

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Gluformin

850 mg

1000 mg

filmom obložena tableta

metformin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Gluformin 850 mg

Jedna filmom obložena tableta sadrži 850 mg metforminhlorida, što odgovara 662.9 mg metformina.

Gluformin 1000 mg

Jedna filmom obložena tableta sadrži 1000 mg metforminhlorida što odgovara 780,00 mg metformina.

Za cjelovit popis pomoćnih supstanci vidjeti poglavlje 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložene tablete.

Gluformin 850 mg su bijele do skoro bijele, ovalne, filmom obložene tablete, dimenzija 17,6 x 8,1mm, koje s jedne strane imaju utisnutu oznaku "93", a sa druge "49".

Gluformin 1000 mg su bijele do skoro bijele, ovalne, filmom obložene tablete, koje s jedne strane imaju oznaku "9/3", a sa druge "72/14".

Tablete imaju razdjelnu crtu, koja omogućava dijeljenje tablete na dvije jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Terapija dijabetes melitusa tip 2, naročito kod gojaznih pacijenata kod kojih dijetetski režim i fizička aktivnost ne daju adekvatnu kontrolu glikemije.

- Kod odraslih Gluformin može da se koristi kao monoterapija ili u kombinaciji sa drugim oralnim antidijabeticima ili sa inzulinom.
- Kod djece od 10 godina starosti i adolescenata Gluformin se može koristiti kao monoterapija ili u kombinaciji sa inzulinom.

Pokazalo se da je kod odraslih gojaznih pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2, koji su koristili metformin kao terapiju prvog izbora, nakon što dijetetski režim nije dao rezultata, došlo do redukcije komplikacija dijabetesa (vidjeti dio 5.1.).

4.2. Doziranje i način primjene

Odrasli sa normalnom funkcijom bubrega (GRF ≥ 90 mL/min)

Monoterapija i kombinacija sa drugim oralnim antidijabeticima:

Uobičajena početna doza je 500 mg ili 850 mg metformin hidrohlorida 2 do 3 puta dnevno, koja se uzima za vrijeme ili poslije obroka.

Poslije 10 do 15 dana, dozu treba prilagoditi na osnovu izmjerenih nivoa šećera u krvi. Postepeno povećavanje doze može poboljšati gastrointestinalnu podnošljivost.

Maksimalna doza metformin-hidrohlorida koja se preporučuje je 3 g dnevno, uzeta u tri pojedinačne doze.

Ukoliko se namjerava prelazak sa jednog oralnog antidijabetika na drugi: prekinuti sa upotrebom lijeka koji je trenutno u upotrebi i započeti sa prethodno navedenim dozama metformina.

Kombinacija sa inzulinom:

Metformin i inzulin mogu biti korišteni u kombinovanoj terapiji, da bi se postigla bolja glikoregulacija. Metformin se daje pri uobičajenoj početnoj dozi od 500mg ili 850 mg, 2 do 3 puta dnevno, dok se inzulin dozira prema nivou glukoze u krvi.

Starija populacija

Obzirom na to da renalna funkcija kod starijih pacijenata može biti oslabljena, doziranje metformina bi trebalo prilagođavati na osnovu procjene oštećenja renalne funkcije. Neophodna je redovna procjena renalne funkcije (videti dio 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega

GFR treba procijeniti prije početka liječenja sa proizvodima koji sadrže metformin i najmanje jednom godišnje nakon toga. Kod bolesnika s povećanim rizikom od daljnjeg napredovanja oštećenja funkcije bubrega i kod starijih osoba, renalnu funkciju treba procjenjivati češće, npr. svakih 3-6 mjeseci.

GRF(mL/min)	Ukupna maksimalna dnevna doza (podijeljeno u 2-3 dnevne doze)	Dodatno razmotriti
60-89	3000mg	Može se razmotriti smanjenje doze u odnosu na smanjenje funkcije bubrega
45-59	2000mg	Faktore koji mogu povećati rizik od laktatne acidoze(vidjeti dio 4.4) treba razmotriti prije uvođenja metformina Početna doza je najviše polovina maksimalne doze
30-44	1000mg	
<30	-	Metformin je kontraindikovano

Pedijatrijska populacija

Monoterapija i kombinacija sa inzulinom

- Gluformin mogu da koriste djeca od 10 godina starosti i adolescenti.
- Uobičajena početna doza je jedna tableta od 500 mg ili 850 mg jednom dnevno, koja se uzima tokom ili poslije obroka.

Poslije 10 do 15 dana, dozu treba prilagoditi na osnovu izmjerenih nivoa šećera u krvi. Postepeno povećavanje doze može poboljšati gastrointestinalnu podnošljivost. Maksimalna doza metformin-hidroklorida koja se preporučuje je 2 g dnevno, podeljena na 2 do 3 pojedinačne doze.

Način primjene:

Oralna primjena.

4.3.Kontraindikacije

- Preosjetljivost na metformin ili na bilo koju od pomoćnih supstanci koje su navedene u dijelu 6.1.
- Bilo koji tip akutne metaboličke acidoze(poput laktatne acidoze, dijabetičke ketoacidoze)
- Dijabetička prekomatozna stanja.
- Teška bubrežna insuficijencija (GRF<30 mL/min).
- Akutna stanja sa potencijalom da promijene renalnu funkciju kao što su: dehidracija, teška infekcija, šok.
- Akutna ili pogoršanje hronične bolesti koja može da izazove hipoksiju tkiva kao što su: srčana insuficijencija ili respiratorna insuficijencija, nedavni infarkt miokarda, šok.
- Insuficijencija jetre, akutna intoksikacija alkoholom, alkoholizam.

4.4.Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi lijeka

Laktatna acidoza

Laktatna acidoza je vrlo rijetka, ali ozbiljna metabolička komplikacija, koja se najčešće pojavljuje kod akutnog pogoršanja bubrežne funkcije ili kardiorespiratorne bolesti ili sepse. Pri akutnom pogoršanju funkcije bubrega dolazi do akumulacije metformina i povećava se rizik od laktatne acidoze.

U slučaju dehidracije(teški proljev ili povraćanje, vrućica ili smanjeno uzimanje tečnosti) metformin treba privremeno obustaviti i kontaktirati ljekara.

Potrebno je oprezno započinjanje uvođenja lijekova koji mogu narušiti funkciju bubrega (kao što su antihipertenzivi, diuretici i NSAID) kod bolesnika koji se liječe metforminom. Drugi faktori rizika za laktatnu acidozu su prekomjerno uzimanje alkohola, insuficijencija jetre, dijabetes koji nije adekvatno kontrolisan, ketoza, dugotrajno gladovanje i sva stanja povezana sa hipoksijom, kao i istovremena primjena lijekova koji mogu uzrokovati laktatnu acidozu (vidjeti odjeljke 4.3 i 4.5).

Pacijenti i/ili staratelji trebaju biti obaviješteni o riziku od pojave laktatne acidoze. Laktatna acidozu karakterišu acidotična dispneja, bolovi u trbuhu, grčevi mišića, astenija i hipotermija, nakon čega slijedi koma. U slučaju sumnje na simptome, pacijent treba prestati uzimati metformin i zatražiti hitnu medicinsku pomoć. Dijagnostički laboratorijski nalazi su smanjeni pH u krvi ($<7,35$), povećan nivo laktata u plazmi (> 5 mmol/L) i povišen anionski procjep i odnos laktat/piruvat.

Bolesnici s potvrđenom ili suspektom mitohondrijskom bolešću:

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

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

Bubrežna funkcija

GFR treba procijeniti prije započinjanja liječenja i redovno nakon toga, vidjeti dio 4.2. Metformin je kontraindikovano kod bolesnika sa GFR <30 mL / min i privremeno treba prekinuti njegovu primjenu u prisutnosti stanja koja mijenjaju funkciju bubrega, vidi odjeljak 4.3.

Srčana funkcija

Pacijenti sa srčanim zatajenjem su više u opasnosti od hipoksije i bubrežne insuficijencije.

Kod pacijenata sa stabilnim hroničnim srčanim zatajenjem, metformin se može koristiti uz redovno praćenje srčane i bubrežne funkcije.

Kod bolesnika sa akutnim i nestabilnim zatajenjem srca, metformin je kontraindikovano (vidjeti odjeljak 4.3)

Primjena kontrastnih sredstava sa jodom

Intravaskularna primjena kontrastnih sredstava sa jodom u radiološkim ispitivanjima može dovesti do kontrastno indukovane nefropatije koja rezultira akumulacijom metformina i povećanog rizika laktatne acidoze. Metformin treba isključiti iz upotrebe prije ili tokom snimanja i ne treba ga uzimati sljedećih 48 sati, a uvesti ga ponovo u terapiju tek nakon reevaluacije renalne funkcije i potvrde da je renalna funkcija stabilna (vidjeti odjeljak 4.2 i 4.5).

Operacija

Metformin treba isključiti iz upotrebe u vrijeme operacije koja podrazumijeva upotrebu opšte, spinalne ili epiduralne anestezije i ne treba ga ponovo koristiti 48 sati poslije operacije ili do potpunog uspostavljanja unosa hrane oralnim putem i to samo onda ako je renalna funkcija ponovo procijenjena i utvrđeno da je stabilna.

Pedijatrijska populacija

Prije početka terapije metforminom treba potvrditi dijagnozu dijabetes melitusa tipa 2.

Tokom kontrolisane kliničke studije, upotrebom metformina tokom jedne godine nije ustanovljen uticaj na rast i pubertet, ali podaci o efektima metformina na rast i pubertet pri dužoj upotrebi nisu dostupni. Prema tome potrebno je pažljivo pratiti efekat metformina na rast i pubertet, posebno kod djece koja su pred pubertetom.

Djeca starosti od 10 do 12 godina

Svega 15-oro djece između 10 i 12 godina starosti je učestvovalo u kontrolisanoj kliničkoj studiji, koja je provedena među djecom i adolescentima. Iako se efikasnost i bezbjednost upotrebe metformina kod djece ispod 12 godina starosti ne razlikuje od efikasnosti i

bezbjednosti upotrebe metformina kod starije djece, specijalnu pažnju treba obratiti kada se propisuje metformin kod djece između 10 i 12 godina starosti.

Ostale mjere opreza

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

Dijabetes treba redovno pratiti uobičajenim laboratorijskim testovima.

Metformin može smanjiti nivo vitamina B12 u serumu. Rizik od nastanka niskog nivoa vitamina b12 povećava se s povećanjem doze metformina, trajanjem liječenja i/ili kod bolesnika s faktorima rizika za koje je poznato da uzrokuju nedostatak vitamina b12. U slučaju sumnje na nedostatak vitamina b12 (kao kod anemije ili neuropatije), potrebno je pratiti nivo vitamina B12 u serumu. Kod bolesnika s faktorima rizika za nedostatak vitamina b12 moglo bi biti potrebno periodičko praćenje vitamina b12. Terapija metforminom treba se nastaviti sve dok se podnosi i nije kontraindikovana te dok je odgovarajuća korektivna terapija za nedostatak vitamina b12 predviđena u skladu s trenutnim kliničkim smjernicama.

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

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija

Istovremena primjena koja se ne preporučuje:

Alkohol:

Akutna intoksikacija alkoholom je povezana sa povećanim rizikom od pojave laktatne acidoze, posebno u sledećim slučajevima: gladovanje ili nehranjenost, hepatička insuficijencija.

Kontrastna sredstva koja sadrže jod :

Uzimanje metformina treba prekinuti prije ili u vrijeme pretrage i ne uvoditi najmanje 48 sati nakon toga, uz reevaluaciju renalne funkcije i ukoliko se utvrdi da je stabilna, vidjeti odjeljak 4.2 i 4.4.

Kombinacije koje zahtijevaju oprez prilikom istovremene upotrebe:

Neki lijekovi mogu negativno uticati na funkciju bubrega što može povećati rizik od laktatne acidoze, npr. NSAID, uključujući inhibitore selektivne ciklo-oksigenaze (COX) II, ACE inhibitore, antagoniste receptora angiotenzina II i diuretike, naročito diuretike Henleove petlje. Pri pokretanju ili upotrebi takvih lijekova u kombinaciji s metforminom, potrebno je pažljivo pratiti funkciju bubrega.

Lijekovi sa intrinzičkom hiperglikemijskom aktivnošću (na pr.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 ili nakon prekida terapije sa ostalim lijekovima.

Prenosnici organskih katjona (OCT)

Metformin je supstrat oba prenosnika 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.

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

4.6. Primjena u periodu trudnoće i dojenja

Trudnoća

Nekontrolisana hiperglikemija u perikonceptijskoj fazi i tokom trudnoće povezana je s povećanim rizikom od kongenitalnih anomalija, gubitka trudnoće, trudnoćom inducirane hipertenzije, preeklampsije i perinatalnog mortaliteta. Tokom trudnoće važno je održavati nivo glukoze u krvi što je moguće bliže normalnim vrijednostima, kako bi se smanjio rizik pojave štetnih ishoda povezanih s hiperglikemijom kod majke i njenog djeteta.

Metformin prolazi kroz placentu s nivoima koji mogu biti visoki kao koncentracije kod majke.

Velika količina podataka o trudnicama (više od 1000 izloženih ishoda) iz kohortnog ispitivanja temeljenog na registru i objavljenih podataka (metaanalize, klinička ispitivanja i registri) ne ukazuje na povećani rizik od kongenitalnih anomalija niti na feto/neonatalne toksičnosti nakon izlaganja metforminu u 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 utiče na motorički i društveni razvoj djece do 4 godine izložene tokom trudnoće iako su podatci o dugoročnim ishodima ograničeni.

Ako je klinički potrebno, primjena metformina može se razmotriti tokom trudnoće i u perikonceptijskoj fazi kao dodatak ili alternativa inzulinu.

Dojenje

Metformin se izlučuje u majčino mlijeko. Nisu primjećena neželjena dejstva kod novorođenčadi/dojenčadi. Ipak, kako se raspolaže sa vrlo malo podataka, ne preporučuje se upotreba metformina tokom dojenja. Potrebno je odlučiti se o nastavku dojenja, uzimajući u obzir važnost dojenja i potencijalna neželjena dejstva na dijete.

Fertilitet

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 približno tri puta više od maksimalnih dnevno preporučenih doza kod čovjeka, računato prema površini tijela.

4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

Metformin kao monoterapija ne izaziva hipoglikemiju, tako da ne utiče na sposobnost upravljanja motornim vozilom ili rukovanje mašinama.

Međutim, pacijente treba upozoriti na rizik od hipoglikemije, kada se metformin koristi u kombinaciji sa drugim antidijabeticima (derivatima sulfonilureje, inzulinom ili meglitinidima).

4.8. Neželjene reakcije

Na početku terapije najčešća neželjene reakcije su: mučnina, povraćanje, dijareja, bol u abdomenu, gubitak apetita, koje u većini slučajeva spontano prestaju. Kako bi se one spriječile, preporučuje se upotreba metformina u 2 ili 3 dnevne doze, kao i postepeno povećanje doze.

Sljedeće neželjene reakcije su moguće tokom terapije sa metforminom. Učestalost se definiše sledećim: vrlo često $\geq 1/10$; često $\geq 1/100$, $< 1/10$; manje često $\geq 1/1,000$, $< 1/100$; rijetko $\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$; vrlo rijetko $< 1/10,000$

U okviru svake grupe, neželjene reakcije su poredane od ozbiljnih ka manje ozbiljnim neželjenim reakcijama.

Poremećaji metabolizma i prehrane

Često:

- Smanjenje/nedostatak vitamina B12(vidjeti dio 4.4)

Vrlo rijetko:

- Laktatna acidoza (videti dio 4.4).

Poremećaji nervnog sistema

Česte:

- poremećaj čula ukusa

Gastrointestinalni poremećaji:

Vrlo često:

- gastrointestinalni poremećaji kao što su mučnina, povraćanje, dijareja, abdominalni bol i gubitak apetita. Ova neželjena dejstva se javljaju najčešće tokom početka terapije i prolaze spontano u većini slučajeva. Da bi ih izbjegli, preporučuje se uzimanje metformina u 2 do 3 dnevne doze tokom ili poslije obroka. Postepeno povećavanje doze može takođe poboljšati gastrointestinalnu podnošljivost.

Poremećaji jetre i žuči

Vrlo rijetko:

- izolovani slučajevi poremećaja testova funkcije jetre ili hepatitisa koji su se povukli nakon prestanka terapije metforminom.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Vrlo rijetko:

- reakcije kože kao što je eritem, svrab, urtikarija

Pedijatrijska populacija

U objavljenim i postmarketinškim podacima, kao i u kontrolisanim kliničkim studijama sa ograničenom pedijatrijskom populacijom starosti od 10 do 16 godina koja je primala terapiju tokom jedne godine, neželjene reakcije su bile slične po prirodi i težini kao i one kod odraslih.

Prijavljivanje sumnje na neželjene reakcije

Prijavljivanje sumnje na neželjene reakcije, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje potpunije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa koristi/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjene reakcije doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjenu reakciju 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 nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili

- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjenu reakciju, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. 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

Hipoglikemija nije primijećena pri dozama metformina do 85 g, iako je dolazilo do pojave laktatne acidoze. J a k o predoziranje sa 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. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antidiabetici, bigvanidini

ATC kod: A10BA02

Mehanizam djelovanja

Metformin je bigvanid sa antihiperglikemijskim dejstvima koji snižava i bazalnu i postprandijalnu glukozu. Ne stimuliše inzulinsku sekreciju zbog čega ne izaziva hipoglikemiju.

Metformin smanjuje bazalnu hiperinzulinemiju, a u kombinaciji s inzulinom smanjuje potrebu za inzulinom.

Metformin ispoljava svoj antihiperglikemijski učinak putem višestrukih mehanizama:

- metformin smanjuje proizvodnju glukoze u jetri.
- metformin olakšava ulazak i iskoristivost glukoze u perifernoj stanici djelomično 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 kod osoba s hiperlipidemijom.

Upotreba metformina je u kliničkim ispitivanjima 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 randomizovana (UKPDS) studija je ustanovila dugoročnu korist intenzivne kontrole glikemije kod odraslih pacijenata sa tip 2 dijabetesom.

Analiza rezultata gojaznih pacijenata koji su bili na terapiji sa metforminom nakon što 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-godina) u odnosu na grupu koja je bila samo na dijeti (43.3 događaja / 1000 pacijent-godina), $p=0.0023$, i u odnosu na grupu koja je primala kombinaciju sulfonilureje i inzulina (40.1 događaja / 1000 pacijent-godina), $p=0.0034$;
- značajno sniženje apsolutnog rizika od mortaliteta vezanog za dijabetes: metformin 7.5 događaja / 1000 pacijent-godina, dijeta 12.7 događaja/1000 pacijent-godina, $p=0.017$;
- značajno sniženje apsolutnog rizika od sveukupnog mortaliteta: metformin 13.5 događaja / 1000 pacijent-godina u odnosu na dijetu 20.6 događaja / 1000 pacijent-godina ($p=0.011$), i u odnosu na kombinovanu terapiju sulfonilureje sa inzulinom 18.9 događaja / 1000 pacijent-godina ($p=0.021$);
- značajno sniženje apsolutnog rizika od infarkta miokarda: metformin 11 događaja / 1000 pacijent- godina, dijeta 18 događaja / 1000 pacijent-godina ($p=0.01$).

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

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

Pedijatrijska populacija

Kontrolisane kliničke studije u ograničenoj pedijatrijskoj populaciji starosti od 10 do 16 godina, koji su primali terapiju tokom jedne godine, pokazala je sličan odgovor kontrole glikemije kao kod odraslih.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija:

Poslije uzimanja oralne doze metformina, maksimalna koncentracija u plazmi (C_{max}) se se dostiže za 2.5 sata (t_{max}). Apsolutna bioraspoloživost tablete metformin hidrohlorida od 500 mg ili 850 mg je oko 50-60% kod zdravih pojedinaca. Posle oralne doze, 20-30% frakcije koja se ne resorbuje, izlučeno je u fecesu.

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

Tokom uobičajenog doziranja i doznih rasporeda metformina, koncentracija ravnoteže u plazmi se dostiže između 24 i 48 sati i generalno su manje od $1\mu\text{g/mL}$. U kontrolisanim kliničkim studijama, maksimalna koncentracija metformina u plazmi (C_{max}) nije prešla $5\mu\text{g/mL}$ čak ni pri maksimalnim dozama.

Hrana blago usporava i smanjuje stepen resorpcije metformina. Posle administracije doze od 850 mg, primećeno je smanjenje najveće plazma koncentracije za 40%, smanjenje za 25% PIK i produženje vremena za 35 minuta do pojave najvećih koncentracija u plazmi u odnosu na vrednosti natašte. Klinički značaj ovih saznanja je nepoznat.

Distribucija

Vezivanje za proteine plazme je zanemarljivo. Metformin ulazi u eritrocite. PIK u krvi je niži od pika u plazmi i dešava se otprilike u isto vrijeme. Crvena krvna zrnca najverovatnije predstavljaju sekundarni prostor 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 $> 400\text{ ml/min}$ što ukazuje da se metformin eliminiše glomerularnom filtracijom i tubularnom sekrecijom. Poslije oralne doze, terminalno poluvrijeme eliminacije je oko 6.5 sati.

Sa oštećenom renalnom funkcijom, renalni klirens se smanjuje proporcionalno sa klirensom kreatinina tako da se poluvrijeme eliminacije produžava, što dovodi do povećanih nivoa metformina u plazmi.

Karakteristike u posebnim skupinama bolesnika

Oštećenje bubrega

Dostupni podaci kod pacijenata sa umjerenom bubrežnom insuficijencijom su oskudni i nema pouzdanih procjena sistemskog izlaganja metforminu u ovoj skupini u odnosu na ispitanike sa normalnom bubrežnom funkcijom. Dakle, prilagođavanje doze treba biti na osnovu razmatranja kliničke efikasnosti / podnošljivosti (vidjeti dio 4.2.)

Pedijatrijska populacija

Studija primjene pojedinačne doze: poslije primene pojedinačne doze metformina od 500 mg, kod pedijatrijskih pacijenata je zabilježen sličan farmakokinetički profil kao kod odraslih zdravih osoba.

Studija primjene više doza: podaci su ograničeni na podatke iz jedne studije. Poslije ponavljanja doza od 500 mg dva puta dnevno tokom 7 dana kod pedijatrijskih pacijenata maksimalna plazma koncentracija (C_{max}) i sistemska izloženost (PIK_{0-t}) je smanjena za oko 33% odnosno 40% u odnosu na odrasle sa dijabetesom koji su uzimali dva puta dnevno 500 mg metformin tokom 14 dana. Pošto su doze individualno titrirane na osnovu kontrole glikemije, ovo je od ograničenog kliničkog značaja.

5.3. Pretklinički podaci o bezbjednosti lijeka

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih supstanci

Jezgra:

Povidon K 30,

Silicij dioksid, koloidni, bezvodni
Magnezij stearat.

Film ovojnica:

Hipromeloza (E464) (2910/5)

Titan oksid (E171)

Makrogol 400

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok trajanja

36 mjeseci.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek čuvati na temperaturi do 30°C.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja (spremnika)

Gluformin 850 mg

30 (2x15) filmom obloženih tableta u bijelom neprozirnom blisteru (PVC/PVDC//Al), u kutiji

60 (3x20) filmom obloženih tableta u bijelom neprozirnom blisteru (PVC/PVDC//Al), u kutiji

Gluformin 1000 mg

30 (2x15) filmom obloženih tableta u bijelom neprozirnom blisteru (PVC/PVDC//Al), u kutiji

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

Nepotrošeni lijek i otpadni materijal moraju se odložiti u skladu s lokalnim propisima.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljekarski recept

7. Naziv i adresa proizvođača (administrativno sjedište)

PLIVA Hrvatska d.o.o.

Prilaz baruna Filipovića 25, Zagreb, Republika Hrvatska

Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja lijeka u promet)

Teva Pharmaceutical Works Limited Company

Pallagi ut 13, Debrecen, 4042, Mađarska

Nosilac dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet

PLIVA d.o.o. Sarajevo,

Trg heroja 10, Sarajevo, BiH

8. DATUM I BROJ RJEŠENJA

Film-tablete 30x850 mg, neprozirni blister: 04-07.3-2-4769/25 od 7.11.2025.

Film-tablete 60x850 mg, neprozirni blister: 04-07.3-2-4770/25 od 7.11.2025..

Film-tablete 30x1000 mg, neprozirni blister: 04-07.3-2-4771/25 od 7.11.2025.

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA OPISA SVOJSTAVA LIJEKA : 12.05.2026.