

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Metforminijev klorid Lek 500 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Okrogla, bela, bikonveksna, filmsko obložena tableta z oznako »M 500« na eni strani in brez oznak na drugi strani.

Velikost: 11 mm x 6 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2, zlasti pri bolnikih s prekomerno telesno maso, kadar z dieto in telesno aktivnostjo ni možno doseči primerne glikemičnega nadzora.

- Pri odraslih se zdravilo Metforminijev klorid Lek 500 mg lahko uporablja v monoterapiji ali v kombinaciji z drugimi peroralnimi antidiabetiki ali z inzulinom.
- Pri otrocih, starejših od 10 let, in mladostnikih se zdravilo Metforminijev klorid Lek 500 mg lahko uporablja v monoterapiji ali v kombinaciji z inzulinom.

Pri odraslih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in čezmerno telesno maso, ki so po neuspešnem zdravljenju z dieto prejeli metformin kot zdravilo prvega izbora, so poročali o zmanjšanju zapletov sladkorne bolezni (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli z normalnim delovanjem ledvic (GFR $\geq$ 90 ml/min)

Monoterapija in kombinirano zdravljenje z drugimi peroralnimi antidiabetiki

- Običajen začetni odmerek je 500 mg ali 850 mg metforminijevega klorida dvakrat ali trikrat na dan, med obrokom ali po njem. Po 10 do 15 dneh zdravljenja odmerek prilagodimo glede na izmerjene vrednosti glukoze v krvi. Postopno povečevanje odmerka lahko izboljša gastrointestinalno toleranco za zdravilo. Najvišji priporočeni odmerek metforminijevega klorida je 3 g na dan, razdeljen na tri odmerke.

- Načrtovanje prehoda z drugega peroralnega antidiabetika: prekinemo terapijo z drugim antidiabetičnim zdravilom in začnemo zdravljenje z metforminom po zgoraj navedenem režimu odmerjanja.

Kombinacija z inzulinom

S kombiniranim zdravljenjem z metforminom in inzulinom dosežemo boljši nadzor glukoze v krvi. Običajen začetni odmerek metforminijevega klorida je 500 mg ali 850 mg dvakrat ali trikrat na dan, odmerek insulina pa prilagajamo glede na izmerjene vrednosti glukoze v krvi.

Starejši

Zaradi starostnega nagnjenja k zmanjšanju ledvičnega delovanja je potrebno pri starejših bolnikih odmerke metformina prilagoditi glede na delovanje ledvic in redno spremljati delovanje ledvic (glejte poglavje 4.4).

Okvara ledvic

Oceno glomerulne filtracije (GFR; *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 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). Začetni odmerek je največ polovica največjega odmerka.
30 do 44	1.000 mg	
< 30	-	Metformin je kontraindiciran.

Pediatrična populacija

Monoterapija in kombinacija z inzulinom

Metformin lahko uporabljamo pri otrocih, starejših od 10 let, in mladostnikih.

- Običajen začetni odmerek je 500 mg ali 850 mg metforminijevega klorida enkrat na dan, zaužitega med obrokom ali po njem.
- Po 10 do 15 dneh odmerek prilagodimo glede na izmerjene vrednosti glukoze v krvi. Postopno povečevanje odmerka lahko izboljša gastrointestinalno toleranco za zdravilo. Najvišji priporočeni odmerek metforminijevega klorida je 2 g na dan, ki ga razdelimo na dva ali tri ločene odmerke.

Z zdravilom Metforminjev klorid Lek 500 mg filmsko obložene tablete ni mogoče zagotavljati odmerka 850 mg. Na voljo so druge jakosti zdravil z metforminom, s katerimi se lahko zagotavlja takšen odmerek učinkovine.

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) (glejte poglavje 4.4).

- Akutna stanja, ki lahko vplivajo na delovanje ledvic, na primer:
 - dehidracija,
 - huda okužba,
 - šok.
- Stanja, ki lahko povzročijo tkivno hipoksijo (še posebej akutna stanja ali poslabšanje kroničnih stanj), na primer:
 - dekompezirano 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 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 zdravljenje z metforminom takoj prekiniti in opraviti takojšnjo diagnostično oceno.

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 delovanja srca in ledvic.

Pri bolnikih z akutnim in nestabilnim srčnim popuščanjem je zdravljenje z metforminom kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

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.

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.

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 metforminom je potrebno potrditi diagnozo sladkorne bolezni tipa 2.

Nadzorovane klinične raziskave, ki so trajale eno leto, niso dokazale, da bi metformin vplival na rast in puberteto, vendar pa dolgoročni podatki o tovrstnem vplivu metformina niso na voljo. Zato je potrebno pri otrocih, ki jih zdravimo z metforminom, še posebej skrbno spremljati učinek metformina na te parametre, še zlasti pri otrocih v obdobju pred puberteto.

Otroci med 10. in 12. letom starosti

V nadzorovane klinične raziskave 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 potrebno otrokom med 10. in 12. letom starosti metformin predpisovati zelo previdno.

Drugi previdnostni ukrepi

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

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

Metformin lahko zniža koncentracijo vitamina B12 v serumu. Tveganje za nizko koncentracijo 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.

Sam po sebi metformin ne povzroča hipoglikemije, previdnost pa je potrebna, kadar se uporablja skupaj 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, antagonist 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 (glukokortikoidi (sistemski in lokalni) in simpatomimetiki)

Morda bodo potrebne pogostejše meritve koncentracije glukoze v krvi, zlasti na začetku zdravljenja. Če je potrebno, prilagodimo odmerek metformina v času sočasne uporabe omenjenih zdravil in po njegovi ukinitvi.

Organski kationski prenašalci (OCT)

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 prenašalcev (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 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 za pojav kongenitalnih nepravilnosti, izgubo nosečnosti, hipertenzijo, povzročeno z nosečnostjo, preeklampsijo in perinatalno umrljivostjo. Pomembno je, da ves čas nosečnosti vzdržujete koncentracijo glukoze v krvi čim bližje normalni, da zmanjšate tveganje za neželene izide, povezane s hiperglikemijo, pri materi in njenem otroku.

Metformin prehaja skozi placento z ravnmi, ki so lahko tako visoke kot koncentracije pri materi.

Velika količina podatkov nosečnic (več kot 1000 izpostavljenih izidov) iz kohortne študije, ki temelji na registru, in objavljenih podatkih (metaanalize, klinične študije in registri) ne kažejo povečanega tveganja za prirojene nepravilnosti niti feto/neonatalno toksičnost po izpostavljenosti metforminu v perikonceptijski fazi in/ali med nosečnostjo.

Obstajajo omejeni in neprepričljivi dokazi o učinku metformina na dolgoročni izid telesne mase otrok, ki so bili izpostavljeni *in utero*. 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.

Študije na živalih ne kažejo škodljivih učinkov na nosečnost, razvoj zarodka ali ploda, porod ali poporodni razvoj (glejte poglavje 5.3).

Če je klinično potrebno, lahko med nosečnostjo in v perikonceptijski fazi razmislimo o uporabi metformina kot dodatek ali alternativo inzulinu.

Dojenje

Metformin se izloča v materino mleko. Pri dojenih novorojenčkih/dojenčkih niso opazili neželenih učinkov. Ker pa so na voljo le omejeni podatki, dojenje med zdravljenjem z metforminom ni priporočeno. Odločiti se je treba, ali naj mati preneha z dojenjem, pri čemer je treba upoštevati korist dojenja in možno tveganje za otroka zaradi neželenih učinkov.

Plodnost

Plodnost samcev in samic podgan je bila nespremenjena pri aplikaciji metformina v velikih 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

Monoterapija z metforminom ne povzroča hipoglikemije in zato ne vpliva na sposobnost vožnje ali upravljanja strojev. Kadar bolnik uporablja metformin v kombinaciji z drugimi antidiabetiki (npr. sulfonilsečninami, inzulinom ali meglitinidi), ga moramo opozoriti na tveganje za pojav hipoglikemije.

4.8 Neželeni učinki

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 dnevni odmerkih in počasi povečevati odmerke.

Med zdravljenjem z metforminom se lahko pojavijo naslednji neželeni učinki. Pogostnosti so definirane 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 pogostnost: pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti.

Presnovne in prehranske motnje

Pogosti

- Pomanjkanje/znižanje koncentracij vitamina B12 (glejte poglavje 4.4).

Zelo redki:

- Laktacidoza (glejte poglavje 4.4).

Bolezni živčevja

Pogosti:

- Motnje okušanja.

Bolezni prebavil

Zelo pogosti:

- Gastrointestinalne motnje kot navzea, bruhanje, driska, bolečina v trebuhu in izguba teka. Ti neželeni učinki se najpogosteje pojavijo na začetku zdravljenja in v večini primerov izginejo sami od sebe. Za preprečevanje teh učinkov je priporočeno jemanje metformina v 2 ali 3 dnevni odmerki med obrokom ali po njem. Tudi počasno zviševanje odmerka lahko izboljša gastrointestinalno toleranco zdravila.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Zelo redki:

- Poročali so o posameznih primerih nenormalnih vrednosti jetrnih testov ali hepatitisa, ki pa so po ukinitvi metformina izzveneli.

Bolezni kože in podkožnega tkiva:

Zelo redki:

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

Pediatrična populacija

Po objavljenih podatkih, opravljenih po začetku trženja zdravila, ter v nadzorovanih kliničnih raziskavah na omejeni populaciji otrok starostne skupine 10-16 let, ki so jih zdravili eno leto, sta bili narava in resnost neželenih učinkov podobni kot pri neželenih učinkih, 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

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 vodijo v laktacidozo, ki je urgentno stanje in zahteva bolnišnično zdravljenje. Najučinkovitejši način odstranjevanja laktata in metformina je hemodializa.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antidiabetiki, brez insulinov, bigvanidi, oznaka ATC: A10BA02

Mehanizem delovanja

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

Metformin zmanjša bazalno hiperinzulinemijo in v kombinaciji z inzulinom zmanjša potrebo po inzulinu.

Metformin povzroča antihiperglikemični učinek preko več mehanizmov.

Metformin ima 3 mehanizme delovanja:

1. zmanjšuje tvorbo glukoze v jetrih, tako da zavira glukoneogenezo in glikogenolizo;
2. v mišicah poveča občutljivost za inzulin, s čimer izboljša periferni privzem in izkoristek glukoze;
3. spremeni presnovo glukoze v črevesju: poveča se vnos iz krvnega obtoka, zmanjša se absorpcija iz hrane. Dodatni mehanizmi, ki se pripisujejo črevesju, vključujejo povečanje sproščanja glukagonu podobnega peptida 1 (GLP-1) in zmanjšanje resorpcije žolčnih kislin. Metformin spremeni črevesni mikrobiom.

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

Metformin je aktivator adenozin monofosfat-protein-kinaze (AMPK) in povečuje transportno zmožnost vseh do sedaj znanih vrst membranskih prenašalcev glukoze (GLUT).

Farmakodinamični učinki

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

Metformin ima pri ljudeh, neodvisno od delovanja na koncentracijo glukoze v krvi, ugoden vpliv na presnovo lipidov, kar se je pokazalo pri uporabi terapevtskih odmerkov v srednje dolgih in dolgotrajnih kontroliranih kliničnih študijah: metformin znižuje ravni skupnega holesterola, LDL holesterola in trigliceridov.

Klinična učinkovitost

V prospektivni randomizirani študiji (UKPDS) so ugotovili dolgoročne koristi intenzivnega uravnavanja ravni glukoze pri odraslih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2.

Za bolnike s čezmerno telesno maso, ki so bili zdravljeni z metforminom po neuspešnem zdravljenju samo z dieto, je analiza rezultatov pokazala:

- pomembno zmanjšanje absolutnega tveganja za katerikoli diabetični zaplet v skupini z metforminom (29,8 dogodkov/1.000 bolnikov-let) v primerjavi s skupino bolnikov, zdravljenih samo z dieto (43,3 dogodkov/1.000 bolnikov-let), $p=0,0023$, in v primerjavi z združeno skupino bolnikov, zdravljenih samo s sulfonilsečninami, in bolnikov, zdravljenih samo z inzulinom (40,1 dogodek/1.000 bolnikov-let), $p=0,0034$;
- pomembno zmanjšanje absolutnega tveganja za umrljivost, povezano z diabetesom: metformin 7,5 dogodkov /1.000 bolnikov-let, samo dieta: 12,7 dogodkov/1.000 bolnikov-let, $p=0,017$;
- pomembno zmanjšanje absolutnega tveganja za splošno umrljivost: skupina z metforminom 13,5 dogodkov/1.000 bolnikov-let v primerjavi s skupino bolnikov, zdravljenih samo z dieto - 20,6 dogodkov /1.000 bolnikov-let ($p=0,011$) ter v primerjavi z združeno skupino bolnikov, zdravljenih samo s sulfonilsečninami, in bolnikov, zdravljenih samo z inzulinom - 18,9 dogodkov/1.000 bolnikov-let ($p=0,021$);

- pomembno zmanjšanje absolutnega tveganja za miokardni infarkt: metformin 11 dogodkov/1.000 bolnikov-let, v primerjavi s skupino bolnikov, zdravljenih samo z dieto - 18 dogodkov/1.000 bolnikov-let ($p=0,01$).

Korist uporabe metformina kot terapije drugega izbora v kombinaciji s sulfonilsečnino, v smislu kliničnega izida ni bila dokazana.

Kombinacijo metformina in insulina so pri izbranih bolnikih uporabili tudi za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 1, vendar klinična korist te kombinacije ni bila uradno ugotovljena.

Pediatrična populacija

Nadzorovane klinične študije pri omejeni populaciji otrok, starih od 10-16 let, ki so jih zdravili eno leto, so pokazale podoben vpliv na glikemično kontrolo, kot so ga opazili pri odraslih.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija:

Po peroralni aplikaciji doseže metformin najvišjo koncentracijo v plazmi (C_{max}) po približno 2,5 ure (t_{max}). Pri zdravih odraslih je absolutna biološka uporabnost 500 mg ali 850 mg tablete metformina približno 50-60 %. Po peroralnem odmerku je neabsorbirani delež v blatu znašal 20-30 %.

Po peroralni aplikaciji absorpcija metformina poteka do zasičenja in je nepopolna.

Domnevajo, da je farmakokinetika absorpcije metformina nelinearna.

Pri priporočenih odmerkih in shemah odmerjanja se plazemske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja dosežejo v 24-48 urah, večinoma pa so nižje od 1 mikrograma/ml. V kontroliranih kliničnih preskušanjih najvišje koncentracije metformina v plazmi (C_{max}) niso presegale 5 mikrogramov/ml niti pri najvišjih odmerkih.

Hrana nekoliko upočasni absorpcijo metformina in zmanjša njen obseg. Po peroralni aplikaciji 850 mg tablete je bila najvišja koncentracija v plazmi 40 % nižja, AUC (površina pod krivuljo) manjša za 25 %, čas do najvišje koncentracije v plazmi pa daljši za 35 minut. Klinični pomen teh ugotovitev ni znan.

Porazdelitev:

Obseg vezave na plazemske proteine je zanemarljiv. Metformin se porazdeli v eritrocite.

Najvišje krvne vrednosti so nižje od najvišjih plazemskih vrednosti in se pojavijo približno istočasno.

Rdeče krvne celice najverjetneje predstavljajo sekundarni porazdelitveni razdelek.

Povprečni volumen porazdelitve (V_d) je znašal od 63-276 litrov.

Presnova:

Metformin se izloča z urinom v nespremenjeni obliki. Presnovkov pri ljudeh niso ugotovili.

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 ur.

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

Značilnosti pri posebnih skupinah bolnikov

Ledvična okvara

Razpoložljivi podatki pri osebah z zmerno okvaro delovanja ledvic so redki in zato ni možno narediti zanesljive ocene o sistemski izpostavljenosti metforminu v tej podskupini, 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 enkratnega odmerjanja: po enkratnih 500-miligramskih odmerkih metforminijevega klorida so pri pediatrični populaciji ugotovili podobno farmakokinetiko kot pri zdravih odraslih.

Študija večkratnega odmerjanja: podatki so omejeni na eno študijo. Po večkratnem dajanju 500 mg odmerkov dvakrat na dan v obdobju 7 dni sta bili pri pediatrični populaciji največja plazemska koncentracija (C_{max}) za približno 33 % in sistemska izpostavljenost (AUC_{0-t}) za približno 40 % manjši, v primerjavi z odraslimi sladkornimi bolniki, ki so prejeli večkratne 500 mg odmerke dvakrat na dan 14 dni. Ker se odmerek titrira individualno glede na glikemično kontrolo, to nima posebnega kliničnega pomena.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

povidon K 90
magnezijev stearat

Obloga:

hipromeloza
makrogol 4000
titanov dioksid

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Vsebnik s sušilnim sredstvom pustite v plastenki.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Vsebnik za tablete iz HDPE z LDPE zaporko ali s PP zaporko in vsebnikom s sušilnim sredstvom s po 30, 60, 100, 250, 330, 400, 500 filmsko obloženimi tabletami.

PVC/alu pretisni omot s po 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 120, 180, 250, 270 filmsko obloženimi tabletami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova ulica 57, 1526 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/10/01008/001-018, 039-046

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 18.05.2010

Datum zadnjega podaljšanja: 25.11.2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

26. 3. 2025