

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Siofor 1000 mg filmom obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 1000 mg metforminklorida, što odgovara 780 mg metformina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Bijela, bikonveksna, duguljasta filmom obložena tableta s razdjelnom crtom na jednoj strani i urezom na drugoj strani.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Liječenje dijabetesa melitusa tipa 2, posebice u bolesnika s prekomjernom tjelesnom težinom, kad se pravilnom prehranom i tjelovježbom ne može postići odgovarajuća kontrola glikemije.

- Odrasle osobe mogu Siofor uzimati kao monoterapiju ili u kombinaciji s drugim oralnim antidijabeticima ili inzulinom.
- Djeca od navršene 10. godine starosti i adolescenti mogu uzimati Siofor kao monoterapiju ili u kombinaciji s inzulinom.

Smanjenje dijabetičkih komplikacija opisano je kod odraslih bolesnika prekomjerne tjelesne težine s dijabetesom tipa 2 liječenih metforminkloridom kao lijekom prvog izbora nakon neuspjeha s dijetom (vidjeti dio 5.1.).

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

*Odrasli s normalnom funkcijom bubrega ( $GFR \geq 90$  ml/min)*

Monoterapija i kombinacija s drugim oralnim antidijabeticima

Uobičajena početna doza je 500 ili 850 mg metforminklorida 2 ili 3 puta dnevno, uzeta tijekom ili nakon obroka.

Nakon 10 do 15 dana, dozu treba prilagoditi na temelju izmjerene vrijednosti glukoze u krvi. Postupno povećanje doze može poboljšati gastrointestinalnu podnošljivost. Kod bolesnika koji uzimaju visoke doze metforminklorida (2 do 3 grama dnevno), moguće je dvije filmom obložene tablete Siofora 500 mg zamijeniti s jednom filmom obloženom tabletom Siofora 1000 mg.

Najviša preporučena dnevna doza metforminklorida je 3 g dnevno, podijeljena u 3 odvojene doze.

Ako se planira prijelaz s drugog oralnog antidijabetika treba prekinuti primjenu tog drugog lijeka i uvesti metforminklorid u gore navedenom doziranju.

### **Kombinacija s inzulinom**

Metforminklorid i inzulin mogu se primjenjivati u kombinaciji kako bi se postigla bolja kontrola glukoze u krvi. Metforminklorid se daje u uobičajenoj početnoj dozi od 500 ili 850 mg 2 ili 3 puta dnevno, dok se doza inzulina prilagođava prema izmjerenim vrijednostima glukoze u krvi.

#### *Starije osobe*

Zbog moguće smanjene bubrežne funkcije u starijih osoba, doza metforminklorida mora se odrediti prema bubrežnoj funkciji. Neophodna je redovita procjena bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.4.).

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

GFR treba procijeniti prije početka liječenja lijekovima koji sadrže metformin te najmanje jedanput godišnje nakon toga. U bolesnika s povećanim rizikom od daljnje progresije oštećenje funkcije bubrega i u starijih osoba, funkciju bubrega treba procjenjivati češće, npr. svakih 3-6 mjeseci.

GFR ml/min	Ukupna maksimalna dnevna doza (podijeljena u 2-3 odvojene dnevne doze)	Dodatno razmotriti
60-89	3000 mg	Može se razmotriti sniženje doze u odnosu na slabljenje funkcije bubrega.
45-59	2000 mg	Prije nego što se počne razmatrati uvođenje metformina, potrebno je provjeriti čimbenike koji mogu povećati rizik od laktacidoze (vidjeti dio 4.4.). Početna doza iznosi najviše polovicu maksimalne doze.
30-44	1000 mg	
<30	-	Metformin je kontraindiciran.

#### *Pedijatrijska populacija*

##### **Monoterapija i kombinacija s inzulinom:**

- Siofor se može primjenjivati kod djece od navršene 10. godine starosti i adolescenata.
- Uobičajena početna doza je 500 ili 850 mg metforminklorida jednom dnevno, uzeta tijekom ili nakon obroka.

Nakon 10 do 15 dana, doziranje treba prilagoditi na temelju rezultata mjerenja glukoze u krvi. Polagano povećanje doze može poboljšati gastrointestinalnu podnošljivost.

Najviša preporučena doza metforminklorida je 2 g dnevno, uzeta u 2 ili 3 odvojene doze.

#### Način primjene

Kroz usta. Tableta se može razdijeliti na dvije jednake doze.

### **4.3. Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Bilo koja vrsta akutne metaboličke acidoze (kao što je laktacidoza, dijabetička ketoacidoza).
- Dijabetička predkoma.
- Teško zatajenje bubrega (GFR<30 ml/min)
- Akutna stanja koja mogu promijeniti bubrežnu funkciju poput: dehidracije, teške infekcije, šoka.
- Akutna ili kronična bolest koja može izazvati tkivnu hipoksiju poput: dekompenziranog srčanog zatajenja, respiratornog zatajenja, nedavnog infarkta miokarda, šoka.
- Jetrena insuficijencija, akutna alkoholna intoksikacija, alkoholizam.

#### 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

##### Laktacidoza

Laktacidoza je vrlo rijetka, ali ozbiljna metabolička komplikacija, najčešće nastaje pri akutnom pogoršanju funkcije bubrega ili kardiorespiratornoj bolesti ili sepsi. Pri akutnom pogoršanju funkcije bubrega dolazi do nakupljanja metformina, što povećava rizik od laktacidoze.

U slučaju dehidracije (teški proljev ili povraćanje, vrućica ili smanjen unos tekućine), potrebno je privremeno prekinuti primjenu metformina i preporučuje se obratiti se zdravstvenom radniku.

U bolesnika liječenih metforminom potreban je oprez kad se započinje s primjenom lijekova koji mogu akutno oštetiti funkciju bubrega (kao što su antihipertenzivi, diuretici i NSAIL-ovi). Drugi čimbenici rizika za laktacidozu su prekomjerni unos alkohola, insuficijencija jetre, neodgovarajuće kontrolirana šećerna bolest, ketoza, dugotrajno gladovanje i svako stanje povezano s hipoksijom, kao i istodobna primjena lijekova koji mogu uzrokovati laktacidozu (vidjeti dijelove 4.3. i 4.5.).

Bolesnici i/ili njegovatelji moraju biti informirani o riziku od laktacidoze. Značajke laktacidoze su acidozna dispneja, bol u abdomenu, grčevi u mišićima, astenija i hipotermija nakon koje slijedi koma. U slučaju sumnje na simptome, bolesnik treba prestati uzimati metformin i odmah potražiti pomoć liječnika. Dijagnostički laboratorijski nalazi pokazuju snižen pH krvi (<7,35), povišene razine laktata u plazmi (>5 mmol/l) i povećan anionski procjep te omjer laktata i piruvata.

##### Funkcija bubrega

GFR je potrebno procijeniti prije početka liječenja i redovito nakon toga, vidjeti dio 4.2.

Metformin je kontraindiciran u bolesnika s GFR<30 ml/min i njegovu je primjenu potrebno privremeno prekinuti ako su prisutna stanja koja mijenjaju funkciju bubrega, vidjeti dio 4.3.

##### Srčana funkcija

Bolesnici koji boluju od srčanog zatajenja imaju povećan rizik od hipoksije i bubrežnog zatajenja. Kod bolesnika sa stabilnim kroničnim srčanim zatajenjem, moguća je primjena metformina uz redovitu kontrolu srčane i bubrežne funkcije.

Metformin je kontraindiciran kod bolesnika s akutnim i nestabilnim srčanim zatajenjem (vidjeti dio 4.3.).

##### Primjena jodiranih kontrastnih sredstava

Intravaskularna primjena jodiranih kontrastnih sredstava može dovesti do nefropatije izazvane kontrastom, što dovodi do nakupljanja metformina i povećanja rizika od laktacidoze. Primjenu metformina treba prekinuti prije ili u vrijeme pretrage metodom oslikavanja i s njegovom primjenom smije se ponovno započeti tek 48 sati poslije, pod uvjetom da je funkcija bubrega bila ponovno procijenjena i da je potvrđeno da je stabilna, vidjeti dijelove 4.2. i 4.5.

##### Kirurški zahvat

Primjena metformina mora se prekinuti u vrijeme kirurškog zahvata pod općom, spinalnom ili epiduralnom anestezijom. S terapijom se smije ponovno započeti tek nakon što je od kirurškog zahvata ili ponovne uspostave peroralne prehrane prošlo najmanje 48 sati i pod uvjetom da je funkcija bubrega bila ponovno procijenjena i da je potvrđeno da je stabilna.

##### Ostale mjere opreza

- Svi bolesnici trebaju nastaviti svoju dijetu s pravilnom raspodjelom unosa ugljikohidrata tijekom dana. Bolesnici s prekomjernom tjelesnom težinom trebaju nastaviti s redukcijskom dijetom.
- Uobičajene laboratorijske pretrage za praćenje šećerne bolesti potrebno je redovito provoditi.
- Metformin sam ne uzrokuje hipoglikemiju, ali se kod primjene s inzulinom ili drugim oralnim antidijabeticima (npr. sulfonilurejama ili meglitinidima) savjetuje oprez.

- Metformin može smanjiti razine vitamina B12 u serumu. Rizik od nastanka niskih razina vitamina B12 povećava se s povećanjem doze metformina, trajanjem liječenja i/ili u bolesnika s čimbenicima rizika za koje je poznato da uzrokuju nedostatak vitamina B12. U slučaju sumnje na nedostatak vitamina B12 (kao kod anemije ili neuropatije), potrebno je pratiti razine vitamina B12 u serumu. U bolesnika s čimbenicima rizika za nedostatak vitamina B12 moglo bi biti potrebno periodičko praćenje vitamina B12. Terapija metforminom treba se nastaviti sve dok se podnosi i nije kontraindicirana te dok je odgovarajuća korektivna terapija za nedostatak vitamina B12 predviđena u skladu s trenutnim kliničkim smjericama.

#### Pedijatrijska populacija

Dijagnoza dijabetesa melitusa tipa 2 mora biti potvrđena prije početka liječenja metforminom.

Tijekom kontroliranih kliničkih ispitivanja u trajanju od jedne godine nije uočen učinak metformina na rast i pubertet, međutim dugoročni podaci o ovim specifičnim svojstvima nisu dostupni. Stoga se preporučuje pažljivo praćenje učinka metformina na navedene parametre kod djece koja se liječe metforminom, naročito prije puberteta.

#### *Djeca između 10 i 12 godina starosti*

Samo 15 osoba starosti između 10 i 12 godina bilo je uključeno u kontrolirana klinička ispitivanja provedena na djeci i adolescentima. Iako se djelotvornost i sigurnost metformina kod ove djece nije razlikovala od djelotvornosti i sigurnosti kod starije djece i adolescenata, preporučuje se poseban oprez kod propisivanja djeci u dobi između 10 i 12 godina starosti.

### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

#### Istodobna primjena koja se ne preporučuje

##### *Alkohol*

Intoksikacija alkoholom povezana je s povećanim rizikom od laktacidoze, osobito u slučajevima gladovanja, pothranjenosti ili oštećenja funkcije jetre.

##### *Jodirana kontrastna sredstva*

Primjena metformina se mora prekinuti prije ili u vrijeme pretrage metodom oslikavanja i s njegovom primjenom smije se ponovno započeti tek 48 sati poslije, pod uvjetom da je funkcija bubrega bila ponovno procijenjena i da je potvrđeno da je stabilna, vidjeti dijelove 4.2. i 4.4.

#### Kombinacije čija primjena zahtijeva mjere opreza

- Neki lijekovi mogu štetno utjecati na funkciju bubrega, što može povećati rizik od laktacidoze, npr. NSAID-ovi, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze (COX) II, ACE inhibitore, antagoniste receptora angiotenzina II i diuretike, osobito diuretike Henleove petlje. Kad se takvi lijekovi uvode ili primjenjuju u kombinaciji s metforminom, potrebno je pažljivo praćenje funkcije bubrega.

- *Lijekovi s intrinzičnim hiperglikemičkim djelovanjem (poput glukokortikoida (sistemskih i lokalnih) i simpatomimetika):* Može biti potrebno provoditi češću kontrolu glikemije, posebno na početku liječenja. Prema potrebi, prilagoditi dozu metformina tijekom ili nakon prekida liječenja navedenim drugim lijekom

- *Organski kationski prijenosnici (OCT)*

Metformin je supstrat oba prijenosnika OCT1 i OCT2.

Istodobna primjena metformina s:

- inhibitorima OCT1 (poput verapamila) može smanjiti djelotvornost metformina.
- induktorima OCT1 (poput rifampicina) može povećati gastrointestinalnu apsorpciju i djelotvornost metformina.
- inhibitorima OCT2 (poput cimetidina, dolutegravira, ranolazina, trimetoprima, vandetaniba, izavukonazola) može smanjiti bubrežnu eliminaciju metformina i time prouzročiti povećanu koncentraciju metformina u plazmi.

- inhibitorima OCT1 i OCT2 (poput krizotiniba i olapariba) može izmijeniti djelotvornost i bubrežnu eliminaciju metformina.

Tijekom istodobne primjene metformina s ovim lijekovima savjetuje se oprez, osobito u bolesnika s oštećenjem bubrega, jer se koncentracija metformina u plazmi može povećati. Ukoliko je potrebno, može se razmotriti prilagodba doze metformina jer inhibitori/induktori OCT-a mogu izmijeniti djelotvornost metformina.

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Nekontrolirana hiperglikemija u perikonceptijskoj fazi i tijekom trudnoće povezana je s povećanim rizikom od kongenitalnih anomalija, gubitka trudnoće, trudnoćom inducirane hipertenzije, preeklampsije i perinatalnog mortaliteta. Tijekom trudnoće važno je održavati razine glukoze u krvi što je moguće bliže normalnim vrijednostima, kako bi se smanjio rizik pojave štetnih ishoda povezanih s hiperglikemijom u majke i njenog djeteta.

Metformin prolazi kroz placentu s razinama koje mogu biti visoke kao koncentracije u majke.

Velika količina podataka o trudnicama (više od 1000 izloženih ishoda) iz kohortnog ispitivanja temeljenog na registru i objavljenih podataka (metaanalize, klinička ispitivanja i registri) ne ukazuje na povećani rizik od kongenitalnih anomalija niti na fetoneonatalne toksičnosti nakon izlaganja metforminu u perikonceptijskoj fazi i/ili tijekom trudnoće.

Postoje ograničeni i nejasni dokazi o učinku metformina na dugotrajni ishod tjelesne težine djece izložene in utero. Čini se kako metformin ne utječe na motorički i društveni razvoj djece do 4 godine izložene tijekom trudnoće iako su podatci o dugoročnim ishodima ograničeni.

Ako je klinički potrebno, primjena metformina može se razmotriti tijekom trudnoće i u perikonceptijskoj fazi kao dodatak ili alternativa inzulinu.

##### Dojenje

Metformin se izlučuje u majčino mlijeko. Nisu opaženi učinci metformina u dojene novorođenčadi/dojenčadi liječenih majki. Međutim, budući da su podaci ograničeni, ne preporučuje se dojenje tijekom liječenja metforminom. Odluka o prekidu dojenja treba biti donesena uzevši u obzir koristi dojenja i mogućeg rizika od nuspojava za dijete.

##### Plodnost

Primjena visokih doza metformina od 600 mg/kg/dan, što otprilike odgovara tri puta većoj maksimalnoj preporučenoj dnevnoj dozi za ljude, temeljeno na usporedbama površine tijela, nije imala učinak na plodnost ženki i mužjaka štakora.

#### **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Metformin kao monoterapija ne uzrokuje hipoglikemiju i stoga ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

Međutim, bolesnike treba upozoriti da postoji rizik od hipoglikemije kad se metformin uzima u kombinaciji s ostalim antidijabeticima (npr. sulfonilurejama, inzulinom ili meglitinidima).

#### **4.8. Nuspojave**

Tijekom uvođenja metformina najčešće nuspojave su mučnina, povraćanje, proljev, bol u trbuhu i gubitak apetita koji se u većini slučajeva nestaju spontano. Za sprječavanje ovih simptoma preporučljivo je uzimati dnevnu dozu metformina podijeljeno u 2 do 3 doze na dan i doze povećavati polagano.

Sljedeće se nuspojave mogu pojaviti kod primjene metformina, a njihova učestalost je definirana kako slijedi:

vrlo često:  $\geq 1/10$

često:  $\geq 1/100$  i  $< 1/10$   
manje često:  $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$   
rijetko:  $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$   
vrlo rijetko:  $< 1/10\ 000$   
nepoznato: učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka

#### Poremećaji metabolizma i prehrane

*Često:*

- smanjenje/nedostatak vitamina B12 (vidjeti dio 4.4)

*Vrlo rijetko:*

- laktacidoza (vidjeti dio 4.4.)

#### Poremećaji živčanog sustava

*Često:*

- poremećaji okusa

#### Poremećaji probavnog sustava

*Vrlo često:*

- poremećaji probavnog sustava kao što su mučnina, povraćanje, proljev, bol u abdomenu i gubitak apetita. Ove nuspojave pojavljuju se najčešće na početku liječenja i spontano nestaju u većini slučajeva. Kako bi se spriječile te smetnje, preporučuje se uzimati metformin u 2 do 3 doze na dan, za vrijeme ili nakon obroka. Polaganim povećanjem doze također se može poboljšati gastrointestinalna podnošljivost.

#### Poremećaji jetre i žuči

*Vrlo rijetko:*

- izolirani slučajevi poremećenih vrijednosti testova jetrene funkcije ili hepatitisa koji se povlači nakon prestanka uzimanja metformina.

#### Poremećaji kože i potkožnog tkiva

*Vrlo rijetko:*

- kožne reakcije kao što su eritem, pruritus, urtikarija.

#### Pedijatrijska populacija

U objavljenim podacima i podacima iz postmarketinškog praćenja te kontroliranim kliničkim ispitivanjima u ograničenoj pedijatrijskoj populaciji starosti 10-16 godina liječenoj tijekom 1 godine, prijavljene nuspojave su po svojoj prirodi i težini bile slične prijavljenima kod odraslih.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

### **4.9. Predoziranje**

Pri dozi do 85 g metforminklorida nije zabilježena hipoglikemija, iako se u tim okolnostima pojavila laktacidoza. Jako predoziranja metforminom ili dodatni rizici mogu dovesti do laktacidoze. Laktacidoza je hitno medicinsko stanje i mora se liječiti u bolnici. Hemodijaliza je najdjelotvornija metoda uklanjanja laktata i metformina.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1. Farmakodinamička svojstva**



Farmakoterapijska skupina: Pripravci za liječenje šećerne bolesti, bez inzulina, bigvanidi; ATK oznaka: A10BA02

#### Mehanizam djelovanja

Metformin je bigvanid s antihiperglikemijskim učinkom i na bazalnu i na postprandijalnu hiperglikemiju. Ne potiče sekreciju inzulina pa prema tome ne uzrokuje hipoglikemiju. Metformin smanjuje bazalnu hiperinzulinemiju, a u kombinaciji s inzulinom smanjuje potrebu za inzulinom.

Metformin ispoljava svoj antihiperglikemijski učinak putem višestrukih mehanizama:

Metformin smanjuje proizvodnju glukoze u jetri.

Metformin olakšava ulazak i iskoristivost glukoze u perifernoj stanici djelomično povećavajući djelovanje inzulina.

Metformin mijenja kretanje glukoze u crijevima: povećava se unos iz cirkulacije, a smanjuje se apsorpcija iz hrane.

Dodatni mehanizmi koji se pripisuju crijevima uključuju povećanje oslobađanja glukagonu sličnog peptida-1 (GLP-1) i smanjenje resorpcije žučne kiseline. Metformin mijenja crijevni mikrobiom. Metformin može poboljšati lipidni profil u osoba s hiperlipidemijom.

Uporaba metformina je u kliničkim ispitivanjima bila povezana ili sa stabilnom tjelesnom težinom ili s umjerenim gubitkom tjelesne težine.

Metformin je aktivator adenozin monofosfat-protein-kinaze (AMPK) i povećava transportni kapacitet svih do sada poznatih tipova membranskih transportera glukoze (GLUT).

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

Prospektivna, randomizirana studija (UKPDS) utvrdila je dugoročnu korist intenzivne kontrole glukoze u krvi u odraslih bolesnika s dijabetesom tipa 2.

Analiza rezultata dobivena u skupini bolesnika s prekomjernom tjelesnom težinom liječenih metforminkloridom nakon neuspjeha primjene samo dijete, pokazala je:

- značajno smanjenje apsolutnog rizika od svih dijabetičkih komplikacija u skupini koja je uzimala metforminklorid (29,8 događaja/1000 bolesnik-godina) u odnosu na skupinu koja je bila samo na dijeti (43,3 događaja/1000 bolesnik-godina),  $p=0,0023$  kao i u odnosu na skupine liječene sulfonilurejom ili inzulinom u monoterapiji (40,1 događaj/1000 bolesnik-godina),  $p = 0,0034$ ;
- značajno smanjenje apsolutnog rizika od smrtnosti povezane s dijabetesom: metforminklorid 7,5 događaja/1000 bolesnik-godina, samo dijeta 12,7 događaja/1000 bolesnik-godina,  $p = 0,017$ ;
- značajno smanjenje apsolutnog rizika od ukupne smrtnosti: metforminklorid 13,5 događaja/1000 bolesnik-godina u usporedbi sa skupinom koja je bila samo na dijeti 20,6 događaja/1000 bolesnik-godina, ( $p=0,011$ ) i u usporedbi sa skupinama koje su liječene sulfonilurejom ili inzulinom u monoterapiji 18,9 događaja/1000 bolesnik-godina, ( $p = 0,021$ );
- značajno smanjenje apsolutnog rizika od infarkta miokarda: metforminklorid 11 događaja/1000 bolesnik-godina, samo dijeta 18 događaja/1000 bolesnik-godina ( $p=0,01$ ).

Korist u pogledu kliničkog ishoda nije dokazana kad je metforminklorid primijenjen kao lijek druge linije, u kombinaciji sa sulfonilurejom.

Kod dijabetesa tipa 1, kombinacija metforminklorida i inzulina primijenjena je na odabranim bolesnicima, ali klinička korist te kombinacije nije formalno dokazana.

#### Pedijatrijska populacija

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima u trajanju od godine dana na ograničenom broju pedijatrijskih bolesnika starosti između 10 i 16 godina pokazani su slični odgovori u kontroli glikemije kao i kod odraslih bolesnika.

## 5.2. Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

Nakon primjene oralne doze metforminklorida,  $t_{max}$  je 2,5 sata. Apsolutna bioraspoloživost tableta metforminklorida od 500 mg ili 850 mg je otprilike 50 – 60% u zdravih osoba. Nakon oralne doze, u stolici se nađe 20 – 30% neapsorbirane frakcije.

Nakon oralne primjene, apsorpcija metformina podložna je zasićenju i nepotpuna. Pretpostavlja se da farmakokinetika apsorpcije metformina nije linearna.

Pri preporučenoj dozi i rasporedu doziranja metforminklorida, koncentracija u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže postiže se za 24 do 48 sati, a uglavnom je manja od 1  $\mu\text{g/ml}$ . U kontroliranim kliničkim ispitivanjima, maksimalna razina ( $C_{max}$ ) metformina u plazmi nije bila veća od 5  $\mu\text{g/ml}$ , čak ni kod najviših doza.

Hrana smanjuje i lagano odgađa apsorpciju metformina. Nakon oralne primjene doze od 850 mg metforminklorida zabilježeno je sniženje vršne koncentracije u plazmi za 40%, smanjenje AUC-a (površina ispod krivulje) za 25% i produljenje vremena do postizanja vršne koncentracije za 35 minuta. Nije poznata klinička važnost tih rezultata.

### Distribucija

Vezanje za proteine u plazmi je zanemarivo. Metformin se raspodjeljuje u eritrocite. Vršna vrijednost u krvi niža je od one u plazmi i do nje dolazi približno u isto vrijeme. Eritrociti vjerojatno predstavljaju sekundarni odjeljak distribucije. Srednji volumen distribucije ( $V_d$ ) nalazi se u rasponu od 63 do 276 l.

### Biotransformacija

Metformin se izlučuje u nepromijenjenom obliku u urinu. U ljudi nisu nađeni metaboliti.

### Eliminacija

Bubrežni klirens metformina je  $> 400 \text{ ml/min}$ , što pokazuje da se metformin izlučuje glomerularnom filtracijom i tubularnom sekrecijom. Nakon oralne doze, prividni poluvijek eliminacije je oko 6,5 sati. Kod oštećene bubrežne funkcije, bubrežni klirens se smanjuje proporcionalno s klirensom kreatinina, što znači da je poluvijek eliminacije produljen, što vodi povećanju razine metformina u plazmi.

### Karakteristike u posebnim skupinama bolesnika

#### Oštećenje bubrežne funkcije

Dostupni podaci subjekata s umjerenim bubrežnim zatajenjem su rijetki i nije moguće napraviti pouzdanu procjenu sistemske izloženosti metforminu u ovoj skupini u odnosu na subjekte s normalnom funkcijom bubrega. Stoga je prilagodbu doze potrebno izvršiti nakon razmatranja omjera kliničke djelotvornosti i tolerabilnosti (vidjeti dio 4.2.).

#### Pedijatrijska populacija

*Ispitivanje jednokratnog doziranja:* nakon primjene jednokratne doze od 500 mg metforminklorida, pedijatrijski bolesnici pokazali su farmakokinetički profil sličan onom uočenom u zdravih odraslih osoba.

*Ispitivanje višekratnog doziranja:* podaci su ograničeni na jedno istraživanje. Nakon ponovljene primjene 500 mg metforminklorida dva puta dnevno tijekom 7 dana kod pedijatrijskih bolesnika, vršne koncentracije u plazmi ( $C_{max}$ ) i sistemska ekspozicija ( $AUC_{0-t}$ ) smanjili su se za oko 33% odnosno 40% u usporedbi s odraslim dijabetičkim bolesnicima koji su primali ponovljene doze od 500 mg dva puta dnevno, tijekom 14 dana. Budući da je doza individualno titrirana ovisno o kontroli glikemije, ovi rezultati imaju ograničeno kliničko značenje.



### **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenosti i reproduktivne toksičnosti.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

Jezgra tablete:

hipromeloza

povidon K25

magnezijev stearat

Film ovojnica:

hipromeloza

makrogol 6000

titanijev dioksid (E171)

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok valjanosti**

3 godine.

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

PVC/Al blister.

Pakiranje sa 120 tableta.

### **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Berlin-Chemie Menarini Hrvatska d.o.o.

Horvatova 80/A

10020 Zagreb

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-378441187

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 18. lipanj 2008.

Datum posljednje obnove odobrenja: 24.06.2020.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

25. rujna 2023.