odmerka. |
| 45 do 59 | 2000 mg | Pred načrtovanjem uvedbe metformina je potrebno 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*
- Zdravilo Siofor 500 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 na osnovi meritev glukoze v krvi. Postopno povečevanje odmerka lahko izboljša gastrointestinalno toleranco za zdravilo. Največji priporočeni odmerek metforminijevega klorida je 2 g na dan v 2 ali 3 deljenih odmerkih.

## 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, ki imajo lahko za posledico spremenjeno delovanje ledvic, kot so: dehidracija, huda okužba, šok.
- Obolenja, ki lahko povzročijo tkivno hipoksijo (še posebaj akutna obolenja 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).
*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.

Bolniki z znanimi ali domnevnimi mitohondrijskimi boleznimi:
Pri bolnikih z znanimi mitohondrijskimi boleznimi, kot sta sindrom mitohondrijske encefalopatije z laktacidozo in možganski kapi podobnimi dogodki (MELAS – *Mitochondrial Encephalopathy with Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes*) in maternalno podedovana sladkorna bolezen in prizadetost sluha (MIDD – *Maternal inherited diabetes and deafness*), uporaba metformina ni priporočljiva zaradi tveganja za poslabšanje laktacidoze in nevroloških zapletov, ki lahko povzročijo poslabšanje bolezni.

Če se po zaužitju metformina pojavijo znaki in simptomi, ki so značilni za sindrom MELAS ali MIDD, je treba z metforminom takoj prekiniti in opraviti takojšnjo diagnostično oceno.

Delovanje ledvic
Ker se metformin izloča preko ledvic, je treba GFR določiti pred začetkom zdravljenja, po tem pa v rednih časovnih 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.

Zmanjšano delovanje ledvic je pri starejših bolnikih pogosto in brez simptomov. Posebna previdnost je potrebna v situacijah, ko se delovanje ledvic lahko zmanjša, na primer na začetku zdravljenja z antihipertenzivnimi zdravili, diuretiki ali na začetku zdravljenja z nesteroidnim protivnetnim zdravilom (NSAID).

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 laktacidozo. Metformin je potrebno pred ali v času preiskave prekiniti. Ponovno se ga sme uvesti najmanj 48 ur po

preiskavi, če je bilo delovanje ledvic ponovno ovrednoteno in ocenjeno kot stabilno (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

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

Ostali previdnostni ukrepi
- Vsi bolniki morajo nadaljevati s svojo dieto z enakomerno porazdelitvijo vnosa ogljikovih hidratov tekom dneva. Bolniki s prekomerno telesno maso morajo nadaljevati s svojo nizkokalorično dieto.
- Redno je treba opravljati običajne laboratorijske preiskave za spremljanje sladkorne bolezni.
- Metformin sam po sebi ne povzroči hipoglikemije, previdnost pa je priporočljiva, kadar se uporablja v kombinaciji z insulinom ali drugimi peroralnimi antidiabetičnimi zdravili (npr. sulfonilsečnine ali meglitinidi).
- Metformin lahko zniža koncentracijo vitamina B12 v serumu. Tveganje za nizko raven vitamina B12 se povečuje s povečevanjem odmerka metformina, trajanjem zdravljenja in/ali pri bolnikih z dejavniki tveganja, za katere je znano, da povzročajo pomanjkanje vitamina B12. V primeru suma na pomanjkanje vitamina B12 (kot je anemija ali nevropatija) je treba spremljati serumske koncentracije vitamina B12. Pri bolnikih z dejavniki tveganja za pomanjkanje vitamina B12 bo morda potrebno redno spremljanje vitamina B12. Zdravljenje z metforminom je treba nadaljevati tako dolgo, dokler ga bolnik prenaša in ni kontraindicirano; poskrbeti je potrebno za ustrezno korektivno zdravljenje pomanjkanja vitamina B12 v skladu z veljavnimi kliničnimi smernicami.

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

Izogibati se je treba uživanju alkohola ali zdravil, ki vsebujejo alkohol.
V primeru zastrupitve z alkoholom obstaja večje tveganje za laktacidozo, še posebno v primeru posta, podhranjenosti ali jetrne okvare.

- Jodirana kontrastna sredstva

Z jemanjem metformina morate prenehati pred ali ob preiskavi, ponovno pa se ga sme uvesti najmanj 48 ur po preiskavi, če je bilo delovanje ledvic ponovno ovrednoteno in ocenjeno kot stabilno, glejte poglavji 4.2 in 4.4.

Intravaskularna uporaba jodiranih kontrastnih sredstev lahko vodi v odpoved ledvic, kar ima za posledico kopičenje metformina in večje tveganje za nastanek laktacidoze.

Kombinacije, pri kateri je potrebna 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, antagonisti 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 (sistemska ali lokalna uporaba) in simpatomimetiki):
  Lahko da bo potrebno pogostejše spremljanje glukoze v krvi, še posebej na začetku zdravljenja. Če je potrebno, je treba odmerek metformina prilagoditi med zdravljenjem z drugim zdravilom, kot tudi po prenehanju njegovega dajanja.

- Organski kationski prenašalci (OCT)

Metformin je substrat za prenašalca OCT1 in OCT2.

Sočasna uporaba metformina z:

- zaviralci OCT1 (kot je verapamil) lahko zmanjšajo učinkovitost metformina.
- induktorji OCT1 (kot je rifampicin) lahko povečajo obseg gastrointestinalne absorpcije in učinkovitost metformina.
- zaviralci OCT2 (kot so 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 (kot sta 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.

Omejeni podatki o uporabi metformina pri nosečnicah ne kažejo na povečano tveganje za prirojene nepravilnosti. Študije na živalih ne kažejo škodljivih učinkov na nosečnost, razvoj zarodka ali ploda, porod ali postnatalen razvoj (glejte poglavje 5.3).

Ko ženska načrtuje nosečnost in med nosečnostjo, sladkorne bolezni ni priporočljivo zdraviti z z zdravilom Siofor. Nadomestimo ga z insulinom, da raven glukoze v krvi vzdržujemo čim bliže normalni. Tako zmanjšamo tveganje za malformacije fetusa.

Dojenje

Metformin se izloča v materino mleko. Opaženih ni bilo nobenih učinkov metformina na dojene novorojence/otroke zdravljenih žensk. Podatki o učinku metformina so nezadostni, zato se ga med dojenjem ne priporoča. Odločitev o prenehanju dojenja mora biti sprejeta na osnovi upoštevanja koristi dojenja, in možnosti tveganja neželenih učinkov pri otroku.

Plodnost

Odmerek metformina v višini 600 mg/kg/dan, ki je približno tri krat večji od največjega priporočenega dnevnega odmerka za človeka določenega na podlagi primerjave telesnih površin, ni vplival na plodnost samcev ali samic podgan.

## 4.7 Vpliv na sposobnost za vožnjo in upravljanja strojev

Monoterapija z metforminom ne povzroča hipoglikemije, zato zdravilo Siofor 500 ne vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost za vožnjo ali upravljanje strojev. Kljub temu pa je treba bolnike opozoriti na tveganje za pojav hipoglikemije kadar bolniki jemljejo metformin skupaj z drugimi antidiabetičnimi zdravili (npr. sulfonilsečnine, insulin ali meglitinidi).

## 4.8. Neželeni učinki

Med zdravljenjem z metforminom se lahko pojavijo naslednji neželeni učinki.
Opredelitev pogostnosti je:
zelo pogosti (≥ 1/10)
pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)
občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100)
redki (≥ 1/10.000 do < 1/1.000)
zelo redki (< 1/10.000)
neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).
Med začetkom zdravljenja so najpogostejši neželeni učinki slabost, bruhanje, driska, bolečine v trebuhu in izguba teka, ki v večini primerov spontano izzvenijo. Za njihovo preprečevanje je priporočljivo jemati metformin v 2 ali 3 dnevnih odmerkih in počasi povečevati odmerke.

Presnovne in prehranske motnje
*Pogosti:* zmanjšanje/pomanjkanje vitamina B12 (glejte poglavje 4.4).
*Zelo redki:* laktacidoza (glejte poglavje 4.4).

Bolezni živčevja
*Pogosti:* Motnje okušanja

Bolezni prebavil
*Zelo pogosti*: Bolezen prebavil kot je navzea, bruhanje, driska, bolečine v trebuhu in izguba apetita. Ti neželeni učinki se najpogosteje pojavljajo na začetku zdravljenja in v večini primerov sami od sebe izzvenijo. Da bi jih preprečili, je priporočljivo, da se metformin vzame v dveh ali treh dnevnih odmerkih med obrokom ali po njem. K lažjemu prenašanju zdravila v prebavnem traktu lahko pripomore tudi počasno povečevanje odmerka.

Bolezni kože in podkožja:
*Zelo redki*: Kožne reakcije, npr. eritem, srbenje, urtikarija.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov
*Zelo redki:* Posamezna poročila o nepravilnostih testov jetrne funkcije ali hepatitisu, ki izginejo po prenehanju uporabe metformina.

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 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 jemanju metforminijevega klorida v odmerkih do 85 g se hipoglikemija ni pojavila, čeprav se je v takšnih okoliščinah pojavila laktacidoza. Znatno prevelik odmerek metformina ali spremljajoči dejavniki tveganja lahko privedejo do laktacidoze. Laktacidoza je urgentno stanje in zahteva zdravljenje 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 lahko deluje na tri načine:
(1) S tem, da zavira glukoneogenezo in glikogenolizo, zmanjšuje nastajanje glukoze v jetrih;
(2) V mišicah s povečanjem občutljivosti za insulin izboljša periferni privzem glukoze in njeno uporabo;
(3) Upočasni absorbcijo glukoze iz črevesja.

Z delovanjem na glikogen sintezo metformin spodbuja sintezo glikogena v celicah. Metformin povečuje zmogljivost prenosa vseh trenutno znanih vrst prenašalcev glukoze v membranah (GLUT).

Farmakodinamični učinki
Metformin je bigvanid z antihiperglikemičnimi učinki, ki znižuje tako bazalno raven glukoze v plazmi, kot tudi raven glukoze v plazmi po obroku. Ker ne spodbuja izločanja insulina, ne povzroča hipoglikemije.
Neodvisno od svojega učinka na glikemijo, metformin pri ljudeh ugodno vpliva na presnovo maščob. To so ob terapevtskih odmerkih dokazali v kontroliranih, srednje dolgih in dolgotrajnih kliničnih študijah: metformin zmanjšuje ravni skupnega holesterola, LDL holesterola in trigliceridov.
V kliničnih študijah se je pokazalo, da je uporaba metformina povezana s stabilnostjo telesne mase ali z zmernim zmanjšanjem telesne mase.

Klinična učinkovitost in varnost
S prospektivno randomizirano klinično študijo UKPDS so ugotovili, da intenziven nadzor glukoze v krvi pri sladkorni bolezni tipa 2 pri odraslih prinaša dolgoročne koristi.

Analiza rezultatov pri bolnikih s prekomerno telesno maso, ki so bili zdravljeni z metforminijevim kloridom, po tem, ko se je samo dieta izkazala kot neuspešna, so pokazale:
- pomembno zmanjšanje absolutnega tveganja za vse zaplete povezane s sladkorno boleznijo v skupini, zdravljeni z metforminijevim kloridom (29,8 dogodkov/1.000 bolnikov - let) v primerjavi z bolniki, ki so bili zdravljeni samo z dieto (43,3 dogodkov/1.000 bolnikov - let), p=0,0023, in v primerjavi z združenima skupinama bolnikov, ki sta prejemali monoterapijo z insulinom ali sulfonilsečnino (40,1 dogodkov/1.000 bolnikov - let), p=0,0034.
- pomembno zmanjšanje absolutnega tveganja za smrtnost zaradi sladkorne bolezni: metforminijev klorid 7,5 dogodkov/1.000 bolnikov - let, samo dieta 12,7 dogodkov/1.000 bolnikov - let, p=0,017;
- pomembno zmanjšanje absolutnega tveganja za celotno umrljivost: metforminijev klorid 13,5 dogodkov/1.000 bolnikov - let, v primerjavi z bolniki, ki so bili zdravljeni samo z dieto, pri katerih so ugotovili 20,6 dogodkov/1.000 bolnikov - let (p=0,011), in v primerjavi z združenima skupinama bolnikov, ki sta prejemali monoterapijo z insulinom ali sulfonilsečnino, pri katerih so ugotovili 18,9 dogodkov/1.000 bolnikov - let (p=0,021 );
- pomembno zmanjšanje absolutnega tveganja za miokardni infarkt: metforminijev klorid 11 dogodkov/1.000 bolnikov - let, samo dieta 18 dogodkov/1.000 bolnikov - let (p=0,01).

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

Pri sladkorni bolezni tipa 1 so izbranim bolnikom dajali kombinacijo metforminijevega klorida in insulina, vendar pa klinična korist te kombinacije formalno ni bila dokazana.

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

Absorbcija
Po peroralno zaužitem odmerku tablete metforminijevega klorida je bila najvišja plazemska koncentracija ($C_{max}$) dosežena $t_{max}$ v 2,5 urah ($t_{max}$). Absolutna biološka uporabnost 500 mg oziroma 850 mg tablet metforminijevega klorida pri zdravih osebah znaša približno 50 do 60%. Po peroralnem odmerku je neabsorbiran delež, ki so ga ugotovili v blatu, znašal 20 do 30%.

Po peroralnem dajanju se absorbcija metforminijevega klorida povečuje do nasičenja in je nepopolna. Predpostavlja se, da je farmakokinetika absorbcije metformina nelinearna.
Pri priporočenih odmerkih in odmerjanju se koncentracije metforminijevega klorida v stanju dinamičnega ravnotežja v plazmi dosežejo v 24 do 48 urah in so ponavadi manjše od 1 mikrograma/ml. V kontroliranih kliničnih raziskavah največje koncentracije metformina v plazmi ($C_{max}$) niso presegle 5 mikrogramov/ml, tudi pri največjih odmerkih.

Hrana zmanjšuje obseg absorbcije metformina in jo tudi malo upočasni. Po peroralni uporabi 850 mg odmerka metforminijevega klorida so ugotovili, da se je največja koncentracija v plazmi zmanjšala za 40%, AUC (površina pod krivuljo) pa se je zmanjšala za 25%, medtem ko se je čas za doseganje najvišje koncentracije v plazmi podaljšal za 35 minut. Kliničen pomen teh spoznanj je neznan.

Porazdelitev
Vezava na plazemske beljakovine je zanemarljiva. Metforminijev klorid se porazdeli v eritrocite. Največja koncentracija v krvi je nižja od najvišje koncentracije v plazmi, nastopi pa približno ob istem času. Eritrociti najverjetneje predstavljajo sekundarni prostor porazdelitve. Srednja vrednost volumna porazdelitve ($V_d$) se je gibala med 63 in 276 l.

Biotransformacija
Metformin se nespremenjen izloča s sečem. Pri ljudeh niso ugotovili nobenih presnovkov.

Izločanje
Ledvični očistek metformina znaša > 400 ml/min, in nakazuje, da se metformin izloča z glomerularno filtracijo in tubularno sekrecijo. Po peroralnem odmerku navidezni končni razpolovni čas izločanja znaša približno 6,5 ur.
Če je delovanje ledvic zmanjšano, se ledvični očistek zmanjšuje sorazmerno z očistkom kreatinina, zato se razpolovni čas izločanja podaljša, kar povzroči zvišanje 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
Filmska obloga:
Hipromeloza
Makrogol 6000
Titanov dioksid (E 171)

### 6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

### 6.3 Rok uporabnosti

3 leta.
Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnost.

### 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

### 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

PVC/Al - pretisni omot (pretisni omot iz prosojnega, neupogljivega PVC filma zapečatenega z aluminijevo folijo).
Škatla s 30 filmsko obloženimi tabletami.
Škatla s 60 filmsko obloženimi tabletami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

## 7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

BERLIN-CHEMIE AG
Glienicker Weg 125
D-12489 Berlin
Nemčija

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

H/02/01427/001 (30 tablet)
H/02/01427/002 (60 tablet)

## 9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19.06.2002
Datum zadnjega podaljšanja: 13.12.2012

## 10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

26. 03. 2025