

Sažetak karakteristika lijeka

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Siofor 500
500 mg film-tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film-tableta sadrži 500 mg metformin hidrohlorida što odgovara bazi metformina od 390 mg.

Za punu listu pomoćnih sastojaka, vidi odjeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film-tablete.
Bijele, okrugle, ispupčene film- tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Liječenje predijabetskog stanja kod odraslih koji su pod visokim rizikom da razviju dijabetes melitus tip 2 (tj. pacijenata sa narušenom tolerancijom na glukozu (IGT) i pogoršanim vrijednostima glukoze u plazmi natašte (IFG) i jednim od sljedećih faktora: < 60 godina starosti, BMI \geq 30 kg/m², dijabetes u porodičnoj anamnezi kod rodbine prvog koljenja, povišeni trigliceridi, smanjene vrijednosti HDL holestrola, hipertenzija, HbA1c \geq 6,0%, gestacijski dijabetes u anamnezi).

Liječenje tipa 2 dijabetes melitusa kod odraslih, posebno kod pretilih pacijenata kako bi se postigla zadovoljavajuća glikemijska kontrola.

- Kod odraslih s dijabetes melitusom tip 2, Siofor 500 se može koristiti kao monoterapija ili u kombinaciji sa drugim oralnim antidijabetičkim lijekovima ili sa inzulinom.
- Kod djece starijih od 10 godina i adolescenata s dijabetes melitusom tip 2, Siofor 500 se može koristiti kao monoterapija ili u kombinaciji sa inzulinom.

Primijećeno je smanjenje komplikacija izazvano dijabetesom kod pretilih odraslih pacijenata sa tip 2 dijabetesom koji su se liječili metformin hidrohloridom kao primarnom terapijom nakon što posebna ishrana nije donijela rezultate (vidi odjeljak 5.1).

Liječenje Sioforom 500 se treba provoditi uz posebnu ishranu i tjelovježbu.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

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

Monoterapija i kombinacija sa drugim oralnim antidijabetičkim lijekovima

Uobičajena početna doza je jedna film-tableta 2 ili 3 puta dnevno tokom ili nakon obroka.

Nakon 10 do 15 dana, doza se treba prilagoditi na osnovu mjerenja glukoze u krvi. Postepeno povećanje doze može poboljšati gastrointestinalnu toleranciju.

Maksimalno preporučena doza metformin hidrohlorida iznosi 3 g dnevno, podijeljeno u 3 doze.

U slučaju prelaska sa drugog oralnog antidijabetika: prestanite sa primjenom drugog oralnog antidijabetika i započnite terapiju metformin hidrohloridom u gore navedenim dozama.

Kombinacija sa inzulinom

Metformin hidrohlorid i inzulin se mogu koristiti kao kombinovana terapija kako bi se postigla bolja kontrola glukoze u krvi. Metformin hidrohlorid se daje kao uobičajena početna doza od

Odobreno
ALMBIH
16.9.2025.

500 mg 2 ili 3 puta dnevno, a doza inzulina se treba prilagoditi na osnovu mjerenja glukoze u krvi.

Starije osobe

Zbog potencijalno slabije renalne funkcije kod starijih pacijenata, doza metformin hidrohlorida se treba prilagoditi renalnoj funkciji. Potrebno je raditi redovne procjene renalne funkcije (vidi odjeljak 4.4).

Pogoršana funkcija bubrega

Treba se uraditi procjena GFR-a prije započinjanja terapije sa lijekovima koji sadrže metformin, a zatim najmanje jednom godišnje. Kod pacijenata koji su pod povišenim rizikom od daljnjeg pogoršanja funkcije bubrega i kod starijih, procjena rada bubrega se treba raditi češće, naprimjer, svaka 3 - 6 mjeseci.

GFR ml/min	Ukupna maksimalna dnevna doza (koja se mora podijeliti u 2-3 dnevne doze)	Dodatne stavke
60-89	3000 mg	U slučaju pogoršanja bubrežne funkcije, treba razmotriti smanjenje doze
45-59	2000 mg	Prije uvođenja metformina kao lijeka, trebaju se razmotriti faktori koji mogu povećati rizik od laktatne acidoze (vidjeti odjeljak 4.4). Početna najviša doza iznosi polovinu maksimalne doze.
30-44	1000 mg	
<30	–	Metformin je kontraindiciran.

Pedijatrijska populacija

Monoterapija i kombinacija sa inzulinom

- Siofor 500 mg se može davati djeci starijoj od 10 godina i adolescentima.
- Uobičajena početna doza iznosi 500 mg ili 850 mg metformin hidrohlorida jednom dnevno tokom ili nakon obroka.

Nakon 10 do 15 dana, doza se treba prilagoditi na osnovu mjerenja glukoze u krvi. Postepeno povećanje doze može poboljšati gastrointestinalnu toleranciju.

Maksimalno preporučena doza metformin hidrohlorida iznosi 2 g dnevno, podijeljena u 2 ili 3 doze.

Monoterapija (preddijabetsko stanje)

Preporučena početna doza je jedna film-tableta (500 mg), a može se povećati na dvije tablete dnevno, ako je to neophodno (dva puta dnevno tableta od 500 mg).

Film-tablete se trebaju uzimati tokom ili nakon jela.

Postepeno povećanje doze može poboljšati gastrointestinalnu toleranciju.

Ljekar će procijeniti da li se terapija treba nastaviti na osnovu redovnih mjerenja glukoze u krvi i procjene rizičnih faktora.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivosti na aktivnu supstancu ili neke od pomoćnih sastojaka navedenih u odjeljku 6.1.

- svaka vrsta akutne metaboličke acidoze (kao što je laktatna acidoza, dijabetička ketoacidoza), dijabetičko predkomatozno stanje
- teška renalna insuficijencija (GFR < 30 ml/min)
- Akutna stanja koja mogu uticati na renalnu funkciju kao što su: dehidracija, teška infekcija, šok.
- Oboljenja koja mogu uzrokovati hipoksiju tkiva (posebno akutne bolesti ili pogoršanje hronične bolesti), kao što su:
 - dekompenzirano zatajenje srca,
 - respiratorni zastoj
 - nedavni infarkt miokarda
 - šok
- hepatička insuficijencija, akutna intoksikacija alkoholom, alkoholizam.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Laktatna acidoza

Laktatna acidoza je vrlo rijetka, ali ozbiljna metabolička komplikacija koja najčešće nastaje zbog akutnog pogoršanja renalne funkcije ili kardiorespiratorne bolesti ili sepse. Metformin se akumulira kod akutnog pogoršanja renalne funkcije i povećava rizik od nastanka laktatne acidoze.

U slučaju dehidracije (teškog proljeva ili povraćanja, povišene tjelesne temperature ili smanjenog unosa tečnosti), treba privremeno prekinuti uzimanje metformina i preporučuje se savjetovanje sa zdravstvenim radnikom.

Lijekovi koji mogu akutno pogoršati funkciju bubrega (kao što su antihipertenzivi, diuretici i NSAID-ovi) se trebaju davati s oprezom pacijentima koji uzimaju metformin. Ostali rizični faktori za nastanak laktatne acidoze su pretjeran unos alkohola, hepatička insuficijencija, loše kontrolisan dijabetes, ketoza, dugotrajan post i sva stanja povezana sa hipoksijom, kao i istovremena upotreba lijekova koji mogu uzrokovati laktatnu acidozu (vidjeti odjeljke 4.3 i 4.5).

Dijagnoza

Pacijenti i/ili njegovatelji moraju biti obaviješteni o riziku za nastanak laktatne acidoze.

Laktatna acidoza se prepoznaje po acidoznoj dispneji, bolu u abdomenu, grčevima u mišićima, asteniji i hipotermiji nakon koje slijedi koma. U slučaju suspektnih simptoma, pacijent mora prestati sa uzimanjem metformina i odmah otići u zdravstvenu ustanovu. Dijagnostički laboratorijski nalazi pokazuju smanjenje pH vrijednosti u krvi (<7,35), povećan nivo plazma laktata (5 mmol/L), povećan manjak aniona (anion gap) i omjer laktata/piruvata. Ljekari trebaju upozoriti pacijente na ovaj rizik i na simptome laktatne acidoze.

Pacijenti sa poznatim ili sumnjivim mitohondrijskim bolestima

Kod pacijenata s poznatim mitohondrijalnim bolestima kao što su mitohondrijalna encefalopatija s laktatnom acidozom i sindrom epizoda sličnih moždanom udaru (MELAS) i majčinski naslijeđen dijabetes i gluhoća (MIDD), metformin se ne preporučuje zbog rizika od pogoršanja laktatne acidoze i neuroloških komplikacija koje mogu dovesti do pogoršanja bolesti.

U slučaju znakova i simptoma koji ukazuju na MELAS sindrom ili MIDD nakon uzimanja metformina, liječenje metforminom treba odmah prekinuti i izvršiti brzu dijagnostičku evaluaciju.

Renalna funkcija

Obzirom da se metformin izlučuje putem bubrega, treba se procijeniti GFR prije započinjanja terapije, a potom i redovno (vidjeti odjeljak 4.2):

- najmanje jednom godišnje kod pacijenata sa normalnom renalnom funkcijom;

- najmanje dva do četiri puta godišnje kod pacijenata kod kojih je klirens kreatinina u serumu na donjoj granici normale i kod starijih pacijenata.

Metformin je kontraindiciran kod pacijenata kod kojih je GFR < 30 ml/min i treba se privremeno prestati davati u slučaju stanja koji utiču na rad bubrega, vidjeti odjeljak 4.3.

Smanjena renalna funkcija kod starijih pacijenata je česta i asimptomatična. Potreban je poseban oprez u situacijama kada renalna funkcija može biti pogoršana, na primjer kada počinjete antihipertenzivnu terapiju, diuretičku terapiju ili kada počinjete terapiju nesteroidnim antiupalnim lijekovima (NSAIL-ovima).

Srčana funkcija

Pacijenti sa zatajenjem srca više su u opasnosti od hipoksije i bubrežne insuficijencije. Kod bolesnika sa stabilnom hroničnom srčanom insuficijencijom, metformin se može koristiti uz redovno praćenje srčane i bubrežne funkcije.

Za pacijente sa akutnom i nestabilnom srčanom insuficijencijom, metformin je kontraindiciran (vidjeti dio 4.3).

Primjena jodiranih kontrastnih supstanci

Intravaskularna primjena jodiranih kontrastnih preparata može dovesti do kontrastom uzrokovane nefropatije, što može dovesti do nakupljanja metformina i povećanog rizika od pojave laktatne acidoze. Primjena metformina se treba prekinuti prije ili u vrijeme pretraga i ponovo primijeniti najranije 48 sati nakon pretrage i to samo nakon što je procijenjeno da je renalna funkcija stabilna (vidi dijelove 4.2 i 4.5).

Hirurški zahvati

Metformin se mora prekinuti za vrijeme operacije pod općom, spinalnom ili epiduralnom anestezijom. Terapija se smije ponovo primijeniti 48 sati nakon zahvata ili oralnog unošenja hrane i to samo nakon što je procijenjeno da je renalna funkcija stabilna.

Ostale mjere opreza

- Svi pacijenti trebaju da nastave sa svojim režimom ishrane sa ravnomjernom raspodjelom ugljikohidrata tokom dana. Pretili pacijenti trebaju nastaviti sa restriktivnom dijetom.
- Trebaju se redovno raditi laboratorijske pretrage radi kontrole dijabetesa.
- Sam metformin ne uzrokuje hipoglikemiju ali se preporučuje oprez kada se koristi u kombinaciji sa inzulinom ili drugim oralnim antidijabetičima (npr. sulfonilureama ili meglitinidima).
- Metformin može smanjiti koncentraciju vitamina B₁₂ u serumu. Rizik od niskih koncentracija vitamina B₁₂ povećava se s povećanjem doze metformina, trajanja liječenja i/ili u pacijenata s faktorima rizika za koje se zna da uzrokuju nedostatak vitamina B₁₂. U slučaju sumnje na nedostatak vitamina B₁₂ (kao što je anemija ili neuropatija), potrebno je pratiti koncentracije vitamina B₁₂ u serumu. Povremeno praćenje vitamina B₁₂ moglo bi biti potrebno u pacijenata s faktorima rizika za nedostatak vitamina B₁₂. Terapiju metforminom treba nastaviti sve dok se tolerira i nije kontraindicirana te treba provoditi odgovarajuću korektivnu terapiju za nedostatak vitamina B₁₂ u skladu s trenutnim kliničkim smjernicama.

Pedijatrijska populacija

Dijagnoza tipa 2 dijabetes melitusa se treba potvrditi prije početka terapije metforminom.

Odobreno
ALMBIH
16.9.2025.

Nije primijećen uticaj metformina na rast i pubertet tokom kliničkih studija u trajanju od jedne godine, ali nema podataka iz dugotrajnih studija o ovim specifičnim parametrima. Stoga se preporučuje pažljivo praćenje efekata metformina na ove parametre kod liječene djece, posebno prepubertetske dobi.

Djeca između 10 i 12 godina:

Samo je 15 djece starosti između 10 i 12 godina bilo uključeno u kontrolisane kliničke studije sprovedene na djeci i adolescentima. Iako se efikasnost i sigurnost metformina kod ove djece ne razlikuje od efikasnosti i sigurnosti kod starije djece i adolescenata, preporučuje se poseban oprez kod propisivanja ovog lijeka djeci starosti između 10 i 12 godina.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ne preporučuje se istovremena upotreba

Alkohol

Povećan rizik od laktatne acidoze u slučaju akutne intoksikacije alkoholom, posebno u slučaju posta, nedovoljnog unosa hrane ili narušene hepatičke funkcije. Trebaju se izbjegavati alkohol ili medicinski proizvodi koji sadrže alkohol.

Jodirane kontrastne supstance

Primjena metformina se treba prekinuti prije ili u vrijeme pretraga i ponovo primijeniti najranije 48 sati nakon pretrage i to samo nakon što je procijenjeno da je renalna funkcija stabilna (vidi odjeljke 4.2 i 4.4).

Intravaskularna primjena jodiranih kontrastnih materijala može dovesti do renalne insuficijencije, što rezultira akumulacijom metformina i povećanim rizikom od laktatne acidoze.

Potreban oprez kod istovremene primjene

- Neki lijekovi mogu negativno uticati na rad bubrega i tako povećati rizik od nastanka laktatne acidoze, naprimjer, NSAIL-ovi, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze II (COX), ACE inhibitore, antagoniste receptora angiotenzina II i diuretike, posebno diuretike Henleove petlje. Kod uvođenja ili primjene ovakvih lijekova u kombinaciji sa metforminom, neophodno je pažljivo pratiti rad bubrega.
- Lijekovi s intrinzičnom hiperglikemijskom aktivnošću (kao što su glukokortikoidi (sistemska i lokalna primjena i simpatomimetici): trebaju se raditi češće kontrole glukoze u krvi, posebno na početku terapije. Ako je potrebno, doza metformina se treba prilagoditi tokom terapije sa drugim lijekovima i nakon njenog prestanka.
- Transporteri organskih kationa (OCT)

Metformin je supstrat OCT1 i OCT2 transportera.

Istovremena primjena metformina sa:

- Inhibitorima OCT1 (kao što je verapamil) mogu smanjiti efikasnost metformina.
- Induktora OCT1 (kao što je rifampicin) mogu povećati gastrointestinalnu apsorpciju i efikasnost metformina.
- Inhibitorima OCT2 (kao cimetidin, dolutegravir, ranolazin, trimetoprim, vandetanib, isavukonazol) mogu smanjiti bubrežnu eliminaciju metformina i na taj način dovesti do povećanja koncentracije metformina u plazmi.
- Inhibitorima OCT1 i OCT2 (kao crizotinib, olaparib) mogu promijeniti efikasnost i bubrežnu eliminaciju metformina.
- Izloženost metforminu u plazmi (1000 mg dva puta dnevno) porasla je 1,4- i 1,8 puta kod pacijenata sa dijabetes mellitusom tipa 2 kada se istovremeno davao sa ranolazinom 500 mg i 1000 mg dva puta dnevno. Studija provedena na sedam zdravih dobrovoljaca pokazala je da cimetidin, primijenjen u dozi od 400 mg dva puta dnevno, povećava sistemska izloženost metforminu (AUC) za 50 % i Cmax za 81 %.

Stoga se savjetuje oprez, posebno kod bolesnika sa oštećenjem bubrega, kada se ovi lijekovi primjenjuju istovremeno sa metforminom, jer koncentracija metformina u plazmi može porasti. Ako je potrebno, prilagođavanje doze metformina može se razmatrati s obzirom da OCT inhibitori / induktori mogu izmijeniti efikasnost metformina.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nekontrolisan dijabetes tokom trudnoće (gestacijski ili stalni) je povezan sa povećanim rizikom od kongenitalnih abnormalnosti i perinatalnog mortaliteta. Ograničeni podaci o upotrebi metformina u trudnoći ne ukazuju na povećan rizik od kongenitalnih abnormalnosti.

Studije na životinjama ne upućuju na štetne efekte u trudnoći, na razvoj embrija ili fetusa, na porođaj ili postnatalni razvoj.

U slučaju da pacijentica planira zatrudniti ili tokom trudnoće, dijabetes ili preddijabetično stanje ne treba liječiti metforminom nego inzulinom u slučaju dijabetes melitusa tip 2 kako bi se nivo glukoze održavao na što normalnijem nivou te tako smanjio rizik od deformacija fetusa.

Dojenje

Metformin se izlučuje u majčino mlijeko kod ljudi. Dosad nije bilo uticaja metformina na dojenčad kod liječenih majki.

Obzirom da su dostupni samo ograničeni podaci, dojenje se ne preporučuje tokom terapije metforminom. Treba se donijeti odluka da li prestati sa dojenjem uzimajući u obzir dobrobit dojenja i potencijalni rizik od nuspojava lijeka po bebu.

Plodnost

Metformin davan mužjacima i ženkama štakora u visokim dozama od 600 mg/kg/dnevno, što su doze oko tri puta veće od maksimalno preporučene dnevne doze za ljude (na osnovu poređenja površine tijela), nije uticao na njihovu plodnost.

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Monoterapija metforminom ne uzrokuje hipoglikemiju i stoga nema uticaja ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilom i rada na mašinama.

Međutim pacijenti se trebaju upozoriti na rizik od hipoglikemije kada se metformin uzima sa drugim antidijabeticima (sulfonilureama, inzulinom ili meglitidinima).

4.8 Neželjena dejstva

Tokom terapije metforminom, mogu se pojaviti slijedeće nuspojave. Nuspojave su klasificirane po sljedećoj učestalosti:

Vrlo često	≥ 1/10
Često	≥ 1/100 do <1/10
Manje često	≥ 1/1 000 do <1/100
Rijetko	≥ 1/10 000 do <1/1 000
Vrlo rijetko	<1/10 000
Nije poznato	ne može se procijeniti iz dostupnih podataka

Poremećaji metabolizma i ishrane

Često: deficit/ smanjene vrijednosti vitamina B₁₂ (vidi odjeljak 4.4).

Vrlo rijetko:
Laktatna acidoza (vidi odjeljak 4.4).

Poremećaj nervnog sistema

Često:
Poremećaj okusa

Gastrointestinalni poremećaji:

Odobreno
ALMBIH
16.9.2025.

Vrlo često:

Gastrointestinalne tegobe kao što su mučnina, povraćanje, dijareja, bol u stomaku i gubitak apetita. Ove nuspojave se uglavnom pojavljuju na početku terapije i u većini slučajeva se spontano povuku. Za njihovu prevenciju preporučuje se da se metformin uzima u 2 ili 3 dnevne doze tokom ili nakon jela. Postepeno povećanje doze može poboljšati gastrointestinalnu toleranciju.

Hepatobilijarni poremećaji

Vrlo rijetko:

Prijavljene su izolovane abnormalnosti kod pretraga funkcije jetre ili hepatitisa koji se povuku nakon prestanka primjene metformina.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva:

Vrlo rijetko:

kožne reakcije kao što je eritem, pruritus, urtikarija.

Pedijatrijska populacija

Prema objavljenim i post-marketingškim podacima, te podacima iz kontrolisanih kliničkih studija rađenih na ograničenoj pedijatrijskoj populaciji starosti od 10 do 16 godina u trajanju od 1 godine, prijavljene su slične nuspojave i po prirodi i po intenzitetu kao i one kod odraslih.

Prijavljivanje sumnji na nuspojave lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Nije prijavljena hipoglikemija sa dozom metformin hidrohlorida do 85 grama iako se pojavljivala laktatna acidoza u takvim okolnostima. Velike doze metformina ili istovremeni rizici mogu dovesti do laktatne acidoze. Laktatna acidoza je hitno stanje i mora se liječiti u bolnici. Hemodijaliza je najefikasniji metod uklanjanja laktata i metformina.

5. FARAMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: LIJEKOVI ZA SNIŽAVANJE NIVOVA GLUKOZE U KRVI, ISKLJUČUJUĆI INZULINE, bigvanidi.

ATC kod: A10BA02

Mehanizam djelovanja

**Odobreno
ALMBIH
16.9.2025.**

Metformin ima 3 mehanizma djelovanja:

- (1) Smanjenje proizvodnje hepatičke glukoze putem inhibiranja glukoneogeneze i glikogenolize;
- (2) Povećavajući inzulinsku osjetljivost, poboljšava unos periferne glukoze u mišićima i njeno iskorištavanje;
- (3) Usporava apsorpciju intestinalne glukoze.

Metformin stimuliše intracelularnu sintezu glikogena djelovanjem na sintazu glikogena.

Metformin povećava prenosni kapacitet svih vrsta poznatih membranskih transportera glukoze (GLUT).

Farmakodinamički efekti

Metformin je bigvanid sa antihiperглиkemijskim efektom. Snižava i bazalnu i postprandijalnu glukozu u plazmi. Ne stimuliše sekreciju inzulina i zato ne dovodi do hipoglikemije.

Kod ljudi, bez obzira na njegovo djelovanje na glikemiju, metformin ima pozitivan efekat na metabolizam lipida. Ovaj efekat je pokazan pri terapijskim dozama u kontrolisanim, srednjoročnim ili dugoročnim kliničkim studijama - metformin smanjuje ukupan holesterol, LDL holesterol i trigliceride.

U kliničkim ispitivanjima, primjena metformina bila je povezana ili sa stabilnom tjelesnom težinom ili s umjerenim gubitkom težine.

Klinička efikasnost i sigurnost:

Kod novodijagnosticiranih pacijenata sa tip 2 dijabetesom i osnovnim HbA1c-vrijednostima između 7 - 9%, metformin smanjuje HbA1c vrijednosti za oko 1,1 - 1,5% tokom perioda od 2 godine. Smanjenje glukoze u krvi natašte u istom periodu iznosi između 1,7 i 2,4 mmol/l (30 - 44 mg/dl).

Terapija metforminom smanjuje rizik od pojave makrovaskularnih dugotrajnih komplikacija kod pretilih, odraslih pacijenata sa tip 2 dijabetesom. Prospektivna randomizirana (UKPDS) studija je pokazala dugotrajnu korist intenzivne kontrole glukoze u krvi kod odraslih pacijenata sa tip 2 dijabetesom.

Analiza rezultata za pretile pacijente koji su primali metformin hidrohlorid nakon što sama dijeta nije pomogla pokazala je sljedeće:

- značajno smanjenje apsolutnog rizika svake komplikacije vezane za dijabetes u grupi koja je primala metformin hidrohlorid (29,8 incidenata / 1000 pacijent-godina) naspram same dijete (43,3 incidenata / 1000 pacijent-godina), $p=0,0023$ i naspram grupa koje su primale kombinovane sulfoniluree i inzulinsku monoterapiju (40,1 incidenata / 1000 pacijent-godina), $p=0,0034$;
- značajno smanjenje apsolutnog rizika mortaliteta vezanog za dijabetes; metformin hidrohlorid 7,5 incidenata / 1000 pacijent-godina, sama dijeta 12,7 incidenata / 1000 pacijent-godina, $p=0,017$;
- značajno smanjenje apsolutnog rizika ukupnog mortaliteta; metformin hidrohlorid 13,5 incidenata / 1000 pacijent-godina naspram same dijete 20,6 incidenata / 1000 pacijent-godina ($p=0,011$) te naspram grupa koje su primale kombinovane sulfoniluree i inzulinsku monoterapiju 18,9 incidenata / 1000 pacijent-godina ($p=0,021$);
- značajno smanjenje apsolutnog rizika infarkta miokarda; metformin hidrohlorid 11 incidenata / 1000 pacijent-godina, sama dijeta 18 incidenata / 1000 pacijent-godina ($p=0,01$).

Desetogodišnje praćenje rađeno nakon UKPDS studije je pokazalo da su oni pacijenti, koji su primili ranu terapiju metforminom, imali značajnu korist u odnosu na one koji su primili metformin nakon završetka početnih ispitivanja. I dalje je postojalo značajno smanjenje rizika za sve ishode povezane sa dijabetesom (21%, $P = 0,01$), mortaliteta vezanog za dijabetes (30%, $P = 0,01$), smrti zbog bilo kojeg uzroka (27%, $P = 0,002$), te infarkta miokarda (33%, $P = 0,005$).

Kod kliničkog ishoda nisu primijećene koristi metformin hidrohlorida korištenog kao sekundarne terapije u kombinaciji sa sulfonilureom.

Kod tipa 1 dijabetesa, kombinacija metformin hidrohlorida i inzulina je korištena na odabranim pacijentima, ali klinička korist ove kombinacije nije formalno dokazana.

Pedijatrijska populacija

Kontrolisane kliničke studije na ograničenoj pedijatrijskoj populaciji starosti između 10-16 godina koji su primali terapiju u periodu od jedne godine su pokazale sličan odgovor u glikemijskoj kontroli kao onaj primijećen kod odraslih.

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

Nakon oralne doze metformin hidrohlorida, T_{max} iznosi 2,5 sata. Apsolutna bioraspoloživost tablete metformin hidrohlorida od 500 mg ili 850 mg iznosi oko 50-60% kod zdravih subjekata. Nakon oralne doze, neapsorbirana frakcija pronađena u stolici je iznosila 20-30%.

Nakon oralne primjene, metformin hidrohlorid je zasićen i nekompletan. Pretpostavlja se da je farmakokinetika apsorpcije metformina nelinearna.

Pri preporučenim dozama metformin hidrohlorida i doznom režimu, ravnomjerna koncentracija u plazmi se dostiže nakon 24 do 48 sati i uglavnom iznosi manje od 1 $\mu\text{g/ml}$. U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima, maksimalni nivo metformina u plazmi (C_{max}) nije prelazio 4 $\mu\text{g/ml}$ čak ni pri maksimalnim dozama.

Hrana smanjuje obim i malo usporava apsorpciju metformina. Nakon oralne primjene tablete 850 mg metformin hidrohlorida, primijećene su 40% manje vršne koncentracije u plazmi i 25% smanjenje AUC (područje ispod krivulje) i 35-minutno produženje vremena do dostizanja vršnih koncentracija u plazmi. Klinička relevantnost ovih parametara nije poznata.

Distribucija

Vežanje za proteine u plazmi je zanemarljivo. Metformin hidrohlorid se dijeli u eritrocite. Vršne koncentracije u krvi su manje nego u plazmi i događaju se u isto vrijeme. Eritrociti najvjerovatnije predstavljaju sekundarni odjeljak distribucije. Medijan volumen distribucije (V_d) iznosi između 63-276 l.

Metabolizam

Metformin se nepromijenjen izlučuje u urin. Nije identifikovan nijedan metabolit kod ljudi.

Eliminacija

Renalni klirens metformina iznosi $>400\text{ml/min}$, što ukazuje da se metformin eliminiše glomerularnom filtracijom i tubularnom sekrecijom. Nakon oralne doze, terminalni eliminacijski poluživot iznosi oko 6,5 sati.

Kada je renalna funkcija pogoršana, renalni klirens se smanjuje u proporciji sa kreatininom i stoga se eliminacijski poluživot produžava i dovodi do povećanog nivoa metformina u plazmi.

Pedijatrijska populacija

Studija sa jednom dozom: Nakon jedne doze metformin hidrohlorida od 500 mg, pedijatrijska populacija je pokazala sličan farmakokinetički profil kao onaj primijećen kod zdravih odraslih osoba.

Studija sa višestrukim dozama: Podaci su ograničeni na jednu studiju. Nakon ponovljenih doza od 500 mg metformin hidrohlorida dva puta dnevno tokom 7 dana kod pedijatrijske populacije, vršne koncentracije u plazmi (C_{max}) i sistemska izloženost (AUC_{0-t}) su bile smanjene za oko 33% odnosno 40% u poređenju sa odraslim dijabetičarima koji su primali ponovljene doze od 500 mg metformin hidrohlorida dva puta dnevno tokom 14 dana. Obzirom da se doza titrira individualno na osnovu glikemijske kontrole, ovi parametri imaju ograničenu kliničku relevantnost.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Na osnovu konvencionalnih studija o sigurnosti, farmakologiji, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, karcinogenom potencijalu i reproduktivnoj toksičnosti, neklinički podaci o sigurnosti primjene pokazuju da nema specijalnih opasnosti po ljude.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Spisak pomoćnih upstanci

Tabletno jezgro:

Hipromeloza

Povidon K 25

Odobreno
ALMBIH
16.9.2025.

Magnezij stearat (Ph.Eur) [biljni]

Film ovojnica:

Hipromeloza

Makrogol 6000

Titanijum dioksid (E 171)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo

6.3. Rok trajanja

3 godine.

Lijek se ne smije koristiti nakon isteka roka trajanja.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 30°C.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja

Blisteri napravljeni od providnog, čvrstog PVC filma, zatvoreni čvrstom aluminijskom folijom.
Pakovanje od 60 film-tableta.

6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Nisu potrebne posebne mjere.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljeakarski recept.

7. NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET I PROIZVOĐAČ

Nositelj dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet

Berlin-Chemie / Menarini BH d.o.o

Hasana Brkića 2/II

71 000 Sarajevo

Bosna i Hercegovina

Proizvođač (administrativno sjedište)

Berlin-Chemie AG

Glienicker Weg 125

12489 Berlin

Njemačka

Proizvođač (mjesto puštanja lijeka u promet)

Berlin-Chemie AG

Glienicker Weg 125

12489 Berlin

Njemačka

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Odobreno
ALMBIH
16.9.2025.

Siofor 500, film tablete, 60 x 500 mg: 04-07.3-2-4245/24 od 16.09.2025.

9. DATUM POSLJEDNJE REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

16.09.2025.

**Odobreno
ALMBIH
16.9.2025.**