SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Gluformin®, 500 mg, film tablete
Gluformin®, 850 mg, film tablete
Gluformin®, 1000 mg, film tablete

INN: metformin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Gluformin, film tablete, 500 mg:
Jedna film tableta sadrži 500 mg metformin-hidrohlorida.

Gluformin, film tablete, 850 mg:
Jedna film tableta sadrži 850 mg metformin-hidrohlorida.

Gluformin, film tablete, 1000 mg:
Jedna film tableta sadrži 1000 mg metformin-hidrohlorida.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Gluformin, film tablete, 500 mg
Bele do skoro bele, okrugle film tablete, sa jedne strane utisnuta oznaka "001" a sa druge strane oznaka "500". Tablete ne bi trebalo deliti ili lomiti. Tablete su prečnika približno 10.90 mm i debljine približno 5.70 mm.

Gluformin, film tablete, 850 mg
Bele do skoro bele, okrugle film tablete, sa jedne strane utisnuta oznaka "002" a sa druge strane oznaka "850". Tablete ne bi trebalo deliti ili lomiti. Tablete su prečnika približno 12.60 mm i debljine približno 7.15 mm.

Gluformin, film tablete, 1000 mg
Bele do skoro bele, ovalne, bikonveksne film tablete, sa podeonom linijom na obe strane, sa jedne strane utisnuta oznaka "003" a sa druge strane oznaka "1000". Tablete ne bi trebalo deliti ili lomiti. Tablete su dužine približno 18.9 mm i širine približno 10.40 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Gluformin je indikovan u terapiji dijabetes melitusa tip 2, naročito kod pacijenata koji su gojazni i kod kojih se odgovarajuća kontrola glikemije ne može postići samo dijetetskim režimom ishrane i fizičkom aktivnošću.

- Kod odraslih, lek Gluformin se može primenjivati kao monoterapija ili u kombinaciji sa drugim oralnim antidijabeticima ili insulinom.

- Kod dece uzrasta od 10 godina i kod adolescenata, lek Gluformin se može primenjivati kao monoterapija ili u kombinaciji sa insulinom.

Pokazalo se da je kod odraslih gojaznih pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 koji su koristili metformin kao terapiju prvog izbora, nakon što je dijetetski režim bio neuspešan, došlo do smanjenja komplikacija dijabetesa (videti odeljak 5.1).

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Odrasli sa očuvanom funkcijom bubrega (GFR ≥ 90 mL/min)

Monoterapija ili kombinovana terapija sa drugim oralnim antidijabeticima
Uobičajena početna doza je 500 mg ili 850 mg metformin-hidrohlorida, 2 do 3 puta dnevno, uz ili nakon obroka.

Posle 10 do 15 dana, potrebno je prilagoditi dozu, na osnovu izmerenih koncentracija glukoze u krvi. Postepeno povećanje doze može poboljšati gastrointestinalnu podnošljivost leka.

Kod pacijenata koji primaju visoke doze metformin-hidrohlorida, moguće je primeniti umesto dve film tablete od 500 mg, jednu film tabletu od 1000 mg.

Maksimalna preporučena dnevna doza iznosi 3 g metformin-hidrohlorida, primenjena u tri pojedinačne doze.

Ukoliko se namerava prevođenje sa drugog oralnog antidijabetika: potrebno je prekinuti primenu leka koji se trenutno koristi i započeti terapiju prethodno navedenim dozama metformin-hidrohlorida.

Kombinovana terapija sa insulinom
Metformin i insulin se mogu primeniti u kombinaciji kako bi se postigla bolja kontrola koncentracije glukoze u krvi. U tim slučajevima, metformin-hidrohlorid se primenjuje u uobičajenoj početnoj dozi 500 mg ili 850 mg 2-3 puta dnevno, dok se doziranje insulina prilagođava na osnovu koncentracije glukoze u krvi.

Stariji pacijenti
S obzirom na to da funkcija bubrega kod starijih pacijenata može biti oslabljena, potrebno je doziranje metformina prilagođavati funkciji bubrega. Neophodna je redovna procena funkcije bubrega (videti odeljak 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega
Potrebno je ispitati brzinu glomerularne filtracije (engl. *glomerular filtration rate*, GFR) pre započinjanja terapije lekovima koji sadrže metformin i najmanje jednom godišnje nakon početka terapije. Kod pacijenata sa povećanim rizikom za dalju progresiju oštećenja funkcije bubrega i kod starijih pacijenata, potrebno je funkciju bubrega proveravati češće, npr. na svakih 3-6 meseci.

GFR (mL/min)	Ukupna maksimalna dnevna doza (podeljena u 2-3 pojedinačne doze)	Dodatne preporuke
60-89	3000 mg	Smanjenje doze se može razmotriti u odnosu na progresiju oštećenja funkcije bubrega.
45-59	2000 mg	Faktori koji mogu da povećaju rizik od nastanka laktatne acidoze (videti odeljak 4.4) moraju biti razmotreni pre početka

		terapije metforminom. Početna doza može biti najviše pola od maksimalne doze.
30-44	1000 mg	Faktori koji mogu da povećaju rizik od nastanka laktatne acidoze (videti odeljak 4.4) moraju biti razmotreni pre početka terapije metforminom. Početna doza može biti najviše pola od maksimalne doze.
< 30	-	Metformin je kontraindikovan.

Pedijatrijska populacija

Monoterapija ili kombinovana terapija sa insulinom
- Lek Gluformin se može primenjivati kod dece uzrasta od 10 godina i kod adolescenata.
- Uobičajena početna doza je 500 mg ili 850 mg jednom dnevno, tokom ili nakon obroka.

Nakon 10 do 15 dana, dozu treba prilagoditi na osnovu izmerenih koncentracija glukoze u krvi. Postepeno povećanje doze može poboljšati gastrointestinalnu podnošljivost. Maksimalna preporučena dnevna doza metformin-hidrohlorida je 2 g dnevno, podeljeno u 2 ili 3 pojedinačne doze.

Način primene

Oralna primena.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Bilo koji tip akutne metaboličke acidoze (kao što su laktatna acidoza, dijabetesna ketoacidoza).
- Dijabetesna pretkoma.
- Teška insuficijencija bubrega (GFR < 30 mL/min).
- Akutna stanja sa potencijalom da promene funkciju bubrega kao što su: dehidracija, teška infekcija, šok.
- Bolesti koje mogu izazvati hipoksiju tkiva (posebno akutna bolest ili pogoršanje hronične bolesti), kao što su: dekompenzovana srčana insuficijencija, respiratorna insuficijencija, nedavni infarkt miokarda, šok.
- Insuficijencija jetre, akutna intoksikacija alkoholom, alkoholizam.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Laktatna acidoza
Laktatna acidoza je veoma retka, ali ozbiljna metabolička komplikacija koja se najčešće javlja tokom akutnog pogoršanja funkcije bubrega ili kardiorespiratorne bolesti ili tokom sepse. Tokom akutnog pogoršanja funkcije bubrega dolazi do nakupljanja metformina i povećanja rizika od nastanka laktatne acidoze.

U slučaju dehidracije (teška dijareja ili povraćanje, povišena telesna temperatura ili smanjen unos tečnosti), treba privremeno prekinuti terapiju metforminom i odmah konsultovati lekara.

Terapiju lekovima koji mogu akutno da oštete funkciju bubrega (kao što su antihipertenzivi, diuretici i NSAIL) treba započeti sa oprezom kod pacijenata na terapiji metforminom.
Drugi faktori rizika za nastanak laktatne acidoze su prekomeran unos alkohola, insuficijencija jetre, neodgovarajuće kontrolisan dijabetes, ketoza, produženo gladovanje i druga stanja povezana sa hipoksijom, kao i istovremena primena lekova koji mogu izazvati laktatnu acidozu (videti odeljke 4.3 i 4.5).

Pacijenti i/ili negovatelji treba da budu obavešteni o riziku od nastanka laktatne acidoze. Laktatnu acidozu karakterišu acidozna dispneja, bol u abdomenu, grčevi u mišićima, astenija i hipotermija praćeni komom. U slučaju sumnje na ove simptome, pacijent treba da prestane da uzima metformin i odmah potraži medicinsku pomoć. Dijagnostički laboratorijski nalazi su: smanjen pH krvi (<7,35), povećana koncentracija laktata u plazmi (>5 mmol/L) i povećan anjonski „gap" i odnos laktata i piruvata.

Pacijenti sa poznatim ili suspektnim mitohondrijalnim bolestima:
Kod pacijenata sa poznatim mitohondrijalnim bolestima, kao što su mitohondrijalna encefalopatija sa laktatnom acidozom i sindrom sa epizodama sličnim moždanom udaru (engl. *Mitochondrial Encephalopathy with Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes*, MELAS) i dijabetes nasleđen od majke i gubitak sluha (engl. *Maternal inherited diabetes and deafness*, MIDD), primena metformina se ne preporučuje zbog rizika od pogoršanja laktatne acidoze i neuroloških komplikacija, što može dovesti do progresije bolesti.
U slučaju pojave znakova i simptoma koji ukazuju na MELAS sindrom ili MIDD nakon primene metformina, terapiju metforminom treba odmah prekinuti i sprovesti hitnu dijagnostičku procenu.

Funkcija bubrega
GFR treba procenjivati pre početka terapije i redovno nakon toga (videti odeljak 4.2). Metformin je kontraindikovan kod pacijenata koji imaju vrednosti GFR < 30 mL/min i njegovu primenu potrebno je privremeno prekinuti ako su prisutna stanja koja menjaju funkciju bubrega (videti odeljak 4.3).

Srčana funkcija
Pacijenti sa srčanom insuficijencijom imaju povećan rizik od nastanka hipoksije i insuficijencije bubrega. Kod pacijenata sa stabilnom hroničnom srčanom insuficijencijom, metformin se može primenjivati uz redovno praćenje funkcije srca i bubrega.
Metformin je kontraindikovan, kod pacijenata sa akutnom i nestabilnom srčanom insuficijencijom (videti odeljak 4.3).

Primena kontrastnih sredstava sa jodom
Intravaskularna primena kontrastnih sredstava sa jodom, može dovesti do nefropatije izazvane kontrastom što dovodi do nakupljanja metformina i povećanja rizika od nastanka laktatne acidoze. Primenu metformina treba prekinuti pre ili za vreme ispitivanja kontrastom i njegovu upotrebu ne treba nastavljati najmanje 48 sati posle primene kontrastnog sredstva sa jodom, pod uslovom da je funkcija bubrega bila ponovo procenjena i da je potvrđeno da je stabilna, videti odeljke 4.2 i 4.5.

Hirurške intervencije
Primena metformina se mora prekinuti u vreme hirurške intervencije pod opštom, spinalnom ili epiduralnom anestezijom. Terapija se može ponovo nastaviti tek nakon što je od hirurškog zahvata ili nakon potpunog uspostavljanja unosa hrane oralnim putem prošlo najmanje 48 sati i pod uslovom da je funkcija bubrega bila ponovo procenjena i da je potvrđeno da je stabilna.

Pedijatrijska populacija
Dijagnozu dijabetes melitusa tip 2 treba potvrditi pre početka terapije metforminom.

Tokom kontrolisanih kliničkih studija u trajanju od godinu dana pokazano je da metformin nema dejstva na rast i na pubertet, ali podaci o uticaju metformina na rast i pubertet pri dužoj upotrebi nisu dostupni. Zato se preporučuje pažljivo praćenje ovih parametara kod dece koja se leče metforminom, naročito kod dece koja su pred pubertetom.

Deca uzrasta između 10 i 12 godina
Svega 15-oro dece uzrasta između 10 i 12 godina je bilo uključeno u kontrolisane kliničke studije sprovedene kod dece i adolescenata. Iako se efikasnost i bezbednost primene metformina kod ove dece nije razlikovala od bezbednosti i efikasnosti kod starije dece i adolescenata, preporučuje se poseban oprez kada se metformin propisuje deci uzrasta između 10 i 12 godina.

Ostale mere opreza
Svi pacijenti treba da nastave sa svojim režimom ishrane koji uključuje ravnomeran raspored unosa ugljenih hidrata tokom dana. Gojazni pacijenti treba da nastave sa svojim dijetetskim načinom ishrane sa smanjenim unosom kalorija.
Dijabetes treba redovno pratiti uobičajenim laboratorijskim testovima.

Metformin može smanjiti koncentraciju vitamina B_{12} u serumu. Rizik od nastanka smanjene koncentracije vitamina B_{12} se povećava sa povećanjem doze metformina, trajanjem terapije i/ili kod pacijenata koji imaju već prisutne faktore rizika za koje je poznato da uzrokuju nedostatak vitamina B_{12}. U slučaju sumnje na nedostatak vitamina B_{12} (kao što su postojanje anemije ili neuropatije), potrebno je pratiti koncentraciju vitamina B_{12} u serumu. Kod pacijenata sa faktorima rizika za nedostatak vitamina B_{12} može biti potrebno periodično praćenje koncentracije vitamina B_{12}. Sa terapijom metforminom treba nastaviti onoliko dugo dok se lek dobro podnosi ili dok nije kontraindikovana kao i dok je odgovarajuća korektivna terapija za nedostatak vitamina B_{12} pružena u skladu sa trenutnim kliničkim vodičima.

Metformin kada se primenjuje sam ne izaziva hipoglikemiju, ali se savetuje oprez kada se koristi u kombinaciji sa insulinom ili drugim oralnim antidijabeticima (npr. derivatima sulfonilureje ili meglitinidima).

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Istovremena primena koja se ne preporučuje

Alkohol
Intoksikacija alkoholom je povezana sa povećanim rizikom od pojave laktatne acidoze, posebno u stanjima gladovanja, neuhranjenosti ili oštećenja funkcije jetre.

Kontrastna sredstva koja sadrže jod
Primenu metformina treba prekinuti pre ili u vreme ispitivanja kontrastnim sredstvom, a terapija metforminom se može nastaviti tek kada prođe 48 sati, pod uslovom da je funkcija bubrega bila ponovo procenjena i da je potvrđeno da je stabilna (videti odeljke 4.2 i 4.4.).

Kombinacije čija primena zahteva mere opreza

Neki lekovi mogu štetno da utiču na funkciju bubrega što može da poveća rizik od nastanka laktatne acidoze, npr. NSAIL, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze II (COX II), ACE inhibitore, antagoniste angiotenzin II receptora i diuretike, posebno diuretike Henleove petlje. Kada se počinje sa primenom ovih lekova odnosno kada se oni istovremeno primenjuju, potreban je strog nadzor funkcije bubrega.

Lekovi koji imaju intrinzičnu hiperglikemijsku aktivnost (npr. glukokortikoidi (sistemska i lokalna primena) kao i simpatomimetici)
Može biti potrebna češća kontrola koncentracije glukoze u krvi, naročito na početku terapije. Ako je potrebno, može se prilagoditi doza metformina tokom i nakon prekida terapije drugim lekovima.

Transporteri organskih katjona (engl. organic cation transporters, OCT)
Metformin je supstrat za oba transportera OCT1 i OCT2.

Istovremena primena metformina sa:
- Inhibitorima OCT1 (kao što je verapamil) može smanjiti efikasnost metformina.
- Induktorima OCT1 (kao što je rifampicin) mogu povećati gastrointestinalnu resorpciju i efikasnost metformina.

- Inhibitorima OCT2 (kao što je cimetidin, dolutegravir, ranolazin, trimetoprim, vandetanib, isavukonazol) mogu smanjiti renalnu eliminaciju metformina i ovo može dovesti do povećanja koncentracije metformina u plazmi.
- Inhibitori OCT1 i OCT2 (kao što su krizotinib, olaparib) mogu uticati na efikasnost i renalnu eliminaciju metformina.

Tokom istovremene primene metformina sa ovim lekovima, savetuje se oprez posebno kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, jer se koncentracija metformina u plazmi može povećati. Ukoliko je potrebno, treba razmotriti prilagođavanje doze metformina jer OCT inhibitori/induktori mogu promeniti efikasnost metformina.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća
Nekontrolisana hiperglikemija u fazi perikoncepcije i tokom trudnoće je povezana sa povećanim rizikom od nastanka kongenitalnih malformacija, prekida trudnoće, hipertenzije povezane sa trudnoćom, preeklampsije i perinatalne smrtnosti. Neophodno je održavati koncentraciju glukoze u krvi što bliže normalnim vrednostima tokom trudnoće kako bi se smanjio rizik od neželjenih ishoda vezanih za hiperglikemiju kako za majku tako i za dete.

Metformin prolazi placentu i dostiže koncentracije koje mogu biti jednako velike kao i koncentracije kod majke.

Veliki broj podataka o primeni metformina kod trudnica (više od 1000 ishoda nakon izloženosti leku) iz kohortne studije iz registra i publikovanih podataka (meta analize, kliničke studije i registri) ne ukazuje na povećan rizik od nastanka kongenitalnih malformacija niti feto/neonatalne toksičnosti posle izloženosti metforminu u fazi perikoncepcije i/ili tokom trudnoće.

Postoje ograničeni i neuverljivi podaci o dugotrajnom uticaju metformina na telesnu masu dece koja su bila izložena leku *in utero*. Izgleda da metformin ne utiče na motorni i socijalni razvoj dece uzrasta do 4 godine koja su bila izložena leku tokom trudnoće iako su podaci o dugotrajnom uticaju ograničeni.

Ukoliko je klinički neophodno, primenu metformina tokom trudnoće i u fazi koncepcije treba razmotriti kao dodatnu ili drugu u odnosu na insulin.

Dojenje
Metformin se izlučuje u mleko dojilja. Nisu primećena neželjena dejstva kod dojene novorođenčadi/odojčadi. Međutim, kako su dostupni samo ograničeni podaci, dojenje se ne preporučuje tokom terapije metforminom. Odluku o tome da li prekinuti dojenje treba doneti imajući u vidu korist od dojenja i potencijalni rizik od pojave neželjenih dejstava kod deteta.

Plodnost
Na plodnost mužjaka i ženki pacova nije uticao metformin u slučaju primene velikih doza, kao što je 600 mg/kg/dan, što je približno tri puta više od maksimalno preporučenih doza kod ljudi računato prema površini tela.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Monoterapija metforminom ne izaziva hipoglikemiju, tako da ne utiče na sposobnost upravljanja vozilom ili rukovanje mašinama.
Međutim, pacijente treba upozoriti na rizik od nastanka hipoglikemije kada se metformin koristi u kombinaciji sa drugim antidijabeticima (npr. derivati sulfoniluree, insulin ili meglitinidi).

4.8. Neželjena dejstva

Tokom započinjanja terapije, najčešće neželjene reakcije su mučnina, povraćanje, dijareja, bol u abdomenu i gubitak apetita koje se spontano povlače u većini slučajeva. Kako bi se sprečila pojava ovih neželjenih reakcija, preporučuje se upotreba metformina u 2 ili 3 dnevne doze, kao i postepeno povećanje doze.

Sledeća neželjena dejstva su moguća tokom terapije sa metforminom. Učestalost je definisana na sledeći način: veoma često: (≥1/10); često (≥ 1/100 do <1/10); povremeno (≥ 1/1000 do <1/100); retko (≥ 1/10000 do <1/1000); veoma retko (< 1/10000).

U okviru svake grupe, neželjene reakcije su navedene prema opadajućoj ozbiljnosti.

Poremećaji metabolizma i ishrane
Često
- Smanjenje/nedostatak vitamina B_{12} (videti odeljak 4.4).

Veoma retko
- Laktatna acidoza (videti odeljak 4.4).

Poremećaji nervnog sistema
Često
- Poremećaj čula ukusa.

Gastrointestinalni poremećaji
Veoma često
- Gastrointestinalni poremećaji kao što su: mučnina, povraćanje, dijareja, bol u abdomenu i gubitak apetita. Ova neželjena dejstva se javljaju najčešće tokom početka terapije i prolaze spontano u većini slučajeva. Da bi ih izbegli, preporučuje se uzimanje metformina u 2 ili 3 dnevne doze tokom ili posle obroka. Postepeno povećanje doze može poboljšati gastrointestinalnu podnošljivost.

Hepatobilijarni poremećaji
Veoma retko
- Izolovani slučajevi poremećaja testova funkcije jetre ili hepatitis koji prolaze po prekidu terapije metforminom.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva
Veoma retko
- Reakcije kože kao što su eritem, svrab, urtikarija.

Pedijatrijska populacija
U objavljenim i postmarketinškim podacima, kao i u kontrolisanim kliničkim studijama sprovedenim u ograničenoj pedijatrijskoj populaciji uzrasta od 10 do 16 godina koja je primala terapiju tokom jedne godine, neželjena dejstva su bila slična po prirodi i težini kao i ona koja su prijavljena kod odraslih.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Hipoglikemija nije primećena pri dozama metformin-hidrohlorida do 85 g, iako je bilo slučajeva laktatne acidoze. Veliko predoziranje metforminom ili postojanje faktora rizika može dovesti do laktatne acidoze. Laktatna acidoza je urgentno stanje koje se mora lečiti u bolnici. Najefikasnija terapija je uklanjanje laktata i metformina hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Lekovi koji se upotrebljavaju u dijabetesu (antidijabetici), bigvanidi.

ATC šifra: A10BA02

Mehanizam dejstva
Metformin je bigvanid sa antihiperglikemijskim dejstvom koji smanjuje kako bazalnu tako i postprandijalnu koncentraciju glukoze u plazmi. Ne stimuliše sekreciju insulina i samim tim ne izaziva hipoglikemiju.
Metformin snižava bazalnu hiperinsulinemiju i u kombinaciji sa insulinom, smanjuje potrebu za istim.

Metformin deluje višestrukim mehanizmima:
Metformin smanjuje produkcije glukoze u jetri.
Metformin poboljšava periferno preuzimanje i potrošnju glukoze, delimično povećanjem delovanja insulina. Metformin menja promet glukoze u crevima: povećava preuzimanje iz cirkulacije, a smanjuje resorpciju iz hrane. Dodatni mehanizmi koji se odnose na delovanje u crevima, uključuju povećanje oslobađanja peptida sličnom glukagonu 1 (GLP-1) i smanjenje resorpcije žučne kiseline.
Metformin menja mikrobiom creva.

Metformin može da poboljša lipidni status kod osoba sa hiperlipidemijom.

U kliničkim studijama, je primena metformina bila povezana sa stabilnom telesnom masom ili umerenim smanjenjem telesne mase.

Metformin je adenozin monofosfat-protein-kinazni (AMPK) aktivator i povećava transportni kapacitet svih do sada poznatih tipova membranoznih glukoznih transportera (engl. *types of membrane glucose transporters,* GLUT).

Klinička efikasnost
Prospektivna randomizovana studija (UKPDS) je utvrdila dugotrajnu korist intenzivne kontrole glukoze u krvi kod odraslih pacijenata sa dijabetesom tip 2.

Analiza rezultata dobijenih u grupi pacijenata sa prekomernom telesnom masom koji su bili na terapiji sa metformin-hidrohloridom, nakon što dijetetski režim ishrane nije dao rezultate je pokazala:
- značajno smanjenje apsolutnog rizika od bilo koje komplikacije vezane za dijabetes u grupi koja je primala metformin (29,8 događaja/1000 pacijent-godina) u odnosu na grupu koja je bila samo na dijetetskom režimu ishrane (43,3 događaja/1000 pacijent-godina), p=0,0023 i u odnosu na grupe koje su sa kombinovanom terapijom sulfoniluree odnosno insulinskom monoterapijom (40,1 događaja/1000 pacijent-godina), p=0,0034;
- značajno smanjenje apsolutnog rizika od smrtnosti povezane sa dijabetesom: u grupi koja je primala metformin 7,5 događaja/1000 pacijent-godina, u grupi koja je koristila samo dijetetski režim ishrane 12,7 događaja/1000 pacijent-godina, p=0,017;

- značajno smanjenje apsolutnog rizika od ukupne smrtnosti: u grupi koja je primala metformin 13,5 događaja/1000 pacijent-godina u poređenju sa grupom koja je bila samo na dijetetskom režimu ishrane 20,6 događaja/1000 pacijent-godina (p=0,011) kao i u poređenju sa grupama koje su lečene monoterapijama derivatima sulfoniluree i insulinom 18,9 događaja/1000 pacijent-godina (p=0,021);
- značajno smanjenje apsolutnog rizika od infarkta miokarda: metformin 11 događaja/1000 pacijent-godina, samo na dijetetskom režimu ishrane 18 događaja/1000 pacijent-godina (p=0,01).

Korist u smislu kliničkog ishoda nije dokazana kad je metformin primenjen kao lek drugog izbora u kombinaciji sa derivatima sulfoniluree.

Kod dijabetesa tip 1, kombinacija metformina i insulina je primenjena kod određenih pacijenata, ali klinička korist nije formalno dokazana.

Pedijatrijska populacija
U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima u trajanju od godinu dana na ograničenom broju pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 10 do 16 godina pokazani su slični odgovori u kontroli glikemije kao i kod odraslih pacijenata.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija
Posle uzimanja oralne doze metformin-hidrohlorida, maksimalne koncentracije u plazmi (C_{max}) se postižu za približno 2,5 sata (t_{max}). Apsolutna bioraspoloživost tablete metformin-hidrohlorida od 500 mg ili 850 mg je približno 50-60% kod zdravih osoba. Posle jedne oralne doze, neresorbovana frakcija izlučena stolicom bila je 20-30%.
Posle oralnog unosa, resorpcija metformina je saturabilna i nepotpuna. Pretpostavlja se da farmakokinetika resorpcije metformina nije linearna.
Pri preporučenoj dozi i rasporedu doziranja metformin-hidrohlorida, koncentracija u plazmi u stanju ravnoteže se postiže za 24 do 48 sati, a uglavnom je manja od 1 mikrogram/mL. U kontrolisanim kliničkim studijama, maksimalna koncentracija u plazmi (C_{max}) i posle maksimalnih doza ne prelazi 5 mikrograma/mL.
Hrana smanjuje i u manjoj meri usporava resorpciju metformina. Posle oralne primene tablete od 850 mg metformin-hidrohlorida, primećeno je smanjenje za 40% maksimalne koncentracije u plazmi, smanjenje za 25% vrednosti PIK (površina ispod krive) i produženje vremena do postizanja maksimalnih koncentracija u plazmi, za 35 minuta, u odnosu na vrednosti natašte. Klinički značaj ovih saznanja je nepoznat.

Distribucija
Vezivanje za proteine plazme je zanemarljivo. Metformin se vezuje za eritrocite. Maksimalna koncentracija u krvi je manja nego u plazmi, a postiže se približno u isto vreme. Eritrociti najverovatnije predstavljaju sekundarni prostor distribucije metformina. Srednji volumen distribucije (V_d) je između 63-276 L.

Metabolizam
Metformin se izlučuje u nepromenjenom obliku urinom. Kod ljudi nisu identifikovani metaboliti.

Eliminacija
Renalni klirens metformina je > 400 mL/min, što ukazuje da se metformin eliminiše glomerularnom filtracijom i tubularnom sekrecijom. Posle oralne doze terminalno poluvreme eliminacije je približno 6,5 sati.
Sa oštećenjem funkcije bubrega, renalni klirens se smanjuje proporcionalno sa klirensom kreatinina, čime je produženo i poluvreme eliminacije, što može dovesti do povećanja koncentracije metformina u plazmi.

Ostale posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega
Raspoloživi podaci kod pacijenata sa umerenom insuficijencijom bubrega su retki i ne mogu se izvesti pouzdane procene o sistemskoj izloženosti metforminu u ovoj grupi u odnosu na pacijente sa očuvanom funkcijom bubrega. Zbog toga prilagođavanje doze je potrebno izvršiti nakon razmatranja odnosa kliničke efikasnosti i podnošljivosti (videti odeljak 4.2).

Pedijatrijska populacija
Studija primene pojedinačne doze: Posle pojedinačnih doza od 500 mg metformin-hidrohlorida kod pedijatrijskih pacijenata, farmakokinetički profil je bio sličan kao kod odraslih zdravih osoba.

Studija primene višestrukih doza: podaci su ograničeni na jednu studiju. Posle ponovljene primene doza od 500 mg metformin-hidrohlorida dva puta dnevno tokom 7 dana kod pedijatrijskih pacijenata maksimalne koncentracije u plazmi (C_{max}) i sistemska izloženost (PIK_{0-t}), su bile smanjene za približno 33% odnosno 40% u odnosu na odrasle pacijente sa dijabetes melitusom, koji su uzimali ponovljene doze 500 mg metformin-hidrohlorida dva puta dnevno tokom 14 dana. Pošto su doze titrirane individualno na osnovu kontrole glikemije, ovi podaci imaju ograničen klinički značaj.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci o bezbednosti leka, zasnovani na konvencionalnim studijama bezbednosne farmakologije, toksičnosti pri ponovljenim dozama, genotoksičnosti, karcinogenom potencijalu i reproduktivnoj toksičnosti, pokazuju da ne postoji poseban rizik pri primeni kod ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:
Magnezijum-stearat (Ligamed MF-2-V);
Povidon K90 (Kollidon 90F);
Povidon K30 (Kollidon 30).

Film (obloga) tablete:
Opadry White Y-1-7000 *sastav*:
Hipromeloza 2910;
Titan-dioksid (E 171);
Makrogol 3350.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je PVC/Al blister sa 10 film tableta, ukupno 3 blistera.
Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 3 blistera sa po 10 film tableta (ukupno 30 film tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM AD VRŠAC
Beogradski put bb, Vršac

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Gluformin, 500 mg, film tablete: 000032015 2024
Gluformin, 850 mg, film tablete: 000032093 2024
Gluformin, 1000 mg, film tablete: 000032158 2024

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 27.02.2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Septembar, 2025.