

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Gluformin ER 500 mg tablete s produljenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 500 mg metforminklorida.
Za cjelovit popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta s produljenim oslobađanjem.
Bijela do bjelkasta tableta ovalnog oblika, s oznakom „93“ na jednoj i „7267“ na drugoj strani, dimenzija 19,05 x 8,89 mm

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

- Smanjenje rizika, ili odgoda nastupa šećerne bolesti tipa 2 u odraslih, pretilih bolesnika s IGT* i/ili IFG*, i/ili povišenim HbA_{1c} koji:
 - imaju visok rizik za nastanak razvijene šećerne bolesti tipa 2 (vidjeti dio 5.1) i
 - napreduju prema nastanku šećerne bolesti tipa 2 unatoč intenzivnoj promjeni životnih navika tijekom zadnjih 3 do 6 mjeseci.

Bolesnik se treba pridržavati promijenjenih životnih navika i nakon početka uzimanja metformina ukoliko nije spriječen iz medicinskih razloga.

*IGT: oštećena tolerancija glukoze (engl. impaired glucose tolerance)

*IFG: povećana glikemija natašte (engl. impaired fasting glucose)

- Liječenje šećerne bolesti tipa 2, posebice pretilih bolesnika, kada dijeta i tjelovježba sami za sebe ne dovode do zadovoljavajuće kontrole glikemije. Gluformin ER se može primjenjivati kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim oralnim antidijabeticima ili s inzulinom.

Lijek nije namijenjen za primjenu u djece.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

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

Kao monoterapija za smanjenje rizika ili odgodu nastupa šećerne bolesti tipa 2

- Liječenje metforminom treba uzeti u obzir samo u slučaju kada promjena životnih navika tijekom 3 do 6 mjeseci ne rezultira adekvatnom kontrolom glikemije.
- Uobičajena početna doza je jedna Gluformin ER 500 mg tableta dnevno za vrijeme ili nakon večernjeg obroka.
- Nakon 10 do 15 dana, dozu treba prilagoditi u skladu s rezultatom glikemije (s ciljem postizanja vrijednosti OGTT i/ili FPG i/ili HbA_{1c} unutar normalnog raspona). Postepeno povećavanje doze

može poboljšati gastrointestinalnu podnošljivost. Najviša preporučena doza je 4 Gluformin ER 500 tablete (2000 mg) dnevno, za vrijeme večernjeg obroka.

- Preporučuje se redovito praćenje (svakih 3-6 mjeseci) glikemijskog statusa (OGTT i/ili FPG i/ili HbA_{1c} vrijednosti) kao i faktora rizika, kako bi se procijenila potreba za nastavkom, promjenom ili prekidom liječenja.
- Odluku o ponovnoj procjeni terapije potrebno je donijeti kada bolesnik naknadno započne s dijetom i/ili tjelovježbom ili mu promjena zdravstvenog stanja omogući promjenu životnih navika.

Kao monoterapija u liječenju šećerne bolesti tipa 2 ili u kombinaciji s drugim oralnim antidijabeticima

- Uobičajena početna doza je jedna tableta jedanput na dan za vrijeme ili nakon večernjeg obroka.
- Nakon 10 do 15 dana dozu treba prilagoditi u skladu s rezultatom glikemije. Postepeno povećavanje doze može poboljšati gastrointestinalnu podnošljivost.
- Najviša preporučena doza su 4 tablete dnevno.
- Povećanje doze potrebno je provoditi postepeno, s dozama od 500 mg svakih 10-15 dana, do najviše 2000 mg jedanput dnevno, uz večernji obrok. Ako se nadzor nad glikemijom ne postigne dozom od 2000 mg metforminklorida u obliku tableta s produljenim oslobađanjem jedanput na dan, potrebno je razmotriti primjenu doze od 1000 mg metformina dvaput na dan, uz obrok. Ako se ni tada ne postigne nadzor nad glikemijom, bolesnik može prijeći na tablete metformina s trenutnim oslobađanjem, u dozi do najviše 3000 mg dnevno.
- U bolesnika koji se već liječe tabletama metformina, početna doza lijeka Gluformin ER treba biti jednaka dnevnoj dozi metformina u tabletama s trenutnim oslobađanjem. Kod bolesnika liječenih s dozom iznad 2000 mg dnevno, ne preporučuje se prijelaz na liječenje lijekom Gluformin ER.
- Kod prijelaza s nekog drugog oralnog antitijabetika, potrebno je prekinuti primjenu tog antidijabetika i uvesti Gluformin ER u gore navedenoj dozi.

Kombinacija s inzulinom

Metformin i inzulin mogu se primjenjivati u kombiniranoj terapiji kako bi se postigla bolja kontrola glikemije. Uobičajena početna doza lijeka Gluformin ER je jedna tableta dnevno, dok se doza inzulina prilagođava rezultatima mjerenja glikemije.

Stariji bolesnici

Zbog moguće oslabljene bubrežne funkcije u starijih bolesnika, doziranje metformina treba prilagoditi bubrežnoj funkciji. Nužno je redovito praćenje bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.4.).

U bolesnika u dobi od 60 godina i starijih nije utvrđena korist u smanjenju rizika ili odgodi nastupa šećerne bolesti tipa 2 i stoga se u ovih bolesnika ne preporučuje započinjanje liječenja metforminom u ovoj indikaciji (vidjeti dijelove 4.4. i 5.1.).

Oštećenje funkcije bubrega

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

GFR ml/min	Ukupna maksimalna dnevna doza	Dodatno razmotriti
60-89	2000 mg	Može se razmotriti sniženje doze u odnosu na slabljenje funkcije bubrega.
45-59	2000 mg	Prije nego što se počne razmatrati uvođenje metformina, potrebno je provjeriti čimbenike koji mogu povećati rizik od laktacidoze (vidjeti dio 4.4.). Početna doza iznosi najviše polovicu maksimalne doze.
30-44	1000 mg	
<30	-	Metformin je kontraindiciran.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Gluformin ER u bolesnika mlađih od 18 godina nije ustanovljena. Nema dostupnih podataka.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na metformin ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1;
- Bilo koja vrsta akutne metaboličke acidoze (kao što je laktacidoza, dijabetička ketoacidoza);
- Dijabetička pretkoma;
- Teško zatajenje bubrega (GFR<30 ml/min);
- Akutna stanja koja bi mogla oštetiti bubrežnu funkciju poput:
 - dehidracije,
 - teške infekcije,
 - šoka.
- Bolest koja može izazvati hipoksiju tkiva (osobito akutne bolesti ili pogoršanje kronične bolesti) poput:
 - dekompenziranog zatajenja srca,
 - respiratornog zatajenja,
 - nedavno preboljenog infarkta miokarda,
 - šoka.
- Insuficijencija jetre, akutna intoksikacija alkoholom, alkoholizam.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Laktacidoza

Laktacidoza, vrlo rijetka, ali ozbiljna metabolička komplikacija, najčešće nastaje pri akutnom pogoršanju funkcije bubrega ili kardiorespiratornoj bolesti ili sepsi. Pri akutnom pogoršanju funkcije bubrega dolazi do nakupljanja metformina, što povećava rizik od laktacidoze.

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

U bolesnika liječenih metforminom potreban je oprez kad se započinje s primjenom lijekova koji mogu akutno oštetiti funkciju bubrega (kao što su antihipertenzivi, diuretici i NSAIL-ovi). Drugi čimbenici rizika za laktacidozu su prekomjerni unos alkohola, insuficijencija jetre, neodgovarajuće kontrolirana šećerna bolest, ketoza, dugotrajno gladovanje i svako stanje povezano s hipoksijom, kao i istodobna primjena lijekova koji mogu uzrokovati laktacidozu (vidjeti dijelove 4.3. i 4.5.).

Bolesnici i/ili njegovatelji moraju biti informirani o riziku od laktacidoze. Značajke laktacidoze su acidozna dispneja, bol u abdomenu, 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 snižen pH krvi (<7,35), povišene razine laktata u plazmi (>5 mmol/l) i povećan anionski procjep te omjer laktata i piruvata.

Funkcija bubrega

GFR je potrebno procijeniti prije početka liječenja i redovito nakon toga, vidjeti dio 4.2. Metformin je kontraindiciran u bolesnika s 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

Bolesnici koji boluju od srčanog zatajenja imaju povećan rizik od hipoksije i bubrežnog zatajenja. Kod bolesnika sa stabilnim kroničnim srčanim zatajenjem, moguća je primjena metformina uz redovitu kontrolu srčane i bubrežne funkcije.

Metformin je kontraindiciran kod bolesnika s akutnim i nestabilnim srčanim zatajenjem (vidjeti dio 4.3.).

Stariji bolesnici

Zbog ograničenih podataka o terapijskoj djelotvornosti metformina u smanjenju rizika ili odgodi nastupa šećerne bolesti tipa 2 u bolesnika u dobi od 60 godina i starijih, započinjanje liječenja ovog stanja metforminom ne preporučuje se u ovoj populaciji (vidjeti dijelove 4.2. i 5.1.).

Primjena jodiranih kontrastnih sredstava

Intravaskularna primjena jodiranih kontrastnih sredstava može dovesti do nefropatije izazvane kontrastom, što dovodi do nakupljanja metformina i povećanja rizika od laktacidoze. Primjenu metformina treba prekinuti prije ili u vrijeme pretrage metodom oslikavanja i s njegovom primjenom smije se ponovno započeti tek 48 sati poslije, pod uvjetom da je funkcija bubrega bila ponovno procijenjena i da je potvrđeno da je stabilna, vidjeti dijelove 4.2. i 4.5.

Kirurški zahvat

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

Druga upozorenja

Svi bolesnici moraju nastaviti dijetu s pravilno raspoređenim unosom ugljikohidrata tijekom dana. Pretili bolesnici moraju nastaviti dijetu sa smanjenim unosom energije.

Redovito treba obavljati uobičajene laboratorijske pretrage za praćenje šećerne bolesti.

Metformin sam po sebi ne uzrokuje hipoglikemiju, ali se kod primjene u kombinaciji s inzulinom ili preparatima sulfonilureje savjetuje oprez.

Ovojnica tablete može biti prisutna u stolici. Bolesnicima je potrebno objasniti da je to normalno.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istodobna primjena koja se ne preporučuje

Alkohol

Intoksikacija alkoholom povezana je s povećanim rizikom od laktacidoze, osobito u slučajevima gladovanja, pothranjenosti ili oštećenja funkcije jetre.

Jodirana kontrastna sredstva

Primjena metformina se mora prekinuti prije ili u vrijeme pretrage metodom oslikavanja i s njegovom primjenom smije se ponovno započeti tek 48 sati poslije, pod uvjetom da je funkcija bubrega bila ponovno procijenjena i da je potvrđeno da je stabilna, vidjeti dijelove 4.2 i 4.4.

Kombinacije čija primjena zahtjeva mjere opreza

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

Lijekovi s intrinzičnim hiperglikemijskim djelovanjem (npr. glukokortikoidi (sistemske ili lokalni) i simpatomimetici

Može biti potrebno češće određivanje glukoze u krvi, osobito na početku liječenja. Ako je potrebno, prilagodite dozu metformina tijekom primjene drugog lijeka i nakon prekida njegove primjene.

Organski kationski prijenosnici (OCT)

Metformin je supstrat oba prijenosnika OCT1 i OCT2.

Istodobna primjena metformina s:

- inhibitorima OCT1 (poput verapamila) može smanjiti djelotvornost metformina.
- induktorima OCT1 (poput rifampicina) može povećati gastrointestinalnu apsorpciju i djelotvornost metformina.
- inhibitorima OCT2 (poput cimetidina, dolutegravira, ranolazina, trimetoprima, vandetaniba, izavukonazola) može smanjiti bubrežnu eliminaciju metformina i time prouzročiti povećanu koncentraciju metformina u plazmi.
- inhibitorima OCT1 i OCT2 (poput krizotiniba i olapariba) može izmijeniti djelotvornost i bubrežnu eliminaciju metformina.

Tijekom istodobne primjene metformina s ovim lijekovima savjetuje se oprez, osobito u bolesnika s oštećenjem bubrega, jer se koncentracija metformina u plazmi može povećati. Ukoliko je potrebno, može se razmotriti prilagodba doze metformina jer inhibitori/induktori OCT-a mogu izmijeniti djelotvornost metformina.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nekontrolirana šećerna bolest u trudnoći (gestacijska ili stalna) povezana je s povišenim rizikom od kongenitalnih abnormalnosti i perinatalnog mortaliteta.

Ograničeni podaci o uporabi metformina u trudnica ne ukazuju na povišen rizik od kongenitalnih abnormalnosti. Ispitivanja na životinjama ne upućuju na štetne učinke na trudnoću, razvoj embrija ili fetusa, porod ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3).

Kada bolesnica planira trudnoću i tijekom trudnoće, ne preporučuje se poremećenu kontrolu glikemije i šećernu bolest liječiti metforminom, već da se za održavanje glukoze u krvi na razini što bližjoj normalnim razinama treba davati inzulin, kako bi se smanjio rizik od malformacija ploda.

Dojenje

Metformin se izlučuje u majčino mlijeko. Nisu zabilježeni štetni učinci u dojene novorođenčadi/djece. Međutim, budući da su dostupni samo ograničeni podaci, liječenje metforminom ne preporučuje se za vrijeme dojenja. Odluku o prestanku dojenja potrebno je donijeti uzimajući u obzir prednosti dojenja i potencijalni rizik od štetnih učinaka za dijete.

Plodnost

Metformin nije utjecao na plodnost mužjaka ili ženki štakora primijenjen u visokim dozama od čak 600 mg/kg/dan, što je otprilike tri puta više od maksimalne preporučene doze u ljudi na osnovi usporedbe s tjelesnom površinom.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Metformin kao monoterapija ne uzrokuje hipoglikemiju te stoga ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Međutim, bolesnike je potrebno upozoriti na rizik od hipoglikemije kada se metformin uzima u kombinaciji s drugim antidijabeticima (npr. Preparatima sulfonilureje, inzulinom, meglitinidima).

4.8. Nuspojave

Prema podacima nakon stavljanja lijeka u promet i onima iz kontroliranih kliničkih ispitivanja, nuspojave prijavljene u bolesnika liječenih metforminom s produljenim oslobađanjem bile su po svojoj naravi i težini slične onima prijavljenima u bolesnika liječenih metforminom s trenutnim oslobađanjem.

Tijekom početka liječenja, najčešće nuspojave su mučnina, povraćanje, proljev, abdominalna bol i gubitak apetita, koje spontano prolaze u većini slučajeva.

Nuspojave koje su moguće pri liječenju Gluforminom ER navedene su niže.

Njihova učestalost definirana je na sljedeći način: vrlo često: $\geq 1/10$; često: $\geq 1/100$ i $< 1/10$; manje često: $\geq 1/1000$ i $< 1/100$; rijetko: $\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$; vrlo rijetko: $< 1/10\ 000$.

Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su navedene prema padajućoj ozbiljnosti.

Poremećaji metabolizma i prehrane

Vrlo rijetko:

- Laktacidoza (vidjeti dio 4.4.)
- smanjena apsorpcija vitamina B12 i njegove snižene razine u serumu pri dugotrajnoj primjeni metformina. Preporučuje se razmotriti tu etiologiju ako je u bolesnika prisutna i megaloblastična anemija.

Poremećaji živčanog sustava

Često:

- poremećaji osjeta okusa.

Poremećaji probavnog sustava

Vrlo često:

- poremećaji probavnog sustava poput mučnine, povraćanja, proljeva, boli u trbuhu i gubitka apetita. Te su nuspojave najčešće na početku liječenja i u većini slučajeva spontano prolaze. Postupnim povećavanjem doze može se poboljšati podnošljivost u probavnom sustavu.

Poremećaji jetre i žuči

Vrlo rijetko:

- izolirani slučajevi abnormalnosti testova jetrene funkcije ili hepatitisa, koji prolaze nakon prekida primjene metformina.

Poremećaji kože i potkožnih tkiva

Vrlo rijetko: kožne reakcije poput eritema, pruritusa i urtikarije.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Pri dozama sve do 85 g hipoglikemija nije uočena, no u tim se okolnostima javila laktična acidoza. Jako predoziranje ili drugi rizici od uzimanja metformina mogu prouzročiti laktičnu acidozu. Laktična acidoza je medicinski hitno stanje i mora se liječiti u bolnici. Najučinkovitija metoda uklanjanja laktata i metformina je hemodijaliza.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci za liječenje šećerne bolesti (antidijetici), bigvanidi; ATK oznaka: A10BA02

Metformin je bigvanid s antihiperглиkemijskim djelovanjem koje snižava i bazalni i postprandijalni sadržaj glukoze. Ne potiče sekreciju inzulina i stoga ne uzrokuje hipoglikemiju.

Mehanizam djelovanja

Metformin može djelovati putem tri mehanizma:

- (1) Smanjivanjem proizvodnje glukoze u jetri inhibicijom glukoneogeneze i glikogenolize.
- (2) U mišiću, povećavanjem osjetljivosti na inzulin, poboljšava perifernu pohranu i iskorištavanje glukoze.
- (3) Usporavanjem apsorpcije glukoze u crijevu.

Djelovanjem na sintetazu glikogena, metformin stimulira unutarstaničnu sintezu glikogena. Metformin povećava prijenosni kapacitet svih vrsta membranskih prijenosnika glukoze (glucose transporters, GLUT).

Farmakodinamički učinci

U kliničkim ispitivanjima, primjena metformina povezuje se ili sa stabilnom tjelesnom težinom, ili s umjerenim gubitkom tjelesne težine.

Neovisno o svom djelovanju na glikemiju, metformin s trenutnim oslobađanjem u čovjeka povoljno utječe na metabolizam lipida. Taj je učinak pokazan pri terapijskim dozama u kontroliranim, srednjoročnim i dugoročnim kliničkim ispitivanjima; metformin s trenutnim oslobađanjem snižava razine ukupnog kolesterola, LDL-kolesterola i triglicerida. Nije dokazano da formulacija s produljenim oslobađanjem ima slično djelovanje, vjerojatno zbog uzimanja navečer, a razina triglicerida može se i povisiti.

Klinička djelotvornost

Smanjenje rizika ili odgoda nastupa šećerne bolesti tipa 2

Program prevencije dijabetesa (engl: *Diabetes Prevention Program (DPP)*) bila je multicentrična randomizirana kontrolirana klinička studija kod odraslih ljudi u svrhu procjene djelotvornosti intenzivnih promjena životnih navika ili metformina na prevenciju ili odgodu nastupa šećerne bolesti tipa 2. Kriteriji uključivanja bili su: dob ≥ 25 godina, BMI ≥ 24 kg/m² (≥ 22 kg/m² za Amerikance podrijetlom iz Azije) i intolerancija na glukozu uz glukozu na tašte u rasponu od 5,27 – 6,94 mmol/L (ili $\leq 6,94$ mmol/L za američke Indijance). Bolesnici su bili liječeni ili intenzivnom promjenom životnih navika ili primjenom metformina u dozi od 2x850 mg uz standardnu promjenu životnih navika ili su primali placebo uz standardnu promjenu životnih navika.

Srednje početne vrijednosti sudionika u studiji (n=3,234 tijekom 2,8 godina) bile su: dob 50,6±10,7 godina, vrijednosti glukoze na tašte 5,91±0,46 mmol/L, vrijednosti glukoze u plazmi dva sata nakon primjene glukoze kroz usta (OGTT) 9,14±0,94 mmol/L i BMI 34,0±6,7 kg/m². Intenzivna promjena životnih navika kao i metformin, značajno su smanjili rizik od nastanka razvijenog dijabetesa uspoređujući s placebom, 58% (95% CI 48-66%) odnosno 31% (95% CI 17-43%).

Prednost promjene životnih navika nad metforminom bila je veća u starijih osoba.

Bolesnici koji su imali najviše koristi od liječenja metforminom bili su u dobi do 45 godina, s BMI jednakim ili većim od 35 kg/m², s početnim rasponom vrijednosti razine glukoze u krvi 2 sata nakon jela od 9,6-11,0 mmol/L ili s gestacijskim dijabetesom u anamnezi.

Kako bi se izbjegao jedan slučaj nastanka razvijenog dijabetesa tijekom tri godine u cijeloj populaciji DPP-a, 6,9 bolesnika trebalo je sudjelovati u grupi koja je provela intenzivnu promjenu životnih navika i 13,9 bolesnika u grupi koja je primala metformin. Dostizanje kumulativne incidencije dijabetesa u iznosu od 50 % bilo je odgođeno za tri godine u grupi koja je primala metformin u odnosu na placebo.

Studija ishoda programa prevencije dijabetesa (eng: *Diabetes Prevention Program Outcomes Study (DPPOS)*) je dugoročna studija praćenja DPP-a koja uključuje više od 87% populacije obuhvaćene DPP-om u svrhu dugoročnog praćenja.

Među sudionicima DPPOS-a (n=2,776), kumulativna incidencija dijabetesa u 15. godini praćenja je 62% u placebo grupi, 56% u grupi koja je primala metformin i 55% u grupi koja je primijenila intenzivnu promjenu životnih navika. Grube stope dijabetesa su 7,0; 5,7; i 5,2 slučaja na 100 osoba-godina unutar placebo grupe, grupe koja je primala metformin i grupe koja je primijenila intenzivnu promjenu životnih navika. Smanjenje rizika od nastanka dijabetesa iznosilo je 18% (omjer rizika engl. *Hazard Ratio (HR)* 0,82; 95% CI 0,72–0,93; p=0,001) u grupi koja je uzimala metformin i 27% (HR 0,73; 95% CI 0,65–0,83; p<0,0001) u grupi koja je primijenila intenzivnu promjenu životnih navika, uspoređujući s placebom. Zbirni mikrovaskularni ishod koji uključuje nefropatiju, retinopatiju i neuropatiju nije se značajno razlikovao između ispitivanih grupa, ali među sudionicima koji nisu razvili dijabetes tijekom DPP/DPPOS, prevalencija zbirnog mikrovaskularnog ishoda bila je manja za 28% u usporedbi s onima koji su razvili dijabetes (Risk Ratio 0,72; 95% CI 0,63–0,83; p<0,0001). Prospektivni usporedni podaci za metformin i makrovaskularne ishode u bolesnika s IGT i/ili IFG i /ili povišenim HbA_{1c} nisu dostupni.

Publicirani faktori rizika za nastanak dijabetesa tipa 2 uključuju: dob iznad 40 godina, dislipidemiju, hipertenziju, pretilost ili prekomjernu tjelesnu težinu, pozitivnu obiteljsku anamnezu u prvoj liniji, povijest gestacijskog dijabetesa, sindrom policističnih jajnika i etničku i rasnu pripadnost (azijati i afroamerikanci).

Potrebno je razmotriti važeće nacionalne smjernice za definiciju predijabetesa.

Liječenje šećerne bolesti tipa 2

Prospektivnim, randomiziranim ispitivanjem (UKPDS) dokazana je dugoročna korist intenzivnog nadzora nad glukozom u krvi bolesnika s prekomjernom tjelesnom težinom i dijabetesom tipa 2 koji su uzimali metformin s trenutnim oslobađanjem kao lijek prvog izbora, nakon neuspjeha dijete. Analiza rezultata u bolesnika s prekomjernom tjelesnom težinom liječenih metforminom nakon neuspjeha dijete same pokazala je:

- značajno smanjenje apsolutnog rizika od bilo koje komplikacije povezane s dijabetesom pri uzimanju metformina (29,8 događaja/1000 bolesnik-godina) u odnosu na dijete samu (43,3 događaja/1000 bolesnik-godina), p=0,0023 i u odnosu na skupine koje su uzimale sulfonilureje i inzulin kao monoterapije (40,1 događaj/1000 bolesnik-godina), p=0,0034,
- značajno smanjenje apsolutnog rizika od smrtnosti povezane s dijabetesom: metformin 7,5 događaja/1000 bolesnik-godina, samo dijete 12,7 događaja/1000 bolesnik-godina, p=0,017,
- značajno smanjenje apsolutnog rizika od ukupne smrtnosti: metformin 13,5 događaja/1000 bolesnik-godina, samo dijete 20,6 događaja/1000 bolesnik-godina (p=0,011), a skupine koje su uzimale sulfonilureje i inzulin kao monoterapije 18,9 događaja/1000 bolesnik-godina (p=0,021),
- značajno smanjenje apsolutnog rizika od infarkta miokarda: metformin 11 događaja/1000 bolesnik-godina, samo dijete 18 događaja/1000 bolesnik-godina (p=0,01).

S obzirom na klinički ishod, nije dokazana korist od metformina kao lijeka drugog izbora u kombinaciji sa sulfonilurejom.

Kombinacija metformina i inzulina davala se odabranim bolesnicima sa šećernom bolesti tipa 1, no korist od te kombinacije nije formalno dokazana.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon peroralne doze tablete s produljenim oslobađanjem, apsorpcija metformina je značajno usporena u usporedbi s apsorpcijom nakon uzimanja tablete s trenutnim oslobađanjem, te T_{max} iznosi 7 sati (T_{max} nakon uzimanja tablete s trenutnim oslobađanjem je 2,5 sata).

U stanju dinamičke ravnoteže, koje je slično onom u formulaciji s trenutnim oslobađanjem, C_{max} i AUC se ne povećavaju razmjerno primijenjenoj dozi. AUC nakon jedne doze od 2000 mg metformin tableta s produljenim oslobađanjem primijenjene slična je onoj nakon doze od 1000 mg metformin tableta s produljenim oslobađanjem primijenjene dvaput na dan.

Varijabilnost C_{max} i AUC u istog ispitanika nakon primjene metformin tableta s produljenim oslobađanjem slična je onoj nakon primjene metformin tableta s trenutnim oslobađanjem.

Kada se tablete s produljenim oslobađanjem uzimaju natašte, AUC se smanjuje za 30 % (to ne utječe na C_{max} ni T_{max}).

Sastav hrane ne utječe na apsorpciju metformina iz formulacije s produljenim oslobađanjem. Nakupljanje se ne uočava nakon opetovane primjene do 2000 mg metformina u tabletama s produljenim oslobađanjem.

Distribucija

Vežanje na proteine plazme je zanemarivo. Metformin ulazi u eritrocite. Vršna koncentracija u krvi manja je od one u plazmi, a javlja se nakon približno jednako vremena. Eritrociti vjerojatno predstavljaju sekundarni odjeljak distribucije. Srednji volumen distribucije (Vd) kreće se u rasponu od 63 do 276 litara.

Biotransformacija

Metformin se izlučuje u nepromijenjenu obliku u urin. U čovjeka nisu nađeni metaboliti.

Eliminacija

Bubrežni klirens metformina iznosi > 400 ml/min, što pokazuje da se metformin eliminira glomerularnom filtracijom i tubularnom sekrecijom. Prividno terminalno poluvrijeme eliminacije nakon peroralno primijenjene doze iznosi oko 6,5 sati.

Kada je bubrežna funkcija oslabljena, bubrežni je klirens smanjen proporcionalno u odnosu na klirens kreatinina te je stoga i vrijeme polueliminacije produženo, zbog čega se povisuju razine metformina u plazmi.

Karakteristike u posebnim skupinama bolesnika

Oštećenje bubrežne funkcije

Dostupni podaci u osoba s umjerenim bubrežnim zatajenjem su rijetki i nije moguće napraviti pouzdanu procjenu sistemske izloženosti metforminu u ovoj skupini u odnosu na osobe s normalnom funkcijom bubrega. Stoga je prilagodbu doze potrebno izvršiti nakon razmatranja omjera kliničke djelotvornosti i podnošljivosti (vidjeti dio 4.2).

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenosti, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

hipromeloza
etilceluloza
celuloza, mikrokristalična
magnezijev stearat

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

30 mjeseci.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

30 (3x10), 90 (9x10), 100 (10x10) i 120 (12x10) tableta s produljenim oslobađanjem u PA/Al/PVC//Al blisteru, u kutiji.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti skladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PLIVA HRVATSKA d.o.o.
Prilaz baruna Filipovića 25
10 000 Zagreb

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-595995908

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 20. ožujak 2012.
Datum posljednje obnove: 22. svibanj 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Lipanj, 2019.