

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Siofor SR 1000 mg tablete s produljenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 1000 mg metforminklorida, što odgovara 780 mg metformina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta s produljenim oslobađanjem.

Bijela do skoro bijela, ovalna tableta, s utisnutim „SR 1000“ na jednoj strani i bez oznaka na drugoj strani.

Dimenzije tablete: duljina 22,00 mm, širina 10,50 mm, debljina 8,90 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

- Liječenje dijabetesa melitusa tipa 2 u odraslih, posebice u bolesnika s prekomjernom tjelesnom težinom, kada dijeta i tjelovježba sami za sebe ne dovode do zadovoljavajuće kontrole glikemije. Siofor SR može se primjenjivati kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim oralnim antidijabeticima ili inzulinom.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

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

Monoterapija kod dijabetesa melitusa tipa 2 i u kombinaciji s drugim oralnim antidijabeticima

- Početna terapija treba započeti jednom tabletom lijeka Siofor SR od 500 mg jednom dnevno uz večernji obrok. Nakon 10 do 15 dana preporučuje se prilagodba doze na temelju rezultata mjerenja glikemije. Postepeno povećavanje doze može poboljšati gastrointestinalnu podnošljivost.
- Siofor SR 1000 mg treba uzeti jednom dnevno uz večernji obrok do maksimalno preporučene dnevne doze od 2 tablete dnevno.
- Siofor SR 1000 mg namijenjen je terapiji održavanja za bolesnike koji se trenutno liječe s 1000 mg ili 2000 mg metforminklorida. Kod prijelaza, dnevna doza lijeka Siofor SR treba odgovarati trenutnoj dnevnoj dozi metforminklorida.
- Kod bolesnika koji se već liječe metforminkloridom pri dozama iznad 2000 mg dnevno, prijelaz na Siofor SR se ne preporučuje. Ako uz primjenu lijeka Siofor SR jednom dnevno pri maksimalnoj dnevnoj dozi od 2000 mg nije postignuta zadovoljavajuća kontrola glikemije, treba razmotriti primjenu dva puta dnevno, obje doze uzete uz jelo, u vrijeme jutarnjeg i večernjeg obroka. Ako se još uvijek ne postižu zadovoljavajući rezultati glikemije, bolesnik može prijeći na standardne tablete metformina, do maksimalne doze od 3000 mg dnevno.

- Ako bolesnik prelazi s drugog oralnog antidiijabetika, treba započeti titraciju s lijekom Siofor SR 500 mg prije prijelaza na Siofor SR 1000 mg, kako je gore navedeno.

Kombinacija s inzulinom

Metforminklorid i inzulin mogu se primjenjivati u kombinaciji kako bi se postigla bolja kontrola glukoze u krvi.

Uobičajena početna doza je jedna tableta lijeka Siofor SR 500 mg jednom dnevno, dok se doza inzulina prilagođava rezultatima mjerenja glikemije.

Nakon titriranja, potrebno je razmotriti prijelaz na Siofor SR 1000 mg.

Kod bolesnika koji se već liječe metforminom i inzulinom u kombiniranoj terapiji, doza lijeka Siofor SR 1000 mg treba biti ekvivalentna dnevnoj dozi metformin tableta do maksimalne doze od 2000 mg uzete uz večernji obrok, dok se doza inzulina prilagođava rezultatima mjerenja glikemije.

Starije osobe

Zbog moguće smanjene bubrežne funkcije u starijih osoba, doza metformina mora se prilagoditi prema bubrežnoj funkciji. Potrebna 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 oštećenja funkcije bubrega i u starijih osoba, funkciju bubrega treba procjenjivati češće, npr. svakih 3-6 mjeseci.

GFR (ml/min)	Ukupna maksimalna dnevna doza	Dodatno razmotriti
60-89	2000 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.).
30-44	1000 mg	Početna doza iznosi najviše polovicu maksimalne doze.
<30	-	Metformin je kontraindiciran.

Pedijatrijska populacija

Zbog odsustva podataka, Siofor SR se ne bi trebao koristiti kod djece.

Način primjene

Tablete treba progutati cijele s vodom. Ne smiju se žvakati ili drobiti.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na metformin ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Bilo koja vrsta akutne metaboličke acidoze (kao što je laktacidoza, dijabetička ketoacidoza)
- Dijabetička pretkoma
- Teško zatajenje bubrega (GFR<30 ml/min)
- Akutna stanja koja mogu promijeniti bubrežnu funkciju poput:
 - dehidracije,
 - teške infekcije,
 - šoka
- Bolest koja može izazvati tkivnu hipoksiju (osobito akutna bolest ili pogoršanje kronične bolesti) 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, 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 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.

Liječnici moraju upozoriti bolesnika na rizik i simptome laktacidoze.

Bolesnici s potvrđenom ili suspektom mitohondrijskom bolešću:

U bolesnika s potvrđenom mitohondrijskom bolešću kao što su sindrom mitohondrijske encefalopatije, laktacidoze i epizoda sličnih moždanom udaru (engl. *Mitochondrial Encephalopathy with Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes*, MELAS) i šećerna bolest i gluhoća naslijeđeni od majke (engl. *Maternal inherited diabetes and deafness*, MIDD), metformin se ne preporučuje zbog rizika od egzacerbacije laktacidoze i neuroloških komplikacija koje mogu dovesti do pogoršanja bolesti.

U slučaju znakova i simptoma koji upućuju na sindrom MELAS ili MIDD nakon uzimanja metformina, liječenje metforminom mora se odmah prekinuti i provesti hitna dijagnostička obrada.

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 bubrežne insuficijencije. 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 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 predviđena odgovarajuća korektivna terapija za nedostatak vitamina B12 u skladu s trenutnim kliničkim smjernicama.

Metformin sam ne uzrokuje hipoglikemiju, ali se kod primjene u kombinaciji s inzulinom ili drugim oralnim antidijabeticima (npr. sulfonilurejama ili meglitinidima) savjetuje oprez.

Ovojnica tablete može biti prisutna u stolici. Bolesnicima treba objasniti da je to normalno.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

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. NSAIL-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 (npr. glukokortikoidi (sistemi i lokalni) i simpatomimetici):

Može biti potrebno provoditi češću kontrolu glikemije, posebno na početku liječenja. Ako je potrebno, prilagoditi dozu metformina tijekom i nakon prekida liječenja drugim lijekom.

Organski kationski prijenosnici (engl. Organic Cation Transporter, 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, 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 perikoncepcijskoj fazi i tijekom trudnoće povezana je s povećanim rizikom od kongenitalnih anomalija, gubitka trudnoće, trudnoćom indicirane 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 feto/neonatalne toksičnosti nakon izlaganja metforminu u perikoncepcijskoj 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 perikoncepcijskoj fazi kao dodatak ili alternativa inzulinu.

Dojenje

Metformin se izlučuje u majčino mlijeko. Nisu opažene nuspojave u dojene novorođenčadi/dojenčadi. 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 je otprilike tri puta više od maksimalne preporučene dnevne doze 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 na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

Međutim, bolesnici trebaju biti upozoreni na rizik od hipoglikemije kad se metformin uzima u kombinaciji s drugim antidijabeticima (npr. sulfonilurejama, inzulinom ili meglitinidima).

4.8 Nuspojave

Prijave štetnih događaja tijekom postmarketinškog praćenja i kontroliranih kliničkih ispitivanja u bolesnika liječenih metforminom s produljenim oslobađanjem po svojoj prirodi i težini bile su slične onima opisanim kod bolesnika liječenih metforminom s trenutnim oslobađanjem.

Pri započinjanju liječenja najčešće nuspojave su mučnina, povraćanje, proljev, bol u abdomenu i gubitak apetita, koji u većini slučajeva spontano nestaju.

Sljedeće se nuspojave mogu pojaviti kod primjene lijeka Siofor SR.

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

Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Poremećaji metabolizma i prehrane

Često:

- smanjenje/nedostatak vitamina B12 (vidjeti dio 4.4).

Vrlo rijetko:

- laktacidoza (vidjeti dio 4.4)

Poremećaji živčanog sustava

Često:

- poremećaj 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 prilikom započinjanja liječenja i spontano nestaju u većini slučajeva. Postupno povećavanje doze također može povećati gastrointestinalnu podnošljivost.

Poremećaji jetre i žuči

Vrlo rijetko:

- izolirani izvještaji o poremećenim vrijednostima testova jetrene funkcije ili hepatitisa koji se povlače nakon prestanka uzimanja metformina.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Vrlo rijetko:

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

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

Hipoglikemija nije zabilježena niti kod doza metformina do 85 g, iako se u takvim okolnostima pojavila laktacidoza. Jako predoziranje ili dodatni rizici od metformina mogu dovesti do laktacidoze. Laktacidoza je hitno medicinsko stanje i mora se liječiti u bolnici. Najučinkovitija metoda uklanjanja laktata i metformina je hemodijaliza.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

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

Metformin je bigvanid s antihiperglikemijskim djelovanjem koji snižava i bazalnu i postprandijalnu glukozu u plazmi. Ne potiče sekreciju inzulina i stoga ne uzrokuje hipoglikemiju.

Mehanizam djelovanja

Metformin može djelovati putem 3 mehanizma:

- smanjenjem stvaranja glukoze u jetri inhibicijom glukoneogeneze i glikogenolize;
- u mišiću, povećanjem osjetljivosti na inzulin, poboljšanjem perifernog preuzimanja i iskorištavanja glukoze;
- odgađanjem intestinalne apsorpcije glukoze.

Metformin potiče unutarstaničnu sintezu glikogena djelovanjem na glikogen sintazu.

Metformin povećava transportni kapacitet svih tipova membranskih transportera glukoze (GLUT).

Farmakodinamički učinci

U kliničkim ispitivanjima, najveći neglikemijski učinak metformina je ili stabilna tjelesna težina ili umjereni gubitak tjelesne težine.

Kod ljudi, neovisno o svojem djelovanju na razinu glukoze u krvi, metformin u oblicima s trenutnim oslobađanjem ima pozitivan učinak na metabolizam lipida. To je, u terapijskim dozama, prikazano u kontroliranim srednjoročnim ili dugoročnim kliničkim ispitivanjima: metformin u oblicima s trenutnim oslobađanjem snižava razinu ukupnog kolesterola, LDL kolesterola i triglicerida. Kod oblika s produljenim oslobađanjem nisu se pokazali ovi učinci, moguće zbog primjene u večernjim satima, te je moguć porast triglicerida.

Klinička djelotvornost

Prospektivno, randomizirano ispitivanje (UKPDS) utvrdilo je dugoročnu korist intenzivne kontrole glukoze u krvi u bolesnika s prekomjernom tjelesnom težinom i dijabetesom tipa 2 liječenih tabletama metformina s trenutnim oslobađanjem kao prvom linijom liječenja nakon što dijeta nije dala zadovoljavajuće rezultate. Analiza rezultata kod bolesnika s prekomjernom tjelesnom težinom liječenih metforminom nakon neuspjeha primjene samo dijeta pokazala je:

- značajno smanjenje apsolutnog rizika od svake komplikacije povezane sa šećernom bolesti u skupini koja je uzimala metformin (29,8 događaja/1000 bolesnik-godina) u odnosu na skupinu koja je bila samo na dijeti (43,3 događaja/1000 bolesnik-godina), $p=0,0023$, 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: metformin 7,5 događaja/1000 bolesnik-godina, samo dijeta 12,7 događaja/1000 bolesnik-godina, $p = 0,017$;
- značajno smanjenje apsolutnog rizika od ukupne smrtnosti: metformin 13,5 događaja/1000 bolesnik-godina u odnosu na skupinu koja je bila samo na dijeti 20,6 događaja/1000 bolesnik-godina, ($p=0,011$) i u odnosu na skupine liječene sulfonilurejom ili inzulinom u monoterapiji 18,9 događaja/1000 bolesnik-godina, ($p = 0,021$);
- značajno smanjenje apsolutnog rizika od infarkta miokarda: metformin 11 događaja/1000 bolesnik-godina, samo dijeta 18 događaja/1000 bolesnik-godina ($p=0,01$).

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

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

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon pojedinačne oralne primjene jedne tablete metformina 1000 mg (produljenog oslobađanja) u stanju sitosti, vršna koncentracija u plazmi od 1214 ng/ml postiže se uz srednju vrijednost od 5 sati (raspon od 4 do 10 sati).

Pokazalo se da je metformin 1000 mg (produljenog oslobađanja) bioekvivalentan metforminu 500 mg (produljenog oslobađanja) pri dozi od 1000 mg u odnosu na $C_{\max}$ i AUC kod zdravih osoba, u stanju sitosti i gladovanja.

U ravnotežnom stanju, slično formulacijama s trenutnim oslobađanjem, $C_{\max}$ i AUC ne povećavaju se proporcionalno primijenjenoj dozi. Nakon pojedinačne oralne primjene 2000 mg metformina u obliku tablete s produljenim oslobađanjem, površina ispod krivulje koncentracija u plazmi-vrijeme (AUC) je slična onoj nakon primjene 1000 mg metformina s trenutnim oslobađanjem, dva puta dnevno (bid).

Intraindividualna varijabilnost maksimalne koncentracije u plazmi ($C_{\max}$) i AUC metformina s produljenim oslobađanjem usporediva je s onim kod tableta metformina s trenutnim oslobađanjem.

Kod primjene 1000 mg tableta s produljenim oslobađanjem u stanju sitosti, AUC se povećava za 77% ($C_{\max}$ se povećava za 26% i $T_{\max}$ blago produljuje za otprilike 1 sat).

Sastav hrane gotovo ne mijenja srednju apsorpciju metformina iz tableta s produljenim oslobađanjem. Nakon ponovljene primjene do 2000 mg metformina u obliku tableta s produljenim oslobađanjem, nije zabilježena akumulacija.

Distribucija

Vezanje za proteine u plazmi je zanemarivo. Metformin se raspodjeljuje u eritrocite. Vršna vrijednost u krvi niža je od one u plazmi i dostiže se gotovo istodobno. Crvene krvne stanice najvjerojatnije 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 urin. Kod ljudi nisu nađeni metaboliti.

Eliminacija

Bubrežni klirens metformina je > 400 ml/min, što pokazuje da se metformin eliminira glomerularnom filtracijom i tubularnom sekrecijom. Nakon oralne doze, prividni poluvijek eliminacije je oko 6,5 sati. Kada je bubrežna funkcija oštećena, bubrežni klirens se smanjuje proporcionalno s klirensom kreatinina, što znači da je poluvijek eliminacije produljen, što dovodi do povišene razine metformina u plazmi.

Karakteristike u posebnim skupinama bolesnika

Oštećenje bubrežne funkcije

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

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

magnezijev stearat
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
karmelozanatrij
hipromeloza

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

15, 30, 60, 90 ili 120 tableta s produljenim oslobađanjem u blister pakiranju koji se sastoji od aluminijske folije i PVC-a.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva.
Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja 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-523229726

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 08. studeni 2018.
Datum obnove odobrenja: 20. travnja 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

26. ožujka 2025.