

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Siofor SR 1000 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 1000 mg metforminijevega klorida, kar ustreza 780 mg metformina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta s podaljšanim sproščanjem

Bela do skoraj bela tableta v obliki kapsule z vtisnjenim napisom 'SR 1000' na eni strani in brez oznake na drugi strani.

Dimenzija tablete: dolžina 22,00 mm, širina 10,50 mm, debelina 8,90 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 pri odraslih, zlasti pri bolnikih s prekomerno telesno maso, kadar samo z dieto in telesno dejavnostjo ni mogoče doseči ustrezne urejenosti glikemije. Zdravilo Siofor SR se lahko uporablja kot monoterapija ali v kombinaciji z drugimi peroralnimi antidiabetiki ali z insulinom.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli z normalnim delovanjem ledvic (hitrost glomerulne filtracije (GFR - glomerul filtrate rate) $GFR \geq 90$ ml/min)

Monoterapija pri sladkorni bolezni tipa 2 in kombinacija z drugimi peroralnimi antidiabetiki:

- Zdravljenje je potrebno začeti z eno Siofor SR 500 mg tableto enkrat na dan skupaj z večernim obrokom. Na osnovi meritev glukoze v krvi je priporočljivo odmerek po 10 do 15 dneh prilagoditi. Postopno povečevanje odmerka lahko izboljša gastrointestinalno toleranco za zdravilo.
- Zdravilo Siofor SR 1000 mg se jemlje enkrat na dan ob večerji. Največji priporočeni dnevni odmerek sta 2 tableti.
- Zdravilo Siofor SR 1000 mg je namenjeno vzdrževalni terapiji za bolnike, ki se že zdravijo z odmerkom 1000 mg ali 2000 mg metforminijevega klorida. Pri prehodu na obliko s podaljšanim sproščanjem mora biti dnevni odmerek Siofor SR ekvivalenten trenutnemu dnevni odmerku metforminijevega klorida.
- Pri bolnikih, ki se zdravijo z odmerki večjimi od 2000 mg metforminijevega klorida na dan, ni priporočen prehod na zdravilo Siofor SR.
- Če z največjim dnevnim odmerkom 2000 mg zdravila Siofor SR ne dosežemo urejenosti glukoze v krvi, je potrebno razmisliti o odmerjanju dvakrat na dan, kjer se oba odmerka dajeta skupaj s hrano, zjutraj oziroma zvečer. Če še vedno ni dosežene urejene glukoze v

krvi, se lahko bolnika zdravi s tabletami s takojšnjim sporščanjem z metforminijevim kloridom (filmsko obložene tablete) v odmerku 3000 mg na dan.

- Pri prehodu z drugega peroralnega antidiabetika je potrebno začeti z odmerkom zdravila Siofor SR 500 mg predno preidete na zdravilo Siofor SR 1000 mg kot je omenjeno zgoraj.

Kombinirano zdravljenje z insulinom

Da bi dosegli boljšo urejenost glukoze v krvi, je mogoče metforminijev klorid uporabljati v kombinaciji z insulinom.

Običajni začetni odmerek je ena tableta zdravila Siofor SR 500 mg na dan, medtem ko se odmerek insulina prilagodi na osnovi meritev ravni glukoze v krvi.

Po titraciji odmerka, lahko preidemo na zdravilo Siofor SR 1000 mg

Pri bolnikih, ki se že zdravijo z metforminom in insulinom v kombiniranem zdravljenju, mora biti odmerek zdravila Siofor SR 1000 mg ekvivalenten dnevnemu odmerku metforminijevih tablet, in ne sme preseči maksimalnega odmerka 2000 mg ob večerji, medtem ko se odmerek insulina prilagodi na osnovi meritev ravni glukoze v krvi.

Starejši

Zaradi možnosti zmanjšane delovanja ledvic pri starejših bolnikih moramo odmerjanje prilagoditi glede na delovanje ledvic. Potrebno je redno spremljanje delovanja ledvic (glejte poglavje 4.4).

Okvara ledvic

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

GFR (ml/min)	Skupni največji dnevni odmerek	Dodatni podatki, ki jih je treba upoštevati
60 - 89	2000 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). Začetni odmerek je največ polovica največjega odmerka.
30 - 44	1000 mg	
< 30	-	Metformin je kontraindiciran.

Pediatrična populacija

Zaradi odsotnosti razpoložljivih podatkov, se zdravilo Siofor SR ne sme dajati otrokom.

Način uporabe

Tablete je potrebno pogoltniti cele z nekaj vode. Tablet se ne sme žvečiti ali drobiti.

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 spremenijo delovanje ledvic kot so:
 - dehidracija,
 - huda okužba,
 - šok.
- Bolezni, ki lahko povzročijo hipoksijo tkiv (predvsem akutne bolezni ali poslabšanja kronične bolezni) kot so:
 - dekompenzirano srčno popuščanje,
 - respiratorna insuficienca,
 - 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 osebjem.

Zdravila, ki lahko akutno okvarijo delovanje ledvic (kot so antihipertenzivi, diuretiki in nesteroidno protivnetno zdravilo (NSAID - *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*)), 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 zmanjšana vrednost 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 pojava in simptomih laktacidoze.

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

GFR je potrebno pred začetkom zdravljenja, potem pa v rednih časovnih presledkih spremljati, 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.

Za bolnike 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 preiskavo ali v času preiskave ukiniti in se ga sme ponovno uvesti najmanj 48 ur po preiskavi in samo v primeru, če je bilo delovanje ledvic ponovno ovrednoteno in ocenjeno kot stabilno, glejte poglavji 4.2 in 4.5.

Kirurški poseg

Uporabo metformina morate v času kirurškega posega pod splošno, spinalno ali epiduralno anestezijo prekiniti. Zdravljenje se sme znova uvesti najmanj 48 ur po kirurškem posegu ali ponovni uvedbi peroralnega hranjenja in samo v primeru, če je bilo delovanje ledvic ponovno ovrednoteno in ocenjeno kot stabilno.

Drugi previdnostni ukrepi

Vsi bolniki morajo nadaljevati svojo dieto z enakomerno porazdelitvijo vnosa ogljikovih hidratov čez dan. Bolniki s prekomerno telesno maso morajo nadaljevati z nizkokalorično dieto.

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

Metformin lahko zniža koncentracijo vitamina B12 v serumu. Tveganje za nizko raven vitamina B12 narašča s povečanjem odmerka metformina, trajanjem zdravljenja, in/ali pri bolnikih z dejavniki tveganja, ki povzročajo pomanjkanje B12. V primeru suma na pomanjkanje B12 (kot je anemija ali neuropatija), je potrebno spremljati serumske koncentracije vitamina B12. Redno spremljanje vitamina B12 bo morda potrebno pri bolnikih, ki imajo dejavnike tveganja za pomanjkanje vitamina B12. Zdravljenje z metforminom je treba nadaljevati tako dolgo, dokler ga bolnik prenaša in dokler zdravljenje ni kontraindicirano ter je uvedeno ustrezno korektivno zdravljenje za pomanjkanje vitamina B12 v skladu z veljavnimi kliničnimi smernicami.

Metformin sam po sebi ne povzroča hipoglikemije, previdnost pa je potrebna pri zdravljenju v kombinaciji z insulinom ali peroralnimi antidiabetiki (kot sta sulfonilsečnina ali meglitinid).

Ovojnice tablet se lahko pojavijo v blatu. Bolnike je potrebno seznaniti, da je to normalno.

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

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 morate pred slikanjem ali v času slikanja ukiniti in ga lahko ponovno uvedete najmanj 48 ur po preiskavi in samo v primeru, če je bilo delovanje ledvic ponovno ovrednoteno in ocenjeno kot stabilno, glejte poglavji 4.2 in 4.4.

Kombinacije, pri katerih je potrebna posebna previdnost

Nekatera zdravila lahko škodljivo vplivajo na delovanje ledvic, kar lahko poveča tveganje za laktacidozo, npr. NSAID, vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze (COX) II, zaviralci ACE, antagonisti 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 in lokalna uporaba) in simpatomimetiki)

Potrebno je pogostejše spremljanje ravni glukoze v krvi, zlasti na začetku zdravljenja. Če je potrebno, je treba odmerjanje metformina prilagoditi med zdravljenjem z drugim zdravilom in po njegovi prekinitvi.

Organski kationski prenašalci (OCT – organic cation transporters)

Metformin je substrat obeh prenašalcev 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 so krizotinib, olaparib) lahko spremenijo učinkovitost in izločanje metformina skozi ledvice.

Zato je pri sočasnem jemanju teh zdravil skupaj z metforminom potrebna previdnost, predvsem pri bolnikih z okvaro ledvic, saj se lahko koncentracija metformina poviša. Zaviralci/induktorji OCT lahko spremenijo učinkovitost metformina, zato je potrebno razmisliti o prilagoditvi odmerka metformina po potrebi.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Nekontrolirana hiperglikemija v perikoncepcijski fazi in med nosečnostjo je povezana s povečanim tveganjem za prirojene nepravilnosti, izgubo nosečnosti, hipertenzijo povzročeno z nosečnostjo, preeklampsijo in perinatalno umrljivost. Pomembno je, da ves čas nosečnosti vzdržujete raven glukoze v krvi čim bližje normalni, da zmanjšate tveganje za neželene izide, povezane s hiperglikemijo, pri materi in njenem otroku.

Metformin prehaja skozi placento v ravneh, ki so lahko tako visoke kot koncentracije pri materi. Velika količina podatkov o nosečnicah (več kot 1000 izpostavljenih rezultatov) iz kohortne študije, ki temelji na registru, in objavljenih podatkih (metaanalize, klinične študije in registri) ne kažejo povečanega tveganja za prirojene nepravilnosti niti fetu/neonatalno toksičnost po izpostavljenosti metforminu v perikoncepcijski fazi in/ali med nosečnostjo.

Obstajajo omejeni in neprepričljivi dokazi o učinku metformina na dolgoročni izid telesne mase otrok, ki so bili izpostavljeni v maternici. Zdi se, da metformin ne vpliva na motorični in socialni razvoj otrok do 4. leta starosti, ki so bili izpostavljeni med nosečnostjo, čeprav so podatki o dolgoročnih izidih omejeni. Če je klinično potrebno, lahko med nosečnostjo in v perikoncepcijski fazi razmislimo o uporabi metformina kot dodatek ali alternativo insulinu.

Dojenje

Metformin se izloča v materino mleko. Opaženih ni bilo nobenih učinkov metformina pri dojenih novorojencih/dojenčkih. Podatkov o učinku metformina je malo, zato dojenje med

zdravljenjem z metforminom ni priporočljivo. Odločitev o prenehanju dojenja mora biti sprejeta ob upoštevanju koristi dojenja in možnosti tveganja neželenih učinkov pri otroku.

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Monoterapija z metforminom ne povzroča hipoglikemij, zato ne vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Vendar je bolnike treba opozoriti na tveganje za hipoglikemijo, če se metformin uporablja v kombinaciji z drugimi antidiabetiki (npr. sulfonilsečnina, insulin ali meglitinid).

4.8 Neželeni učinki

Poročila neželenih učinkov pri bolnikih zdravljenimi z metforminom s podaljšanim sproščanjem, pridobljeni iz obdobja po trženju in iz kontroliranih kliničnih študijah, so bili podobni, glede na naravo in resnost neželenih učinkov poročanim za metformin s takojšnjim sproščanjem.

Med začetkom zdravljenja so najpogostejši neželeni učinki navzea, bruhanje, driska, bolečine v trebuhu in izguba apetita, ki v večini primerov spontano izzvenijo.

Med zdravljenjem z zdravilom Siofor SR se lahko pojavijo naslednji neželeni učinki.

Opredelitev pogostnosti je:

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.

Neželeni učinki, ki so razvrščeni glede na pogostnost pojavljanja so prikazani po padajoči resnosti.

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:

- Prebavne motnje kot so navzea, bruhanje, driska, bolečine v trebuhu in izguba apetita. Ti neželeni učinki se najpogosteje pojavijo med uvedbo zdravljenja in večinoma spontano minejo. Tudi počasno povečevanje odmerka lahko izboljša gastrointestinalno prenašanje.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Zelo redki:

- Izolirana poročila o nepravilnih testih jetrne funkcije ali hepatitisa, ki se popravijo po prenehanju jemanja metformina.

Bolezni kože in podkožja

Zelo redki:

- Reakcije na koži kot so eritem, srbenje, urtikarija.

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

Z metforminom 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

Metformin je bigvanid z antihiperglikemičnim delovanjem, ki znižuje tako bazalno kot postprandialno raven glukoze v plazmi. Ne spodbuja izločanja inzulina, zato ne povzroča hipoglikemije.

Mehanizem delovanja

Metformin deluje po 3 mehanizmi:

- Z zaviranjem glukoneogeneze in glikogenolize zmanjšuje nastajanje glukoze v jetrih.
- V mišicah povečuje občutljivost za insulin in tako izboljša periferni privzem in uporabo glukoze.
- Upočasni absorpcijo glukoze iz črevesja.

Metformin z delovanjem na glikogen sintazo spodbuja znotrajcelično sintezo glikogena. Metformin povečuje transportno kapaciteto vseh doslej znanih vrst membranskih transporterjev glukoze (GLUT – *glucose transporter*).

Farmakodinamični učinek

V kliničnih študijah se je kot glavni ne-glikemični učinek metformina pokazal bodisi učinek na vzdrževanje stabilne telesne mase ali zmerno zmanjšanje telesne mase.

Neodvisno od učinka na glikemijo, metformin pri ljudeh ugodno vpliva na presnovo lipidov. To je bilo dokazano v kontroliranih srednjeročnih in dolgoročnih kliničnih študijah terapevtskih odmerkov: metformina v tableti s takojšnjim sproščanjem zmanjšuje ravni celokupnega holesterola, LDL holesterola in trigliceridov. Podobnega učinka niso dokazali s tabletami s podaljšanim sproščanjem, najverjetneje zaradi jemanja odmerka zvečer, zaradi česar lahko pride do povišanja ravni trigliceridov.

Klinična učinkovitost

V prospektivni randomizirani študiji (UKPDS – *UK Prospective Diabetes Study*) so ugotovili, da ima intenzivno obvladovanje glukoze v krvi pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, ki se zdravijo s tabletami s takojšnjim sproščanjem, zdravilom prve izbire po neuspešni sami dieti, dolgoročne koristi. Analiza rezultatov pri bolnikih s prekomerno telesno maso, ki so bili zdravljeni z metforminom, potem ko se je samo dieta izkazala kot neuspešna, je pokazala:

- značilno zmanjšanje absolutnega tveganja za vse zaplete povezane s sladkorno boleznijo v skupini zdravljeni z metforminom (29,8 dogodkov/1.000 bolnikov-let) v primerjavi s skupino, ki je bila samo na dieti (43,3 dogodkov/1.000 bolnikov-let), $p = 0,0023$, v primerjavi z dvema združenima skupinama bolnikov, ki sta prejemale sulfonilsečnino ali monoterapijo z insulinom (40,1 dogodkov/1.000 bolnikov-let), $p = 0,0034$.
- značilno zmanjšanje absolutnega tveganja za umrljivost, povezano s sladkorno boleznijo: metformin 7,5 dogodkov/1.000 bolnikov-let, samo dieta 12,7 dogodkov/1.000 bolnikov-let, $p = 0,017$.
- značilno zmanjšanje absolutnega tveganja za celotno umrljivost: metformin 13,5 dogodkov/1.000 bolnikov-let v primerjavi s skupino, ki je bila samo na dieti 20,6 dogodkov/1.000 bolnikov-let ($p = 0,011$) in v primerjavi z dvema združenima skupinama bolnikov, ki sta prejemale sulfonilsečnino ali monoterapijo z insulinom 18,9 dogodkov/1.000 bolnikov-let, ($p = 0,021$).
- značilno zmanjšanje absolutnega tveganja za miokardni infarkt: metformin 11 dogodkov/1.000 bolnikov-let, samo dieta 18 dogodkov/1.000 bolnikov-let ($p = 0,01$).

Za metformin, uporabljen kot zdraviljenje druge izbire, v kombinaciji s sulfonilsečnino niso ugotovili koristi glede kliničnega izida.

Pri sladkorni bolezni tipa 1 so sočasno dajali kombinacijo metformina in insulina samo izbranim bolnikom, vendar klinične koristi te kombinacije niso formalno dokazali.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralnem enkratnem odmerku ene tablete 1000 mg metformina v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem na poln želodec, je bila povprečna najvišja plazemska koncentracija 1214 ng/ml dosežena v srednjem času 5 ur, v obdobju od 4 do 10 ur.

Metformin 1000 mg (s podaljšanim sproščanjem) je bil bioekvivalenten z metforminom 500 mg (s podaljšanim sproščanjem) v 1000 mg odmerku glede na $C_{\max}$ in AUC pri zdravih prostovoljcih s hrano in na tešče.

V stanju dinamičnega ravnovesja se $C_{\max}$ in AUC, podobno kot pri tabletah s takojšnjim sproščanjem, ne povečujeta proporcionalno s povečevanjem odmerka. Krivulja koncentracije metformina v plazmi v odvisnosti od časa (AUC) je po enkratnem odmerku 2000 mg metformina v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem podobna krivulji, ki so jo izmerili po jemanju odmerka 1000 mg metformina v obliki tablet s takojšnjim sproščanjem dvakrat na dan.

Variabilnost največje plazemske koncentracije ($C_{\max}$) in AUC metformina v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem med preiskovanci je primerljiva s tisto za metformin v obliki tablet s takojšnjim sproščanjem.

Če je 1000 mg tableta s podaljšanim sproščanjem zaužita po hrani, se AUC poveča za 77% ($C_{\max}$ se poveča za 26%, $t_{\max}$ pa se rahlo podaljša za 1 uro).

Srednja vrednost absorpcije metformina iz tablet s podaljšanim sproščanjem se skoraj ni spremenila po zaužitju obroka.

Po uporabi odmerka do 2000 mg metformina v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem ni bilo opaženega kopičenja po večkratnem odmerjanju.

Porazdelitev

Vezava na beljakovine v plazmi je zanemarljiva. Metformin se porazdeli v eritrocite. Najvišja koncentracija v krvi je manjša od najvišje koncentracije v plazmi in se pojavi ob približno istem času. Eritrociti najverjetneje predstavljajo sekundarni prostor porazdelitve. Povprečni volumen porazdelitve (V_d) je bil med 63 in 276 l.

Biotransformacija

Metformin se nespremenjen izloči z urinom. Pri človeku niso identificirali nobenih presnovkov.

Izločanje

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

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

Značilnosti specifičnih skupin bolnikov

Okvara ledvic

Razpoložljivi podatki za preiskovance z zmerno zmanjšano ledvično funkcijo so redki in zato ni možno narediti zanesljive ocene o sistemski izpostavljenosti metformina v tej podskupini v primerjavi s preiskovanci z normalno ledvično funkcijo. Zato je potrebno odmerke prilagoditi glede na klinično učinkovitost in prenosljivost (glejte poglavje 4.2).

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

magnezijev stearat
brezvodni koloidni silicijev dioksid
natrijev karmelozat
hipromeloza

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

15, 30, 60, 90 ali 120 tablet s podaljšanim sproščanjem v pretisnih omotih iz aluminijeve folije in PVC.

Na trgu morda 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 Z ZDRAVILOM

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Nemčija

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

H/19/02589/011-015

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 24. 4. 2019

Datum podaljšanja dovoljenja: 26. 4. 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

26. 03. 2025