

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Gluformin[®], 500 mg, gastrozistentne tablete

INN: metformin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna gastrozistentna tableta sadrži 500 mg metformin-hidroklorida.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Gastrozistentna tableta.

Okrugle, bikonveksne, gastrozistentne tablete, bele boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Gluformin je indikovao u terapiji tip 2 dijabetesa melitusa, naročito kod pacijenata koji su gojazni i kod kojih se adekvatna kontrola glikemije ne može postići samo dijetom i fizičkom aktivnošću.

- Kod odraslih, lek Gluformin se može primenjivati kao monoterapija ili u kombinaciji sa drugim oralnim antidijabetskim ili insulinom.
- Kod dece starije od 10 godina i kod adolescenata, lek Gluformin se može primenjivati kao monoterapija ili u kombinaciji sa insulinom.

Smanjenje komplikacija dijabetesa pokazano je kod odraslih gojaznih pacijenata sa dijabetes melitusom tipa 2 lečenih metforminom kao terapijom prvog izbora, nakon što dijetetski režim nije dao rezultat (videti odeljak 5.1).

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Odrasli sa normalnom funkcijom bubrega ($GFR \geq 90 \text{ mL/min}$)

Monoterapija i kombinovana terapija sa drugim oralnim antidijabetskim:

Preporučena početna doza je 500 mg metformin-hidroklorida, 2 do 3 puta dnevno, u toku ili nakon jela.

Posle 10 do 15 dana, dozu treba prilagoditi na osnovu merenja koncentracije glukoze u krvi. Postepeno povećanje doze može poboljšati gastrointestinalnu podnošljivost leka.

Maksimalna preporučena dnevna doza iznosi 3 g metformin-hidroklorida, podeljena u 3 pojedinačne doze.

Ukoliko se metformin želi primeniti kao zamena za drugi oralni antidijabetik, treba prekinuti primenu drugog leka i započeti terapiju metforminom uobičajenim početnim dozama.

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 se primenjuje u uobičajenoj početnoj dozi od 500 mg 2-3 puta dnevno, dok se doza insulina prilagođava na bazi merenja koncentracije glukoze u krvi.

Starije osobe

Usled mogućnosti postojanja poremećaja funkcije bubrega kod starijih osoba, dozu metformina treba prilagoditi na osnovu renalne funkcije. Potrebna je redovna kontrola funkcije bubrega (videti odeljak 4.4. „Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka“).

Oštećenje funkcije bubrega:

Funkciju glomerularne filtracije treba proceniti pre početka terapije metforminom i najmanje jednom godišnje kasnije. Kod pacijenata koji imaju povećan rizik od dalje progresije oštećenja funkcije bubrega kao i kod starijih osoba, treba češće procenjivati funkciju bubrega, npr. na svakih 3-6 meseci.

GFR (mL/min)	Ukupna maksimalna dnevna doza (treba podeliti u 2-3 dnevne doze)	Dodatna razmatranja
60 - 89	3000 mg	Smanjenje doze se može razmotriti u odnosu na smanjenu funkciju bubrega
45 – 59	2000 mg	Faktore koji mogu povećati rizik od nastanka laktatne acidoze (videti odeljak 4.4) treba uzeti u obzir pre razmatranja početka terapije metforminom. Početna doza iznosi najviše polovinu maksimalne doze.
30 – 44	1000 mg	
< 30	-	Metformin je kontraindikovano.

Pedijatrijska populacija

Monoterapija ili kombinovana terapija sa insulinom:

Gluformin se može primenjivati kod dece počev od 10 godina starosti i kod adolescenata.

Uobičajena početna doza je 500 mg jednom dnevno, uz ili nakon obroka.

Posle 10-15 dana dozu treba prilagoditi na osnovu merenja koncentracije u krvi. Postepeno povećanje doze može poboljšati gastrointestinalnu podnošljivost. Maksimalna preporučena dnevna doza metformina je 2 g dnevno, podeljeno u 2 ili 3 pojedinačne doze.

Način primene

Dozu Gluformina treba uzeti uz ili nakon obroka sa dovoljnom količinom vode.

Tableta se ne sme lomiti niti žvakati.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na metformin ili na bilo koju od pomoćnih supstanci u odeljku 6.1;
- Bilo koji tip akutne metaboličke acidoze (kao što su laktatna acidoza, dijabetička ketoacidoza);

- Dijabetička pre-koma
- Teška bubrežna insuficijencija ($\text{GFR} < 30 \text{ mL/min}$);
- Akutna stanja koja mogu dovesti do poremećaja funkcije 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 ili respiratorna insuficijencija, nedavni infarkt miokarda, šok;
- Insuficijencija jetre, akutno trovanje 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 može javiti pri akutnom pogoršanju funkcije bubrega ili kardiorespiratornog oboljenja ili tokom sepsa. Tokom akutnog pogoršanja funkcije bubrega dolazi do akumulacije metformina i povećanog 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 konsultovati lekara.

Terapiju lekovima koji mogu akutno pogoršati funkciju bubrega (kao što su antihipertenzivni lekovi, diuretici i NSAIL) treba započeti sa oprezom kod pacijenata koji su na terapiji metforminom. Drugi faktori rizika za nastanak laktatne acidoze su prekomeran unos alkohola, insuficijencija jetre, nedovoljno kontrolisani dijabetes, ketoacidoza, dugotrajno gladovanje ili stanja udružena sa hipoksijom, kao i istovremena primena lekova koji mogu izazvati laktatnu acidozu (videti odeljke 4.3 i 4.5).

Pacijente i/ili osobe koje ih neguju treba upoznati sa mogućim rizikom od nastanka laktatne acidoze. Laktatnu acidozu karakterišu acidozna dispneja, abdominalni bol, grčevi mišića, astenija i hipotermija praćena komom. Ako se posumnja na metaboličku acidozu, pacijent treba odmah da prekine terapiju metforminom i zatraži hitnu medicinsku pomoć. Dijagnostički laboratorijski nalazi su: smanjen pH krvi ($< 7,35$), povećana koncentracija laktata u plazmi ($> 5 \text{ mmol/L}$) i povećan anjonski "gap" (razlika zbira serumskih koncentracija jona natrijuma i kalijuma, i zbira serumskih koncentracija jona hlora i bikarbonata) i odnos piruvati/laktati.

Pacijenti sa poznatim ili suspektim mitohondrijalnim bolestima:

Kod pacijenata sa poznatim mitohondrijalnim bolestima, kao što su mitohondrijalna encefalopatija sa laktatnom acidozom i sindrom sa epizodama sličnim moždanom udaru (MELAS) i dijabetes nasleđen od majke i gubitak sluha (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

Funkciju glomerularne filtracije treba proceniti pre početka terapije i redovno posle toga (videti odeljak 4.2). Metformin je kontraindikovano kod pacijenata sa vrednostima $\text{GFR} < 30 \text{ mL/min}$ i treba ga privremeno obustaviti u prisustvu stanja koja dovode do promene funkcije bubrega (videti odeljak 4.3).

Srčana funkcija

Pacijenti sa srčanom insuficijencijom su u većem riziku od nastanka hipoksije i bubrežne insuficijencije. Kod pacijenata sa kompenzovanom hroničnom srčanom insuficijencijom, metformin se može primenjivati uz redovno praćenje funkcije srca i bubrega.

Kod pacijenata sa akutnom i dekompenzovanom srčanom insuficijencijom, metformin je kontraindikovano (videti odeljak 4.3).

Primena jodnih kontrastnih sredstava

Intravaskularna primena jodnih kontrastnih sredstava za radiološku dijagnostiku može dovesti do nefropatije indukovane kontrastnim sredstvima, što kao posledicu može imati akumulaciju metformina i povećan rizik od nastanka laktatne acidoze. Sa primenom metformina treba prekinuti pre ili u vreme pregleda, i terapiju nastaviti tek posle 48 sati i to samo posle procene funkcije bubrega, koja treba da bude u granicama normale (videti odeljke 4.2 i 4.5).

Hirurške intervencije

Terapiju metforminom treba prekinuti u vreme hirurške intervencije pod opštom, spinalnom ili epiduralnom anestezijom. Sa terapijom se može nastaviti tek posle 48 sati posle intervencije ili prelaska na oralnu ishranu i pod uslovom da je utvrđeno da je funkcija bubrega, posle prethodne procene, stabilna.

Pedijatrijska populacija

Dijagnozu dijabetes melitusa tip 2 treba potvrditi pre početka lečenja metforminom.

U kontrolisanim kliničkim studijama koje su trajale godinu dana pokazano je da metformin nema dejstva na rast i na pubertet, ali dugoročno dejstvo leka na ove specifične karakteristike nije poznato. Stoga se preporučuje pažljivo praćenje ovih parametara kod dece koja se leče metforminom, naročito kod dece pred pubertetom.

Deca uzrasta 10 do 12 godina

Samo je 15-oro dece između 10 i 12 godina bilo uključeno u kontrolisana klinička ispitivanja dece i adolescenata. Iako se efikasnost i bezbednost primene metformina kod dece mlađe od 12 godina nije razlikovala od bezbednosti i efikasnosti kod starije dece i adolescenata, poseban oprez se preporučuje kada se metformin propisuje deci uzrasta između 10 i 12 godina.

Ostala upozorenja

Svi pacijenti treba da se drže propisane dijeta sa pravilno raspoređenim unošenjem ugljenih hidrata tokom dana. Gojazni pacijenti treba da se drže propisane dijeta sa smanjenim unosom kalorija.

Dijabetes treba redovno pratiti uobičajenim laboratorijskim testovima.

Metformin može smanjiti koncentraciju vitamina B₁₂ u serumu. Rizik od nastanka smanjene koncentracije vitamina B₁₂ 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 B₁₂. U slučaju sumnje na nedostatak vitamina B₁₂ (kao što su postojanje anemije ili neuropatije), potrebno je pratiti koncentraciju vitamina B₁₂ u serumu. Kod pacijenata sa faktorima rizika za nedostatak vitamina B₁₂ može biti potrebno periodično praćenje koncentracije vitamina B₁₂. 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 B₁₂ pružena u skladu sa trenutnim kliničkim vodičima.

Sam metformin nikada ne izaziva hipoglikemiju, ali se preporučuje oprez kada se primenjuje u kombinaciji sa insulinom ili drugim oralnim antidijabeticima (npr. derivatima sulfonilureje ili meglitinidima).

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Kombinacije koje se ne preporučuju

Alkohol

U akutnom trovanju alkoholom povećan je rizik od laktatne acidoze, posebno u slučaju ako je udružen sa gladovanjem, neuhranjenošću ili insuficijencijom jetre.

Jodna kontrastna sredstva

Primenu metformina treba prekinuti pre ili u vreme ovih pregleda, a terapija metforminom se može nastaviti tek kada prođe 48 sati posle primene kontrasta sa jodom, i to samo posle provere funkcije bubrega, koja treba da bude normalna (videti odeljke 4.2 i 4.4.).

Kombinacije koje zahtevaju poseban oprez

Neki lekovi mogu negativno da utiču na funkciju bubrega što može dovesti do povećanog rizika od nastanka laktatne acidoze, npr. NSAIL, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze II, ACE inhibitore, antagoniste receptora angiotenzina II, posebno diuretike Henleove petlje. Kada se započinje terapija navedenim lekovima u kombinaciji sa metforminom, neophodno je pažljivo praćenje funkcije bubrega.

Lekovi sa intrinzičnom hiperglikemijskom aktivnošću (npr. glukokortikoidi – primenjeni sistemski i lokalno kao i simpatomimetici)

Potrebno je češće kontrolisati koncentraciju glukoze u krvi, naročito na početku terapije. Ako je potrebno, može se prilagoditi doza metformina sve dok traje terapija i neposredno posle prekidanja terapije ovim lekovima.

Organski transporteri katjona (OCT)

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

Prema tome, savetuje se oprez, pri istovremenoj primeni navedenih lekova sa metforminom, posebno kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, jer može doći do povećanja koncentracije metformina u plazmi. Ukoliko je neophodno, može se razmotriti prilagođavanje doze metformina jer OCT inhibitori/induktori mogu uticati na efikasnost metformina.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nekontrolisana hiperglikemija u fazi koncepcije i tokom trudnoće je udružena 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 bližim normalnim vrednostima tokom trudnoće kako bi 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 ukazuju na povećan rizik od nastanka kongenitalnih malformacija niti fetoneonatalne 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 godina 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 alternativnu u odnosu na insulin.

Dojenje

Metformin se izlučuje u mleko dojilja. Nisu primećeni neželjeni efekti kod novorođenčadi/odojčadi hranjenih majčinim mlekom. 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 efekata kod deteta.

Plodnost

Na plodnost mužjaka i ženki pacova metformin nije imao uticaja kada je primenjen u dozama do 600 mg/kg/dan, što je približno tri puta više od maksimalno preporučenih doza kod ljudi računato u odnosu na površinu tela.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Monoterapija metforminom ne izaziva hipoglikemiju i prema tome nema uticaj na sposobnost upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama.

Međutim, pacijente treba upozoriti na rizik od nastanka hipoglikemije kada se metformin primenjuje u kombinaciji sa drugim antidijabeticima (npr. derivati sulfonilureje, insulin ili meglitinidi).

4.8. Neželjena dejstva

Na početku terapije, najčešće neželjene reakcije su mučnina, povraćanje, dijareja, abdominalni bol i gubitak apetita koji se spontano povlače u većini slučajeva. U cilju prevencije nastanka ovih neželjenih efekata, preporučuje se uzimanje metformina u 2 ili 3 dnevne doze kao i postepeno povećanje doze.

Sledeće neželjene reakcije se mogu javiti tokom primene metformina. Učestalost je definisana na sledeći način: veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $<1/10$); povremeno ($\geq 1/1000$ do $<1/100$); retko ($\geq 1/10000$ do $<1/1000$); veoma retko ($< 1/10000$); nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Poremećaji metabolizma i ishrane

Često

- Smanjenje koncentracije/nedostatak vitamina B₁₂ (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 nauzeja, povraćanje, dijareja, bol u abdomenu i gubitak apetita, najčešće se javljaju u početku terapije i u najvećem broju slučajeva spontano prestaju. Da bi se to sprečilo, preporučuje se da se metformin uzima u 2 ili 3 dnevne doze uz ili nakon obroka. Postepeno povećanje doze može poboljšati gastrointestinalnu podnošljivost.

Hepatobilijarni poremećaji

Veoma retko:

- Izolovani slučajevi poremećaja vrednosti funkcionalnih testova jetre ili hepatitisa koji nestaju po prekidu terapije metforminom.

Promene kože i potkožnog tkiva

Veoma retko:

- Reakcije kože kao što su eritem, svrab, urtikarija.

Pedijatrijska populacija

Publikovani i postmarketinški podaci kao i podaci iz kontrolisanih kliničkih studija u trajanju od 1 godine na ograničenom broju pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 10 – 16 godina, pokazuju da je vrsta i učestalost prijavljenih neželjenih događaja bila slična kao 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 nakon primene metformin-hidrohlorida u dozama do 85 g, iako je bilo slučajeva laktatne acidoze. Veliko predoziranje metformina 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 (antidiabetici); Bigvanidini

ATC šifra: A10BA02

Mehanizam dejstva

Metformin je bigvanid sa antihiperglikemijskim dejstvom, koji smanjuje i bazalnu i postprandijalnu hiperglikemiju. Ne stimuliše sekreciju insulina i stoga ne dovodi do hipoglikemije. Metformin smanjuje bazalnu hiperinsulinemiju, a u kombinaciji sa insulinom smanjuje potrebu za insulinom.

Metformin ispoljava antihiperglikemijsko dejstvo putem više mehanizama:

- Metformin smanjuje proizvodnju glukoze u jetri.
- Metformin olakšava periferno preuzimanje i iskorišćavanje glukoze, delimično povećavajući dejstvo insulina.
- Metformin menja promet glukoze u crevima: povećava se preuzimanje iz cirkulacije, a smanjuje se resorpcija iz hrane. Dodatni mehanizmi dejstva u crevima uključuju povećanje otpuštanja glukagonu

sličnog peptida 1 (GLP-1) i smanjenje resorpcije žučnih kiselina. Metformin menja crevni mikrobiom.

Metformin može poboljšati lipidni profil kod osoba sa hiperlipidemijom.

U kliničkim studijama, primena metformina je bila udružena ili sa održanjem ili blagim gubitkom telesne mase.

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

Klinička efikasnost

Prospektivna randomizovana studija (UKPDS) je utvrdila dugotrajnu korist intenzivnog kontrolisanja glukoze u krvi kod odraslih pacijenata sa dijabetesom tip 2.

Analiza rezultata za gojazne pacijente koji su bili na terapiji metforminom nakon što dijeta nije dala rezultate pokazala je:

- značajno smanjenje apsolutnog rizika od bilo koje komplikacije vezane za dijabetes u grupi na metforminu (29,8 događaja/1000 pacijent-godina) u odnosu na grupu koja je bila samo na dijeti (43,3 događaja/1000 pacijent-godina), $p=0,0023$ i u odnosu na grupe sa kombinovanom terapijom sulfonilurejom odnosno insulinskom monoterapijom (40,1 događaja/1000 pacijent-godina), $p=0,0034$;
- značajno smanjenje apsolutnog rizika od smrtnosti povezane sa dijabetesom: metformin 7,5 događaja/1000 pacijent-godina, samo dijeta 12,7 događaja/1000 pacijent-godina, $p=0,017$;
- značajno smanjenje apsolutnog rizika od ukupne smrtnosti: metformin 13,5 događaja/1000 pacijent-godina u odnosu na samo dijetu 20,6 događaja/1000 pacijent-godina ($p=0,011$), i u odnosu na grupe sa kombinovanom terapijom sulfonilurejom odnosno insulinskom monoterapijom 18,9 događaja/1000 pacijent-godina ($p=0,021$);
- značajno smanjenje apsolutnog rizika od infarkta miokarda: metformin 11 događaja/1000 pacijent-godina, samo dijeta 18 događaja/1000 pacijent-godina ($p=0,01$).

Nije pokazana klinička korist od primene metformina kao terapije drugog izbora, u kombinaciji sa sulfonilurejom.

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

Pedijatrijska populacija

Kontrolisana klinička ispitivanja u ograničenoj pedijatrijskoj populaciji uzrasta 10 – 16 godina, na terapiji u trajanju od 1 godine su pokazala sličan rezultat glikemijske kontrole kao kod odraslih pacijenata.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Posle unošenja oralne doze tablete metformin-hidrohlorida maksimalna koncentracija u plazmi (C_{max}) se postiže za oko 2,5 sata (t_{max}). Apsolutna bioraspoloživost tablete metformin-hidrohlorida od 500 mg ili 850 mg kod zdravih osoba je oko 50-60%. Posle jedne oralne doze, neresorbovana frakcija u fecesu bila je 20-30%.

Posle oralnog unošenja, resorpcija metformina je saturabilna i nepotpuna. Pretpostavlja se da farmakokinetika resorpcije metformina nije linearna.

Pri uobičajenom doziranju, ravnotežne koncentracije u plazmi se postižu za 24-48 sati, obično su manje od 1 mikrogram/mL. U kontrolisanim kliničkim studijama, maksimalna koncentracija u plazmi (C_{max}) i posle maksimalnih doza ne prelazi 5 mikrogram/mL.

Hrana smanjuje i u manjoj meri usporava resorpciju oralno primenjenog metformina. Posle oralne primene doze od 850 mg primećeno je smanjenje za 40% maksimalne koncentracije u plazmi, smanjenje za 25% vrednosti PIK - površina ispod krive (eng. AUC – *area under the curve*) i produženje od 35 minuta vremena do postizanja najviše koncentracije u plazmi su primećeni. Klinički značaj ovih pojava je nepoznat.

Distribucija

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

Metabolizam

Metformin se izlučuje nepromenjen urinom. Kod ljudi nisu identifikovani metaboliti.

Eliminacija

Renalni klirens metformina je > 400 mL/min, što ukazuje da se metformin eliminiše procesom glomerularne filtracije i tubularne sekrecije. Posle jedne oralne doze, poluvreme eliminacije u terminalnoj fazi je oko 6,5 časova.

U bubrežnoj insuficijenciji, renalni klirens je smanjen proporcionalno klirensu kreatinina, čime je produženo i poluvreme eliminacije, što može dovesti do povećanja koncentracije metformina u plazmi.

Oštećenje funkcije bubrega

Raspoloživi podaci kod pacijenata sa umerenom bubrežnom insuficijencijom su oskudni i ne mogu se izvesti pouzdane procene o sistemskoj izloženosti metformina u ovoj populaciji u poređenju sa populacijom sa normalnom funkcijom bubrega. Prema tome, dozu treba modifikovati posle razmatranja odnosa kliničke efikasnosti/podnošljivosti (videti odeljak 4.2).

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja sa pojedinačnom dozom: Posle primene pojedinačnih doza metformin-hidrohlorida od 500 mg kod pedijatrijskih pacijenata, farmakokinetički profil je bio sličan kao kod zdravih odraslih osoba.

Ispitivanja sa ponovljenim dozama: Podaci su dobijeni iz samo jedne studije. Posle ponovljenih doza od 500 mg, 2 puta na dan tokom 7 dana kod pedijatrijskih pacijenata maksimalne koncentracije u plazmi (C_{max}) i sistemska izloženost (PIK_{0-t}), su bile manje za 33% i 40% respektivno, u odnosu na odrasle pacijente koji boluju od dijabetes melitusa, a primali su doze od 500 mg metformin-hidrohlorida dva puta dnevno tokom 14 dana. Pošto su doze titrirane individualno prema kontroli glikemije, ovi podaci imaju ograničen klinički značaj.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, karcinogenog potencijala i reproduktivne toksičnosti, ne ukazuju na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

Povidon K 90
Skrob, kukuruzni
Krospovidon
Talk
Magnezijum-stearat

Film tablete:

Metakrilna kiselina-etilakrilat kopolimer (1:1)
Makrogol 6000
Titan-dioksid (C.I. 77891 E 171)
Talk

6.2. Inkompatibilnost

Nema podataka o inkompatibilnosti.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje leka je PVC/PVDC-Alu blister. Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 3 blistera sa po 10 gastrozistentnih 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(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 000454975 2023

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

Datum prve dozvole: 27.03.1997.

Datum poslednje obnove dozvole: 13.08.2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jul, 2025.