

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

GLIFOR

850 mg
film tableta
metformin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 850 mg metformina (u obliku metformin hidrohlorida).
Za listu pomoćnih supstanci vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.
Bijele, filmom obložene, okrugle, bikonveksne tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Terapija dijabetes melitusa tip 2, posebno kod pacijenata sa prekomjernom tjelesnom težinom kod kojih dijetetski režim i vježba ne daju adekvatnu kontrolu glikemije.

- Kod odraslih, GLIFOR se može koristiti kao monoterapija ili u kombinaciji sa drugim oralnim antidijabeticima ili sa inzulinom.
- Kod djece starije od 10 godina i adolescenata, GLIFOR se može koristiti kao monoterapija, ili u kombinaciji sa inzulinom.

Smanjenje komplikacija dijabetesa je dokazano kod odraslih pacijenata sa dijabetesom tipa 2 sa prekomjernom tjelesnom težinom koji su liječeni metforminom kao terapijom prve linije nakon neuspjeha dijete (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli sa normalnom funkcijom bubrega (GFR > 90 mL/min)

Monoterapija i kombinacija sa drugim oralnim antidijabeticima:

Uobičajena početna doza lijeka od 850 mg metformin hidrohlorida 2 ili 3 puta dnevno uz obrok ili nakon obroka.

Nakon 10 do 15 dana, dozu treba prilagoditi na osnovu mjerenja vrijednosti nivoa šećera u krvi. Postepeno povećavanje doze može povoljno djelovati na gastrointestinalnu podnošljivost.

Maksimalna preporučena doza metformin hidrohlorida je 3g dnevno, uzeta u 3 podijeljene doze.

Prilikom prelaska sa drugog oralnog antidijabetika, prethodni lijek treba prvo ukinuti, a zatim započeti terapiju metformin hidrohloridom prema gore navedenom doziranju.

Kombinacija sa inzulinom:

Metformin i inzulin mogu biti korišteni u kombinovanoj terapiji radi postizanja bolje regulacije šećera u krvi. Metformin hidrohlorid se obično daje u početnoj dozi od 850 mg dva ili tri puta dnevno, dok se inzulin dozira na osnovu vrijednosti šećera u krvi.

Starije osobe

S obzirom na to da renalna funkcija kod starijih pacijenata može biti smanjena, doziranje metformina bi trebalo prilagođavati u odnosu na renalnu funkciju. Neophodna je redovna procjena renalne funkcije (vidjeti dio 4.4).

Pacijenti sa bubrežnim oštećenjem

GFR treba procijeniti prije početka liječenja lijekovima koji sadrže metformin te najmanje jedanput godišnje nakon toga. Kod pacijenata sa povećanim rizikom od daljnje progresije oštećenja funkcije bubrega i kod starijih osoba, funkciju bubrega treba procjenjivati češće, npr. svakih 3-6 mjeseci.

| GFR (mL/min) | Ukupna maksimalna dnevna doza (podijeljena u 2-3 dnevne doze) | Dodatno razmotriti |
|--------------|---|--|
| 60-89 | 3000 mg | Može se razmotriti sniženje doze u odnosu na slabljenje funkcije bubrega. |
| 45-59 | 2000 mg | Faktore koji mogu povećati rizik od laktacidoze (vidjeti dio 4.4) potrebno je preispitati prije razmatranja uvođenja metformina. Početna doza iznosi najviše polovicu maksimalne doze. |
| 30-44 | 1000 mg | |
| <30 | - | Metformin je kontraindiciran. |

Pedijatrijska populacija

Kao monoterapija i kombinacija sa inzulinom

- GLIFOR se može koristiti kod djece od 10 godina i adolescenata.
- Uobičajena početna doza je 850 mg metformin hidrohlorida jednom dnevno, primijenjena tokom ili nakon obroka.

Nakon 10 do 15 dana, dozu je potrebno prilagoditi na osnovu mjerenja vrijednosti nivoa šećera u krvi. Postepeno povećavanje doze može povoljno djelovati na gastrointestinalnu podnošljivost. Maksimalna preporučena doza metformin hidrohlorida je 2 g dnevno, primijenjena u 2 ili 3 podijeljene doze.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na metformin ili na bilo koju od pomoćnih supstanci (vidjeti dio 6.1).
- Bilo koja vrsta akutne metaboličke acidoze (kao što je laktatna acidoza, dijabetička ketoacidoza).
- Dijabetička predkoma.
- Teško zatajenje bubrega (GFR < 30 mL/min).
- Akutna stanja koja mogu promijeniti bubrežnu funkciju kao što su: dehidracija, teška infekcija, šok.
- Bolesti koje mogu uzrokovati hipoksiju tkiva (posebno akutne bolesti ili pogoršanje hroničnih bolesti) kao što su: dekompenzirano zatajenje srca, respiratorno zatajenje, nedavno preboljeli infarkt miokarda, šok.
- Insuficijencija jetre, akutna intoksikacija alkoholom, alkoholizam.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Laktatna acidoza

Laktatna acidoza je vrlo rijetka ali ozbiljna metabolička komplikacija, najčešće nastaje pri akutnom pogoršanju funkcije bubrega ili kardio-respiratornoj bolesti ili sepsi. Akumulacija metformina se javlja kod akutnog pogoršanja bubrežne funkcije i povećava rizik od laktatne acidoze.

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

Lijekove koji mogu akutno poremetiti bubrežnu funkciju (kao što su antihipertenzivi, diuretici i NSAIL) treba započeti s oprezom kod pacijenata koji se liječe metforminom. Ostali faktori rizika za laktatnu acidozu su prekomjeren unos alkohola, insuficijencija jetre, neadekvatno kontrolisan dijabetes, ketoza, dugotrajno gladovanje i sva stanja povezana s hipoksijom, kao i istovremena primjena lijekova koji mogu uzrokovati laktatnu acidozu (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Pacijenti i/ili njegovatelji moraju biti informisani o riziku od laktatne acidoze. Karakteristike laktatne acidoze su acidozna dispneja, bol u truhu, 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 sniženu vrijednost pH krvi (<7.35), povišen nivo laktata u plazmi (>5 mmol/L) i povećan anionski procjep te omjer laktata i piruvata.

Renalna funkcija

GFR je potrebno procijeniti prije početka liječenja i redovno nakon toga, vidjeti dio 4.2. Metformin je kontraindiciran kod pacijenata sa 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

Pacijenti sa srčanim zatajenjem imaju veći rizik od hipoksije i renalne insuficijencije. Kod pacijenata sa stabilnim hroničnim zatajenjem srca, metformin se može koristiti uz regularno praćenje srčane i renalne funkcije.

Metformin je kontraindiciran kod pacijenata sa akutnim i nestabilnim srčanim zatajenjem (vidjeti dio 4.3.)

Primjena kontrastnih sredstava sa jodom:

Intravaskularna primjena jodnih kontrastnih sredstava može dovesti do nefropatije izazvane kontrastom, što dovodi do nakupljanja metformina i povećanja rizika od laktatne acidoze. Primjenu metformina treba prekinuti prije ili za vrijeme snimanja, i ne nastavljati sa primjenom najmanje 48h nakon toga, a uvesti ga ponovo u terapiju tek nakon reevaluacije renalne funkcije i utvrđivanja da nije došlo do pogoršanja (vidjeti dio 4.2 i 4.5).

Hirurški zahvat

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

Pedijatrijska populacija

Potrebno je potvrditi dijagnozu dijabetesa tipa 2 prije početka terapije sa metforminom.

Nije primijećeno djelovanje metformina na rast i pubertet tokom kontroliranih kliničkih studija u trajanju od jedne godine, a nisu dostupni podaci dugotrajne primjene. Zbog toga, potreban je oprez i praćenje djelovanja metformina na ove parametre kod djece koja primjenjuju metformin, posebno kod prepubescentne djece.

Djeca između 10 i 12 godina starosti

U kontrolisana klinička ispitivanja kod djece i adolescenata bilo je uključeno samo 15 osoba starosti između 10 i 12 godina. Iako se djelotvornost i sigurnost primjene metformina kod ove djece nije razlikovala od djelotvornosti i sigurnosti primjene metformina kod starije djece i adolescenata, potreban je poseban oprez kada se metformin propisuje djeci u dobi od 10 do 12 godina.

Ostale mjere opreza

Svi pacijenti treba da nastave sa svojim režimom ishrane koji uključuje ravnomjeran raspored unosa ugljikohidrata u toku dana. Pretili pacijenti treba da nastave sa svojom niskokalorijskom dijetom.

Uobičajeni laboratorijski testovi za praćenje dijabetesa se trebaju redovno sprovoditi.

Metformin može smanjiti koncentraciju vitamina B12 u serumu. Rizik od niskih koncentracija vitamina B12 se povećava sa povećanjem doze metformina, trajanjem terapije, i/ili kod pacijenata sa faktorima rizika za koje se zna da izazivaju nedostatak vitamina B12. U slučaju sumnje na nedostatak vitamina B12 (kao što je anemija ili neuropatija), koncentracije vitamina B12 u serumu se trebaju pratiti. Periodično praćenje vitamina B12 može biti potrebno kod pacijenata sa faktorima rizika od nedostatka vitamina B12. Terapiju metforminom treba nastaviti sve dok se podnosi i nije kontraindicirana te treba provoditi odgovarajuću korektivnu terapiju za nedostatak vitamina B12 u skladu sa trenutnim kliničkim smjernicama.

Metformin sam po sebi ne izaziva hipoglikemiju, mada se preporučuje oprez kada se koristi u kombinaciji sa inzulinom ili drugim oralnim antidijabeticima (npr. derivatima sulfonilureje ili meglitinidima).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ne preporučuje se istovremena upotreba sa:

Alkoholom

Intoksikacija alkoholom je povezana sa povećanim rizikom od laktatne acidoze posebno u slučajevima gladovanja, neuhranjenosti i hepatičke insuficijencije.

Kontrastna sredstva koja sadrže jod:

Primjenu metformina treba prekinuti prije ili za vrijeme snimanja, i ne nastavljati sa primjenom najmanje 48h nakon toga, a uvesti ga ponovo u terapiju tek nakon reevaluacije renalne funkcije i utvrđivanja da nije došlo do pogoršanja (vidjeti dio 4.2 i 4.4).

Kombinacije koje zahtijevaju oprez prilikom istovremene upotrebe

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

Lijekovi koji imaju intrinzičku hiperglikemijsku aktivnost (npr. glukokortikoidi (sistemska i lokalna primjena) i simpatomimetici)

Potrebna je češća kontrola nivoa šećera u krvi, pogotovo na početku terapije. Ukoliko je neophodno, dozu metformina treba prilagoditi tokom terapije sa odgovarajućim lijekom i poslije prestanka upotrebe tog lijeka.

Prijenosnici organskih kationa (OCT)

Metformin je supstrat oba prijenosnika i OCT1 i OCT2.

Istovremena primjena metformina sa:

- Inhibitorima OCT1 (kao što je verapamil) može smanjiti efikasnost metformina.
- Induktorima OCT1 (kao što je rifampicin) može povećati gastrointestinalnu apsorpciju i efikasnost metformina.
- Inhibitorima OCT2 (kao što je cimetidin, dolutegravir, ranolazin, trimetoprim, vandetanib, izavukonazol) može smanjiti eliminaciju metformina preko bubrega i na taj način dovesti do povećanja koncentracije metformina u plazmi.
- Inhibitorima i OCT1 i OCT2 (krizotinib, olaparib) može izmijeniti efikasnost i eliminaciju metformina preko bubrega.

Oprez se zbog toga savjetuje, naročito kod pacijenata sa oštećenjem bubrega, kada se ovi lijekovi koriste zajedno sa metforminom, jer se koncentracija metformina u plazmi može povećati. Ako je neophodno, može se razmotriti i prilagođavanje doze metformina jer OCT inhibitori/induktori mogu izmijeniti efikasnost metformina.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nekontrolisani dijabetes tokom trudnoće (gestacioni ili stalni) je povezan sa povećanim rizikom od kongenitalnih poremećaja, spontanog pobačaja, gestacione hipertenzije, preeklampsije perinatalnog mortaliteta. Važno je održavati nivo glukoze u krvi što je moguće bliže normalnim vrijednostima tokom trudnoće, kako bi se smanjio rizik od pojave neželjenih djelovanja povezanih sa hiperglikemijom, kod majke i djeteta.

Metformin prolazi kroz placentu sa 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 objavljenih podataka (metaanalize, klinička ispitivanja i registri) ne ukazuje na povećani rizik od kongenitalnih anomalija niti na feto/neonatalne toksičnosti nakon izlaganja metforminu u perikonceptijskoj fazi i/ili tokom trudnoće.

Postoje ograničeni i nejasni dokazi o učinku metformina na dugotrajni ishod tjelesne težine djece izložene in utero. Čini se kako metformin ne utječe na motorički i društveni razvoj djece do 4 godine izložene tijekom trudnoće iako su podatci o dugoročnim ishodima ograničeni. Ako je klinički potrebno, primjena metformina može se razmotriti tijekom trudnoće i u perikonceptijskoj fazi kao dodatak ili alternativa inzulinu

Dojenje

Metformin se izlučuje u majčino mlijeko. Nisu primijećeni neželjena djelovanja kod dojene novorođenčadi/dojenčadi. Ipak, usljed ograničenih podataka, dojenje nije preporučeno tokom terapije sa metforminom. Odluku o prekidu dojenja treba donijeti uzimajući u obzir važnost dojenja i moguće rizike od neželjenih djelovanja na dijete.

Plodnost

Fertilitet kod pacova muškog i ženskog pola nije bio promijenjen u slučaju primjene visokih doza metformina, kao što je 600 mg/kg/dan, što je otprilike tri puta više od maksimalnih dnevno preporučenih doza kod čovjeka, računato prema površini tijela.

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Metformin kao monoterapija ne izaziva hipoglikemiju, tako da ne utiče na sposobnost upravljanja vozilima ili rukovanje strojevima.

Međutim, pacijente treba upozoriti na rizik od hipoglikemije kada se metformin koristi u kombinaciji sa drugim antidijabetsicima (npr. derivatima sulfonilureje, inzulinom, meglitinidom).

4.8 Neželjena djelovanja

Tokom početka terapije, najčešća neželjena djelovanja su mučnina, povraćanje, dijareja, abdominalna bol i gubitak apetita, a koje prolaze spontano u većini slučajeva. Kako bi se spriječila, preporučuje se primjena metformina u 2 ili 3 dnevne doze, uz postepeno povećanje.

Sljedeća neželjena djelovanja su moguća tokom terapije sa metforminom. Učestalost se definiše sljedećim: vrlo česta: $\geq 1/10$; česta $\geq 1/100$, $< 1/10$; manje česta $\geq 1/1,000$, $< 1/100$; rijetka $\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$; vrlo rijetka $< 1/10,000$.

U okviru svake grupe učestalosti, neželjena djelovanja su poredana od ozbiljnijih ka manje ozbiljnim neželjenim djelovanjima.

Metabolički poremećaji i poremećaji ishrane

Česta:

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

Vrlo rijetka:

- Laktatna acidoza (vidjeti dio 4.4).

Poremećaji nervnog sistema

Česta:

- Poremećaj čula ukusa.

Gastrointestinalni poremećaji

Vrlo česta:

- Gastrointestinalni poremećaji kao što su mučnina, povraćanje, dijareja, abdominalni bol i gubitak apetita. Ova neželjena djelovanja se javljaju najčešće tokom početka terapije i prolaze spontano u većini slučajeva. Kako bi se spriječila, preporučuje se primjena metformina u 2 ili 3 dnevne doze tokom ili nakon obroka. Postepeno povećavanje doze može poboljšati gastrointestinalnu podnošljivost.

Hepatobilijarni poremećaji

Vrlo rijetka:

- Izolirane prijave abnormalnosti testova funkcija jetre ili hepatitisa, koji su normalizovani sa prestankom primjene metformina.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Vrlo rijetka:

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

Pedijatrijska populacija

U objavljenim i postmarketinškim podacima u kontroliranim kliničkim studijama na ograničenom broju pedijatrijske populacije, starosti između 10 i 16 godina, koji su bili na terapiji tokom 1 godine, prijavljena neželjena djelovanja bila su po prirodi i ozbiljnosti slična onima prijavljenima kod starije populacije.

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja 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 djelovanja lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa korist/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno djelovanje lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih djelovanja lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u Glavnoj kancelariji ALMBIH, za Farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena djelovanja lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti 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

Hipoglikemija nije primijećena pri dozama metformina do 85 g, iako je dolazilo do pojave laktatne acidoze u određenim uslovima. Predoziranje metforminom ili pridruženi faktori rizika mogu dovesti do laktatne acidoze. Laktatna acidoza je urgentno stanje i mora se tretirati u bolnici. Najefikasniji metod uklanjanja laktata i metformina je hemodijaliza.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1 Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Lijekovi koji snižavaju nivo šećera u krvi, bigvanidi.

ATK oznaka: A10BA02

Mehanizam djelovanja

Metformin je bigvanid sa antihiperглиkemijskim djelovanjem koji snižava i bazalni i postprandijalni nivo glukoze u plazmi. Ne stimuliše inzulinsku sekreciju zbog čega ne izaziva hipoglikemiju.

Metformin smanjuje bazalnu hipeinzulinemiju, a u kombinaciji sa inzulinom smanjuje potrebu za inzulinom.

Metformin ispoljava svoj anihiperглиkemijski učinak putem višestrukih mehanizama:

- Metformin smanjuje proizvodnju glukoze u jetri
- Metformin olakšava ulazak i iskoristivost glukoze u perifernoj stanici djelimično povećavajući djelovanje inzulina
- Metformin mijenja kretanje glukoze u crijevima: povećava se unos iz cirkulacije, a smanjuje se apsorpcija iz hrane. Dodatni mehanizmi koji se pripisuju crijevima uključuju povećanje oslobađanja glukagonu sličnog peptida-1 (GLP-1) i smanjenje resorpcije žučne kiseline. Metformin mijenja crijevni mikrobiom.

Metformin može poboljšati lipidni profil u osoba sa hiperlipidemijom.

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

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

Klinička efikasnost

Prospektivna randomizirana studija (UKPDS) je ustanovila dugoročnu korist intenzivne kontrole glikemije kod odraslih pacijenata sa dijabetesom tip 2.

Analiza rezultata pretilih pacijenata koji su bili na terapiji sa metforminom nakon što sama dijeta nije dala rezultate je pokazala:

- značajno sniženje apsolutnog rizika bilo koje komplikacije vezane za dijabetes u grupi sa metforminom (29.8 događaja / 1000 pacijent-godine) u odnosu na grupu koja je bila samo na dijeti (43.3 događaja / 1000 pacijent-godine), $p=0.0023$, i u odnosu na grupu koja je primala kombinaciju sulfonilureje i inzulina monoterapije (40.1 događaja/ 1000 pacijent-godine), $p=0.0034$;
- značajno sniženje apsolutnog rizika od mortaliteta vezanog za dijabetes: metformin 7.5 događaja / 1000 pacijent-godine, samo dijeta 12.7 događaja/1000 pacijent-godine, $p=0.017$;
- značajno sniženje apsolutnog rizika od sveukupnog mortaliteta: metformin 13.5 događaja / 1000 pacijent-godine u odnosu na samo dijetu 20.6 događaja / 1000 pacijent-godine ($p=0.011$), i u odnosu na kombinovanu terapiju sulfonilureje sa inzulinom 18.9 događaja/ 1000 pacijent-godine ($p=0.021$);
- značajno sniženje apsolutnog rizika od infarkta miokarda: metformin 11 događaja/ 1000 pacijent- godine, samo dijeta 18 događaja/ 1000 pacijent-godine ($p=0.01$).

Za upotrebu metformina kao terapije drugog izbora, u kombinaciji sa sulfonilurejom, korist u smislu kliničkog ishoda se nije pokazala.

Kod tip 1 dijabetesa kombinacija metformina i inzulina se koristila kod određenih pacijenata ali klinička korist ove kombinacije nije zvanično utvrđena.

Pedijatrijska populacija

Kontrolirana klinička studija je sprovedena na ograničenoj pedijatrijskoj populaciji, starosti između 10 i 16 godina, liječenih tokom 1 godine, gdje je dokazan sličan odgovor u kontroli glikemije kao i onaj viđen kod odrasle populacije.

5.2 Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

Nakon primjene oralne doze tablete metformin-hidrohlorida, maksimalna koncentracija u plazmi (C_{max}) se postiže za otprilike 2.5h (t_{max}). Apsolutna bioraspoloživost 850 mg metformin hidrohlorida je otprilike 50-60% kod zdravih subjekata. Nakon primjene oralne doze, neapsorbovana frakcija u fecesu je iznosila 20-30%.

Nakon oralne primjene, apsorpcija metformina je zasićena i nekompletna. Pretpostavlja se da je farmakokinetika apsorpcije metformina nelinearna.

Pri preporučenom doziranju metformina i rasporedu doziranja, koncentracije u stanju ravnoteže su dostignute u toku 24 do 48h, i obično su manje od 1 mikrograma/ml. U kontroliranim kliničkim studijama, maksimalna koncentracija metformina u plazmi (C_{max}) nije prešla 5 mikrograma/ml, čak i pri maksimalnim dozama.

Hrana smanjuje opseg i blago odgađa apsorpciju metformina. Nakon oralne primjene tableta od 850 mg, primijećene su 40% niže PIK plazmatske koncentracije, 25% smanjenje AUC, i produženje vremena do postizanja vrha plazmatskih koncentracija za 35 minuta. Klinički značaj ovih istraživanja je nepoznat.

Distribucija

Vezivanje za proteine plazme je zanemarivo. Metformin ulazi u eritrocite. Maksimalna koncentracija u krvi je niža od maksimuma koncentracije u plazmi i pojavljuje se otprilike u isto vrijeme. Crvena krvna zrnca najvjerovatnije predstavljaju sekundarni odjeljak distribucije. Srednji volumen distribucije (V_d) se kreće između 63-276 L.

Metabolizam

Metformin se izlučuje nepromijenjen u urinu. Kod ljudi nisu identifikovani metaboliti.

Eliminacija

Renalni klirens metformina je > 400 mL/min što ukazuje da se metformin eliminiše glomerularnom filtracijom i tubularnom sekrecijom. Poslije oralne doze poluvrijeme eliminacije je oko 6.5 sati.

Kada je oštećena renalna funkcija, renalni klirens se smanjuje proporcionalno klirensu kreatinina tako da se poluvrijeme eliminacije produžava, što dovodi do povećane koncentracije metformina u plazmi.

Karakteristike za specifične grupe pacijenata

Oštećenje bubrežne funkcije

Dostupni podaci kod subjekata sa umjerenom renalnom insuficijencijom su rijetki, i nema pouzdane procjene sistemske izloženosti metforminu u ovoj podgrupi ukoliko se izvrši poređenje sa pacijentima sa normalnom renalnom funkcijom. Usljed toga, potrebno je prilagoditi dozu na osnovu kliničke efikasnosti/tolerantnosti (vidjeti dio 4.2).

Pedijatrijska populacija

Studija sa jednokratnom dozom: nakon jednokratne primjene metformin hidrohlorida u dozi od 500 mg pedijatrijski pacijenti su pokazali sličan farmakokinetički profil kao kod zdravih odraslih osoba.

Studija sa višekratnom dozom: Podaci su ograničeni na jednu studiju. Nakon ponovljenih doza od 500 mg dva puta dnevno tokom 7 dana kod pedijatrijskih pacijenata, maksimalna koncentracija u plazmi (C_{max}) i sistemska izloženost (AUC_{0-t}) smanjeni su za približno 33% odnosno 40%, u poređenju sa odraslim dijabetičarima koji su primili ponovljene doze od 500 mg dva puta dnevno tokom 14 dana. Budući da se doza individualno titrira na osnovu kontrole glikemije, ovo je od ograničenog kliničkog značaja.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci o sigurnosti lijeka, zasnovani na konvencionalnim farmakološkim studijama o sigurnosti, farmakologiji, toksičnosti pri ponovljenim dozama, genotoksičnosti, karcinogenom potencijalu i reproduktivnoj toksičnosti, nisu otkrili posebnu opasnost za ljude.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Spisak pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

Magnezij stearat

Ovojnica tablete:

Aquarius Prime BAP318015 White (hidroksipropilmetilceluloza, makrogol 6000, propilen glikol, talk, titanium dioksid)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok trajanja

48 mjeseci.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek čuvati na temperaturi ispod 25°C.

6.5 Vrsta i sadržaj pakovanja

PVC/PE/PVDC blister

Pakovanje od 100 film tableta (10 blistera po 10 film tableta) u kutiji zajedno sa uputstvom za upotrebu

6.6 Uputstvo za korištenje i rukovanje

Nema posebnih uputstava.

6.7 Režim izdavanja lijeka

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA

Bilim Ilac Sanayii Ve Ticaret A.S.

Kaptanpasa Mahallesi, Zincirlikuyu Cad. No: 184

34440 Beyoglu - Istanbul/ Turska.

Proizvođač gotovog lijeka

Bilim Ilac Sanayi Ve Ticaret A.S.

Gebze Organize Sanayi Bolgesi
1900 sokak, No:1904
41480 Gebze-Kocaeli/Turska

Nosilac dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet:

„TUZLA-FARM“ d.o.o. Tuzla
Rudarska 71, 75 000 Tuzla
Bosna i Hercegovina

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

04-07.3-2-440/22 od 05.06.2023.

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

13.02.2024.godine