

Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

Belformin 500 mg tablete s produljenim oslobađanjem Belformin 750 mg tablete s produljenim oslobađanjem Belformin 1000 mg tablete s produljenim oslobađanjem (metforminklorid)

Ovaj dokument objašnjava kako je lijek Belformin ocijenjen, kao i koji su uvjeti za njegovu primjenu. Nije mu svrha dati detaljne upute o primjeni lijeka Belformin.

Detaljne upute o primjeni lijeka Belformin, bolesnici mogu pročitati u uputi o lijeku ili se obratiti svom liječniku ili ljekarniku.

Što je Belformin i za što se koristi?

Belformin je generički lijek. To znači da je Belformin esencijalno sličan referentnom lijeku Glucophage XR 500 mg; 750 mg; 1000 mg tablete s produljenim oslobađanjem, koji je već odobren u Europskoj uniji. Referentni lijek je onaj za kojeg je u odgovarajućim kliničkim ispitivanjima dokazano da je djelotvoran i siguran, te je već najmanje deset godina u primjeni na tržištu Europske unije. Generički lijek je lijek koji sadrži iste djelatne tvari u istoj količini kao referentni lijek te dolazi u istom obliku kao referentni lijek. Iako generički lijek ima različit naziv u odnosu na referentni lijek, sigurnost i djelotvornost generičkog i referentnog lijeka moraju biti jednake.

Belformin se primjenjuje uz kontroliranu prehranu i tjelovježbu, u svrhu smanjenja rizika od nastanka šećerne bolesti tipa 2 u osoba s prekomjernom tjelesnom težinom, kada intenzivna kontrolirana prehrana i tjelovježba u razdoblju od 3 do 6 mjeseci nisu bili dovoljni za održavanje normalne razine šećera u krvi. Bolesnik ima povišen rizik za nastanak šećerne bolesti tipa 2 ukoliko ima dodatna stanja kao što su visoki krvni tlak, životna dob starija od 40 godina, neodgovarajuća vrijednost masnoća u krvi ili ukoliko je bolesnica bolovala od šećerne bolesti tijekom trudnoće.

Ovaj lijek je osobito učinkovit u bolesnika mlađih od 45 godina, onih bolesnika koji imaju izrazito prekomjernu tjelesnu težinu, visoke razine šećera u krvi nakon obroka ili u bolesnica koje su bolovala od šećerne bolesti tijekom trudnoće.

Belformin se primjenjuje kod liječenja šećerne bolesti tipa 2 (također nazivana „šećerna bolest neovisna o inzulinu“) kada samo kontrolirana prehrana i tjelovježba nisu bili dovoljni za održavanje normalne razine glukoze (šećera) u krvi.

Kako djeluje Belformin?

Djelatna tvar ovog lijeka je metformin, lijek za liječenje šećerne bolesti tipa 2 (neovisne o inzulinu). Pripada skupini lijekova nazvanih bigvanidi.

Inzulin je hormon koji luči žlijezda gušterača, što tijelu omogućuje korištenje glukoze iz krvi. Tijelo glukozu koristi za proizvodnju energije ili ju sprema za buduće potrebe. Ako gušterača ne proizvodi dovoljno inzulina ili tijelo ne može pravilno koristiti proizvedeni inzulin to dovodi do porasta razine glukoze u krvi i razvoja šećerne bolesti. Belformin pomaže sniženju razine glukoze u krvi na normalne vrijednosti.

Kako se primjenjuje Belformin?

Belformin tablete s produljenim oslobađanjem uzimaju se kroz usta. U pravilu, treba uzeti jednu tabletu dnevno, uz večernji obrok. U nekim slučajevima, liječnik može preporučiti uzimanje dvije tablete dnevno, ovisno o potrebnoj dozi lijeka. Tablete je uvijek potrebno uzeti uz obrok, jer će to spriječiti probavne nuspojave. Tabletama treba progutati čitavu, uz punu čašu vode.

Uobičajena početna doza je 500 mg lijeka Belformin dnevno. Nakon što bolesnik uzima lijek oko dva tjedna, liječnik će provjeriti razinu glukoze u krvi i po potrebi prilagoditi dozu.

Najviša preporučena dnevna doza je 2000 mg.

Za detaljne informacije o doziranju i trajanju liječenja bolesnici trebaju pročitati dio 3. upute o lijeku.

Ovaj lijek izdaje se samo na liječnički recept.

Kako je dokazana sigurnost i djelotvornost lijeka Belformin?

Budući da je Belformin generički lijek, u svrhu dokaza njegove djelotvornosti i sigurnosti primjene provedeno je ukupno šest kliničkih ispitivanja bioekvivalencije s različitim jačinama lijeka i pod različiti uvjetima. U tim ispitivanjima je dokazano da je lijek Belformin bioekvivalentan referentnom lijeku Glucophage XR. Dva su lijeka bioekvivalentna ako se njihovom primjenom postiže jednaka razina djelatne tvari u tijelu.

Koje su moguće nuspojave lijeka Belformin?

Budući da je Belformin generički lijek, njegove koristi i moguće nuspojave smatraju se jednakima referentnom lijeku.

Kao i svi drugi lijekovi, Belformin može izazvati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga.

Cjeloviti popis nuspojava naveden je u uputi o lijeku.

Na koji način je Belformin odobren?

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Belformin odgovarajuće farmaceutske kakvoće i bioekvivalentan referentnom lijeku Glucophage XR. Stoga je HALMED zaključio da je, kao i kod referentnog lijeka, korist primjene lijeka Belformin veća od rizika te je sukladno zahtjevima Europske unije i Zakonu o lijekovima (NN 76/13. i 90/14.) odobrio stavljanje predmetnog lijeka u promet.

Koje su mjere poduzete kako bi se osigurala sigurna i učinkovita primjena lijeka Belformin?

Kako bi se osiguralo da se Belformin koristi što sigurnije razvijen je Plan upravljanja rizicima. Na temelju tog plana, važne sigurnosne informacije uvrštene su u sažetak opisa svojstava lijeka i uputu o lijeku za Belformin, poput odgovarajućih mjera opreza koje trebaju slijediti zdravstveni djelatnici i bolesnici.

Sve sigurnosne informacije kontinuirano se prate. Nadalje, sve nuspojave koje HALMED-u prijavljuju bolesnici i zdravstveni djelatnici kontinuirano će se pratiti i pregledavati.

Ostale informacije o lijeku Belformin

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijekova Belformin 500 mg tablete s produljenim oslobađanjem, Belformin 750 mg tablete s produljenim oslobađanjem i Belformin 1000 mg tablete s produljenim oslobađanjem u promet u Republici Hrvatskoj dano je 13. prosinca 2024. godine.

Cjelovito javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku nalazi se u nastavku ovog Sažetka.

Za više informacija o liječenju lijekom Belformin, pročitajte uputu o lijeku (na internetskim stranicama HALMED-a u dijelu Lijekovi/ Baza lijekova) ili kontaktirajte svog liječnika ili ljekarnika.

Ovaj Sažetak je zadnji puta revidiran u veljači 2025.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Znanstvena rasprava

**Belformin 500 mg tablete s produljenim oslobađanjem
Belformin 750 mg tablete s produljenim oslobađanjem
Belformin 1000 mg tablete s produljenim oslobađanjem
(metforminklorid)**

Datum: Veljača 2025.

I. UVOD

Na temelju ocjene kakvoće, sigurnosti primjene i djelotvornosti lijeka, Agencija za lijekove i medicinske proizvode Republike Hrvatske (HALMED) je nositelju odobrenja Belupo lijekovi i kozmetika 13. prosinca 2024. godine izdala Rješenje o odobrenju za stavljanje u promet lijekova Belformin 500 mg tablete s produljenim oslobađanjem, Belformin 750 mg tablete s produljenim oslobađanjem i Belformin 1000 mg tablete s produljenim oslobađanjem.

Ovaj lijek je indiciran za:

- Smanjenje rizika ili odgodu 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 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. Belformin tablete s produljenim oslobađanjem mogu se primjenjivati kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim peroralnim antidijabeticima ili inzulinom.

Lijek nije namijenjen za primjenu u djece.

Sveobuhvatan opis indikacija i doziranja dan je u sažetku opisa svojstava lijeka.

Djelatna tvar u lijeku Belformin je metformin. Metformin je bigvanid s antihiperglikemijskim učinkom na bazalnu i postprandijalnu hiperglikemiju. Ne potiče sekreciju inzulina te stoga ne uzrokuje hipoglikemiju.

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

Metformin ispoljava svoj antihiperglikemijski učinak putem više 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 djelovanju u 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 s hiperlipidemijom.

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

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

Odobrenje za stavljanje u promet lijekova Belformin 500 mg tablete s produljenim oslobađanjem, Belformin 750 mg tablete s produljenim oslobađanjem i Belformin 1000 mg tablete s produljenim oslobađanjem u promet dano je na temelju članka 29. Zakona o lijekovima (NN 76/13. i 90/14.).

Zahtjev za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet temeljen je na dokazu da je predmetni lijek generički lijek referentnog lijeka Glucophage XR 500 mg; 750 mg; 1000 mg tablete s produljenim oslobađanjem, nositelja odobrenja Merck Serono Ltd., koji je odobren prvi puta u Europskoj uniji 2011. godine.

II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

II.1 Uvod

Belformin 500 mg tablete s produljenim oslobađanjem sadrže 500 mg metforminklorida što odgovara 390 mg metformina.

Belformin 750 mg tablete s produljenim oslobađanjem sadrže 750 mg metforminklorida što odgovara 585 mg metformina.

Belformin 1000 mg tablete s produljenim oslobađanjem sadrže 1000 mg metforminklorida što odgovara 780 mg metformina.

Tablete su pakirane u PVC/PVdC//Al blistere, u kutiju. Svaka kutija sadrži 30 ili 60 tableta.

Pomoćne tvari u tabletama su povidon, silicijev dioksid, koloidni, bezvodni, karmelozanatrij, mikrokristalična celuloza, hipromeloza, magnezijev stearat.

II.2 Djelatna tvar

Djelatna tvar metforminklorid opisana je u Europskoj farmakopeji.

Metforminklorid je bijeli do gotovo bijeli kristalični prašak. Lako je topljiv u vodi, slabo topljiv u etanolu (95 %), gotovo netopljiv u acetonu i metilenkloridu.

Za djelatnu tvar metforminklorid korištena je CEP procedura. Kada je djelatna tvar obuhvaćena monografijom Europske farmakopeje, proizvođači djelatne tvari mogu aplicirati za Ovjernicu o prikladnosti monografije Europske farmakopeje (CEP) koju izdaje Europsko ravnateljstvo za kakvoću lijekova Vijeća Europe (EDQM).

Ovjernica o prikladnosti monografije Europske farmakopeje osigurava da je kakvoća djelatne tvari u skladu sa zahtjevima Europske farmakopeje te zamjenjuje relevantne podatke u odgovarajućim dijelovima dokumentacije o kakvoći djelatne tvari.

Zahtjev kakvoće proizvođača lijeka za djelatnu tvar metforminklorid je odgovarajući i postavljen je u skladu s važećom Ph. Eur. monografijom i važećom Ovjernicom, uz dodatno propisano određivanje veličine čestica internom metodom proizvođača.

Dostavljeni su certifikati analize za više serija metforminklorida. Svi rezultati su unutar postavljenog zahtjeva kakvoće.

II.3 Lijek

Belformin 500 mg tableta s produljenim oslobađanjem je bijela do skoro bijela, okrugla, bikonveksna tableta s oznakom „500“ na jednoj strani i bez oznake na drugoj, promjera oko 12.15 mm.

Belformin 750 mg tableta s produljenim oslobađanjem je bijela do skoro bijela, bikonveksna tableta u obliku kapsule s oznakom „750“ na jednoj strani i bez oznake na drugoj, veličine oko 20.0 x 9.6 mm.

Belformin 1000 mg tableta s produljenim oslobađanjem je bijela do skoro bijela, bikonveksna tableta u obliku kapsule s oznakom „1000“ na jednoj strani i bez oznake na drugoj, veličine oko 22.6 x 10.6 mm.

Razvoj formulacije i proizvodnog postupka adekvatno je opisan. Kritični atributi kvalitete uzeti su u obzir i praćeni su tijekom razvoja procesa. Profili oslobađanja djelatne tvari iz tablete slični su referentnom lijeku.

Provedeno je ukupno šest ispitivanja bioekvivalencije: za jačinu od 1000 mg nakon jednokratnog doziranja u uvjetima natašte, nakon jednokratnog doziranja u stanju sitosti te nakon višekratnog doziranja u stanju sitosti, za jačinu od 750 mg nakon jednokratnog doziranja u stanju sitosti i za jačinu od 500 mg nakon jednokratnog doziranja u uvjetima natašte te nakon jednokratnog doziranja u stanju sitosti. Temeljem rezultata provedenih ispitivanja bioekvivalencije te temeljem komparativnih disolucijskih testova u svrhu *biowaivera* za jačine lijeka od 500 mg i 750 mg potvrđena je bioekvivalentnost lijeka Belformin s referentnim lijekom Glucophage XR 500 mg; 750 mg; 1000 mg tablete s produljenim oslobađanjem.

Postupak proizvodnje lijeka je nestandardan s obzirom da se radi o specijaliziranom farmaceutskom obliku odnosno lijeku s modificiranim oslobađanjem (u skladu sa smjernicom *Guideline on process validation for finished products*). Proizvodni postupak je odgovarajuće opisan te su naznačena mjesta procesne kontrole. Dostavljeni su odgovarajući podaci o validaciji proizvodnog postupka.

Predloženi zahtjevi kakvoće za puštanje u promet i u roku valjanosti lijeka obuhvaćaju sve parametre potrebne za rutinsko ispitivanje za navedeni farmaceutski oblik.

Priložen je opis analitičkih metoda za sva propisana ispitivanja te odgovarajući podaci o validacijama metoda.

Dostavljeni su rezultati analize za proizvodne serije svake jačine tableta prema predloženom zahtjevu kakvoće, uključujući i bioekvivalencijske i validacijske serije lijeka. Svi rezultati su u skladu s predloženim zahtjevom kakvoće.

Stabilnost lijeka ispitana je u skladu s važećim smjernicama na više serija svih jačina lijeka u pakiranju predloženom za tržište. Dostavljeni su rezultati ispitivanja fotostabilnosti na temelju kojih je zaključeno da lijek nije osjetljiv na svjetlost.

Temeljem priloženih rezultata ispitivanja stabilnosti prihvaćen je rok valjanosti lijeka od 36 mjeseci bez posebnih uvjeta čuvanja.

III. NEKLINIČKI PODACI

Belformin je generički lijek referentnog lijeka Glucophage XR te nisu dostavljeni novi neklinički podaci o farmakologiji, farmakokinetici i toksikologiji metformina, što je opravdano za ovaj tip zahtjeva.

Procjena rizika koju lijek može imati na okoliš (*Environmental risk assessment, ERA*)

Provedena je procjena rizika za okoliš predmetnog lijeka sukladno aktualnoj smjernici EMEA/CHMP/SWP/4447/00 Rev. 1- Corr. *Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human*, koja je na temelju već provedenih ispitivanja pokazala kako metformin ne predstavlja rizik za organizme u okolišu.

Dokazano je da ne postoji trend povećanja potrošnje metformina, te nije potrebna daljnja procjena potencijalnog rizika koji nastaje njegovim odlaganjem u okoliš.

IV. KLINIČKI PODACI

S obzirom na to da se radi o tabletama s produljenim oslobađanjem, za ovu generičku aplikaciju dostavljena su izvješća o ukupno šest kliničkih ispitivanja bioekvivalencije provedenih sa sve tri jačine predmetnog lijeka:

- za tabletu s produljenim oslobađanjem 1000 mg provedena su sljedeća ispitivanja:
 - ispitivanje s jednom dozom natašte
 - ispitivanje s jednom dozom uz hranu
 - ispitivanje u dinamičkoj ravnoteži uz hranu
- za tabletu s produljenim oslobađanjem 750 mg provedeno je sljedeće ispitivanje:
 - ispitivanje s jednom dozom uz hranu
- za tabletu s produljenim oslobađanjem 500 mg provedena su sljedeća ispitivanja:
 - ispitivanje s jednom dozom natašte
 - ispitivanje s jednom dozom uz hranu

Navedeno je u skladu sa smjernicom *Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms* (EMA/CPMP/EWP/280/96 Rev1). Budući da se radi o formulaciji tableta s produljenim oslobađanjem koje se uzimaju uz hranu, a prezentirane su u tri jačine, sa svim jačinama lijeka (500 mg, 750 mg, 1000 mg) obavezno je provesti ispitivanje BE jedne doze uz hranu, a s najvećom jačinom još ispitivanje BE jedne doze natašte i ispitivanje BE u stanju dinamičke ravnoteže. Podnositelj zahtjeva proveo je sva potrebna ispitivanja s najvišom jačinom lijeka te ispitivanja jedne doze uz hranu sa dvije niže jačine. Dodatno, budući da se tableta jačine 500 mg oblikom razlikuje od tablete jačine 1000 mg te nije moguć *biowaiver*, provedeno je i ispitivanje BE jedne doze natašte s tabletom jačine 500 mg. Za preostala ispitivanja BE (u dinamičkoj ravnoteži sa 750 mg i 500 mg te jedne doze natašte sa 750 mg) zatraženo je izuzeće (*biowaiver*) temeljem dokaza da su u tu svrhu zadovoljeni svi propisani uvjeti.

U provedenim ispitivanjima bioekvivalencije lijek Belformin uspoređen je s referentnim lijekom *Glucophage SR prolonged release tablets*, nositelja odobrenja Merck Serono Ltd, UK, s tržišta Velike Britanije.

1. Studija RP.16.1668

Provedeno je otvoreno, randomizirano, križno (2 tretmana, 2 perioda, 2 sekvence) ispitivanje bioekvivalencije jednokratno primijenjenih tableta s produljenim oslobađanjem ispitivanog i

referentnog lijeka jačine 1000 mg natašte, u 40 odraslih ispitanika s periodom ispiranja od 8 dana.

Uzorci krvi ispitanika uzimani su u odgovarajućim vremenskim razmacima do 32 sata nakon uzimanja lijeka. U uzorcima plazme određivana je djelatna tvar metformin. Nije bilo devijacija od protokola koje su mogle utjecati na rezultate ispitivanja. Bioanalitička metoda odgovarajuće je validirana. Metode korištene za farmakokinetičke i statističke analize su odgovarajuće.

U sljedećoj tablici prikazani su farmakokinetički parametri (netransformirane vrijednosti, aritmetičke sredine $\pm$ SD, za $t_{\max}$ median i rapon), N=34:

Tretman	AUC _{0-t} [ng/ml/h]	AUC _{0-12h} [ng/ml/h]	AUC _{12-32h} [ng/ml/h]	AUC _{0-∞} [ng/ml/h]	C _{max} [ng/ml]	t _{max} [h]
Ispitivani lijek	10629.045 $\pm$ 3799.0543	7610.735 $\pm$ 2123.7251	3045.860 $\pm$ 2125.2936	10835.343 $\pm$ 3797.7203	1157.351 $\pm$ 340.3347	4.50 (2.50- 9.00)
Referentni lijek	10072.405 $\pm$ 3294.8165	7567.618 $\pm$ 1914.3029	2539.100 $\pm$ 1811.9814	10261.771 $\pm$ 3299.4537	1146.240 $\pm$ 288.9738	4.50 (3.50- 9.00)
*Omjer (90% CI)	104.07% (94.13- 115.05%)	99.48% (92.45- 107.05%)	119.62% (96.37- 148.49%)	104.26% (94.57- 114.94%)	99.67% (93.18- 106.60%)	
AUC _{0-t}	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi od doziranja do posljednje izmjerene koncentracije u vremenu t.					
AUC _{0-12h}	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi od doziranja do vremena t=12 h.					
AUC _{12-36h}	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi od vremena t=12 h do vremena t=36 h					
AUC _{0-∞}	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi ekstrapolirane u beskonačno vrijeme.					
C _{max}	Najveća koncentracija analita u plazmi.					
t _{max}	Vrijeme od doziranja do postizanja najveće koncentracije analita u plazmi.					

* ln-transformirane vrijednosti

U pogledu standardnih PK parametara C_{max}, AUC_{0-t} i AUC_{0-∞} bioekvivalencija je dokazana, međutim nije dokazana za parcijalni AUC_{12-32h} (90%CI izvan standardnog raspona prihvatljivosti od 80,00% – 125,00%).

Ekspozicija u intervalu doziranja (AUC_{0-t}) pokriva više od 90% ekspozicije ekstrapolirane u beskonačno (AUC_{0-∞}) za oba lijeka. Međutim, budući da bioekvivalencija nije dokazana za parcijalni AUC_{12-32h} koji definira krivulju dispozicije lijeka u periodu kada prevladava proces eliminacije, bilo je potrebno provesti i ispitivanje bioekvivalencije u stanju dinamičke ravnoteže, kako bi se sa sigurnošću uklonila sumnja u mogućnost nakupljanja metformina.

2. Studija RP.16.1669

Provedeno je otvoreno, randomizirano, križno (2 tretmana, 2 perioda, 2 sekvence) ispitivanje bioekvivalencije jednokratno primijenjenih tableta s produljenim oslobađanjem ispitivanog i referentnog lijeka jačine 1000 mg u uvjetima uz hranu, u 40 odraslih ispitanika s periodom ispiranja od 7 dana.

Uzorci krvi ispitanika uzimani su u odgovarajućim vremenskim razmacima do 32 sata nakon uzimanja lijeka. U uzorcima plazme određivana je djelatna tvar metformin. Nije bilo devijacija od protokola koje su mogle utjecati na rezultate ispitivanja. Bioanalitička metoda odgovarajuće je validirana. Metode korištene za farmakokinetičke i statističke analize su odgovarajuće.

U sljedećoj tablici prikazani su farmakokinetički parametri (netransformirane vrijednosti, aritmetičke sredine $\pm$ SD, za $t_{\max}$ median i rapon), N=36:

Tretman	AUC _{0-t} [ng/ml/h]	AUC _{0-12h} [ng/ml/h]	AUC _{12-32h} [ng/ml/h]	AUC _{0-∞} [ng/ml/h]	C _{max} [ng/ml]	t _{max} [h]
Ispitivani lijek	14547.579 $\pm$ 3051.9891	9926.247 $\pm$ 1899.1558	4632.650 $\pm$ 1857.9177	14758.845 $\pm$ 3101.4107	1365.479 $\pm$ 288.1072	5.50 (4.50-9.00)
Referentni lijek	15178.969 $\pm$ 3104.9883	10146.332 $\pm$ 1954.8271	5043.822 $\pm$ 1681.9849	15372.524 $\pm$ 3118.7906	1404.682 $\pm$ 313.9924	6.00 (4.00-10.00)
*Omjer (90% CI)	95.81% (92.14-99.64%)	97.78% (94.55-101.12%)	90.30% (82.07-99.35%)	95.95% (92.29-99.76%)	97.47% (93.29-101.84%)	
AUC _{0-t}	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi od doziranja do posljednje izmjerene koncentracije u vremenu t.					
AUC _{0-12h}	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi od doziranja do vremena t=12 h.					
AUC _{12-36h}	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi od vremena t=12 h do vremena t=36 h.					
AUC _{0-∞}	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi ekstrapolirane u beskonačno vrijeme.					
C _{max}	Najveća koncentracija analita u plazmi.					
t _{max}	Vrijeme od doziranja do postizanja najveće koncentracije analita u plazmi.					

* ln-transformirane vrijednosti

Bioekvivalencija je potvrđena za standardne PK parametare C_{max}, AUC_{0-t} i AUC_{0-∞} kao i za parcijalne AUC_{0-12h} i AUC_{12-32h} (90%CI unutar standardnog raspona prihvatljivosti od 80,00% – 125,00%).

Ekspozicija u intervalu doziranja (AUC_{0-t}) pokriva više od 90% ekspozicije ekstrapolirane u beskonačno (AUC_{0-∞}) za oba lijeka, odnosno ne očekuje se značajna bioakumulacija metformina.

3. Studija RP.16.1671

Provedeno je otvoreno, randomizirano, križno (2 tretmana, 2 perioda, 2 sekvence), potpuno replikativno ispitivanje bioekvivalencije tableta s produljenim oslobađanjem ispitivanog i

referentnog lijeka jačine 1000 mg u stanju dinamičke ravnoteže u uvjetima uz hranu, u 36 odraslih ispitanika s periodom ispiranja od 11 dana.

Uzorci krvi ispitanika uzimani su u odgovarajućim vremenskim razmacima do 5 dana tijekom kojih su ispitanici uzimali lijek. U uzorcima plazme određivana je djelatna tvar metformin. Nije bilo devijacija od protokola koje su mogle utjecati na rezultate ispitivanja. Bioanalitička metoda odgovarajuće je validirana. Metode korištene za farmakokinetičke i statističke analize su odgovarajuće.

U sljedećoj tablici prikazani su farmakokinetički parametri (netransformirane vrijednosti, aritmetičke sredine $\pm$ SD), N=68:

Tretman	AUC _{0-τ,ss} [ng/ml/h]	C _{max,ss} ng/ml	C _{τ,ss} ng/ml	t _{max,ss} [h]
Ispitivani lijek	13126.539 $\pm$ 4543.2474	1078.135 $\pm$ 257.4464	149.997 $\pm$ 103.4644	5.50 (3.00-12.00)
Referentni lijek	13694.712 $\pm$ 3860.2440	1115.890 $\pm$ 244.6506	158.569 $\pm$ 80.5124	6.00 (4.50-11.00)
*Omjer (90% CI)	94.64 (90.79 -98.65)	96.33 (93.65-99.08)	89.68 (82.23-97.80)	
AUC _{0-τ}	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi u doznom intervalu.			
C _{max,ss}	Vršna koncentracija analita u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže.			
C _{τ,ss}	Koncentracija analita u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže na kraju doznog intervala.			
t _{max,ss}	Vrijeme od doziranja do postizanja vršne koncentracije analita u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže.			

* ln-transformirane vrijednosti

Intra-individualna varijabilnost za parametre C_{max,ss} i C _{τ ,ss} bila je manja od 30% (8,75%, odnosno 27,55%) te nije proširen standardni raspon prihvatljivosti za 90%CI omjera tih parametara. Bioekvivalencija je potvrđena za standardne PK parametare AUC_{0- τ ,ss}, C _{τ ,ss}, i C_{max,ss} (90%CI unutar standardnog raspona prihvatljivosti od 80,00% – 125,00%).

4. Studija RP.16.1672

Provedeno je otvoreno, randomizirano, križno (2 tretmana, 2 perioda, 2 sekvence) ispitivanje bioekvivalencije jednokratno primijenjenih tableta s produljenim oslobađanjem ispitivanog i referentnog lijeka jačine 750 mg u uvjetima uz hranu, u 40 odraslih ispitanika s periodom ispiranja od 7 dana.

Uzorci krvi ispitanika uzimani su u odgovarajućim vremenskim razmacima do 32 sata nakon uzimanja lijeka. U uzorcima plazme određivana je djelatna tvar metformin. Nije bilo devijacija od protokola koje su mogle utjecati na rezultate ispitivanja. Bioanalitička metoda odgovarajuće je validirana. Metode korištene za farmakokinetičke i statističke analize su odgovarajuće.

U sljedećoj tablici prikazani su farmakokinetički parametri (netransformirane vrijednosti, aritmetičke sredine $\pm$ SD, za t_{max} median i rapon), N=36:

Tretman	AUC _{0-t} [ng/ml/h]	AUC _{0-∞} [ng/ml/h]	C _{max} [ng/ml]	t _{max} [h]
Ispitivani lijek	8456.773 ± 2392.7455	8632.323 ± 2387.1190	783.379 ± 190.3946	5.50 (4.50-9.50)
Referentni lijek	8774.663 ± 2459.0068	8956.049 ± 2439.0848	825.549 ± 206.9525	6.00 (3.00-9.50)
*Omjer (90% CI)	96.81 (90.76-103.25)	96.74 (90.87-102.98)	95.00 (90.53-99.69)	
AUC _{0-t}	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi od doziranja do posljednje izmjerene koncentracije u vremenu t.			
AUC _{0-∞}	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi ekstrapolirane u beskonačno vrijeme.			
C _{max}	Najveća koncentracija analita u plazmi.			
t _{max}	Vrijeme postizanja najveće koncentracije analita u plazmi.			

* ln-transformirane vrijednosti

Bioekvivalencija je potvrđena za primarne PK parametre C_{max}, AUC_{0-t} i AUC_{0-∞} (90%CI unutar standardnog raspona prihvatljivosti od 80,00% – 125,00%).

5. Studija RP.16.1673

Provedeno je otvoreno, randomizirano, križno (2 tretmana, 2 perioda, 2 sekvence) ispitivanje bioekvivalencije jednokratno primijenjenih tableta s produljenim oslobađanjem ispitivanog i referentnog lijeka jačine 500 mg u uvjetima uz hranu, u 40 odraslih ispitanika s periodom ispiranja od 7 dana.

Uzorci krvi ispitanika uzimani su u odgovarajućim vremenskim razmacima do 32 sata nakon uzimanja lijeka. U uzorcima plazme određivana je djelatna tvar metformin. Nije bilo devijacija protokola od koje su mogle utjecati na rezultate ispitivanja. Bioanalitička metoda odgovarajuće je validirana. Metode korištene za farmakokinetičke i statističke analize su odgovarajuće.

U sljedećoj tablici prikazani su farmakokinetički parametri (netransformirane vrijednosti, aritmetičke sredine ± SD, za t_{max} median i rapon), N=38:

Tretman	AUC _{0-t} [ng/ml/h]	AUC _{0-∞} [ng/ml/h]	C _{max} [ng/ml]	t _{max} [h]
Ispitivani lijek	7423.890 ± 1954.9466	7608.786 ± 1961.8573	751.235 ± 158.1966	5.50 (3.00-9.50)
Referentni lijek	7747.107 ± 1890.7272	7937.078 ± 1885.4290	770.191 ± 161.3663	6.00 (5.00-8.00)
*Omjer (90% CI)	95.09 (90.25-100.19)	95.13 (90.43-100.08)	96.85 (91.86-102.11)	

AUC_{0-t}	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi od doziranja do posljednje izmjerene koncentracije u vremenu t.
AUC_{0-∞}	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi ekstrapolirane u beskonačno vrijeme.
C_{max}	Najveća koncentracija analita u plazmi.
t_{max}	Vrijeme postizanja najveće koncentracije analita u plazmi.

* ln-transformirane vrijednosti

Bioekvivalencija je potvrđena za primarne PK parametare C_{max}, AUC_{0-t} i AUC_{0-∞} (90%CI unutar standardnog raspona prihvatljivosti od 80,00% – 125,00%).

6. Studija RP.17.1649

Provedeno je otvoreno, randomizirano, križno (2 tretmana, 2 perioda, 2 sekvence) ispitivanje bioekvivalencije jednokratno primijenjenih tableta s produljenim oslobađanjem ispitivanog i referentnog lijeka jačine 500 mg u uvjetima natašte, u 46 odraslih ispitanika s periodom ispiranja od 7 dana.

Uzorci krvi ispitanika uzimani su u odgovarajućim vremenskim razmacima do 32 sata nakon uzimanja lijeka. U uzorcima plazme određivana je djelatna tvar metformin. Nije bilo devijacija protokola koje bi mogle utjecati na rezultate ispitivanja. Bioanalitička metoda odgovarajuće je validirana. Metode korištene za farmakokinetičke i statističke analize su odgovarajuće.

U sljedećoj tablici prikazani su farmakokinetički parametri (netransformirane vrijednosti, aritmetičke sredine ± SD, za t_{max} median i rapon), N=45:

Tretman	AUC_{0-t} [ng/ml/h]	AUC_{0-∞} [ng/ml/h]	C_{max} [ng/ml]	t_{max} [h]
Ispitivani lijek	6780.350 ± 1865.6004	6956.043 ± 1860.6118	727.697 ± 157.6981	5.00 (3.00-8.50)
Referentni lijek	6694.247 ± 1739.8404	6872.103 ± 1750.3938	748.513 ± 178.3211	5.00 (3.00-9.00)
*Omjer (90% CI)	100.71 (95.56-106.13)	100.72 (95.67-106.04)	97.56 (92.72-102.66)	
AUC_{0-t}	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi od doziranja do posljednje izmjerene koncentracije u vremenu t.			
AUC_{0-∞}	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi ekstrapolirane u beskonačno vrijeme.			
C_{max}	Najveća koncentracija analita u plazmi.			
t_{max}	Vrijeme postizanja najveće koncentracije analita u plazmi.			

* ln-transformirane vrijednosti

Bioekvivalencija je potvrđena za primarne PK parametare C_{max}, AUC_{0-t} i AUC_{0-∞} (90%CI unutar standardnog raspona prihvatljivosti od 80,00% – 125,00%).

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Podnositelj zahtjeva zatražio je izuzeće od ispitivanja bioekvivalencije (*biowaiver*) za jačine lijeka od 500 mg i 750 mg, temeljem dostavljenih podataka kako su zadovoljeni svi uvjeti za *biowaiver*, propisani smjernicom za ispitivanje bioekvivalencije (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 01/Corr)

- sve tri jačine lijeka proizvedene su istim proizvodnim procesom
- kvalitativni sastav svih jačina lijeka je jednak
- sastav sve tri jačine lijeka je kvantitativno proporcionalan

Provedeni su komparativni disolucijski testovi između komercijalnih serija ispitivanog lijeka (jačina 1000 mg, 750 mg i 500 mg), korištenjem metode koja je u skladu s preporukom smjernice za ispitivanje bioekvivalencije. Također su dostavljeni i odgovarajući usporedni podaci između validacijskih bio-serija i komercijalnih serija s kojima su provedeni disolucijski testovi koji potvrđuju mogućnost *biowaivera*.

Sukladno Smjernici za ispitivanje bioekvivalencije (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1/Corr**) i Smjernici za farmakokinetičku i kliničku ocjenu farmaceutskih oblika s prilagođenim oslobađanjem (EMA/CHMP/EWP/280/96 Rev1), dostavljeni su odgovarajući podaci koji potvrđuju mogućnost izostavljanja ispitivanja bioekvivalencije (*biowaiver*) s jačinama predmetnog lijeka od 500 mg i 750 mg u stanju dinamičke ravnoteže, te ispitivanja bioekvivalencije jednom dozom natašte s jačinom od 750 mg. Rezultati dobiveni u ispitivanjima bioekvivalencije s jačinom lijeka od 1000 mg mogu se ekstrapolirati na jačine od 750 mg i 500 mg.

Temeljem rezultata ispitivanja bioekvivalencije sve tri jačine ispitivanog lijeka smatraju se bioekvivalentnima odgovarajućim jačinama referentnog lijeka:

- bioekvivalencija jačine od 1000 mg dokazana je kroz 3 *in vivo* ispitivanja: jedne doze natašte, jedne doze uz hranu i nakon višekratnog doziranja u stanju dinamičke ravnoteže;
- bioekvivalencija jačine od 750 mg dokazana je kroz *in vivo* ispitivanje jedne doze uz hranu, dok je za ispitivanje jedne doze natašte i ispitivanje u stanju dinamičke ravnoteže prihvatljiv *biowaiver* temeljem odgovarajuće provedenih *in vitro* disolucijskih testova;
- bioekvivalencija jačine od 500 mg dokazana je kroz 2 *in vivo* ispitivanja: jedne doze natašte i jedne doze uz hranu, dok je za ispitivanje u stanju dinamičke ravnoteže prihvatljiv *biowaiver* temeljem odgovarajuće provedenih *in vitro* disolucijskih testova.

Farmakovigilancijski sustav

Podnositelj zahtjeva je dostavio dokaz da raspolaže lokalnom odgovornom osobom za farmakovigilanciju i Sažetak opisa farmakovigilancijskog sustava (PSMF).

Dostavljeni Sažetak opisa farmakovigilancijskog sustava zadovoljava formu propisanu smjernicom *Guideline on good pharmacovigilance practices* (GVP) Modul I.

Plan upravljanja rizikom (*Risk Management Plan, RMP*)

Podnositelj zahtjeva dostavio je Plan upravljanja rizikom u skladu s važećom verzijom smjernice *Guideline on good pharmacovigilance practices* (GVP) Modul V, opisujući

farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije kojima će identificirati, karakterizirati, spriječiti ili minimalizirati rizike vezane uz lijek Belformin.

V. ISPITIVANJE RAZUMLJIVOSTI UPUTE O LIJEKU

Razumljivost upute o lijeku prihvaćena je na temelju ocjene veznog izvješća koje je izrađeno povezivanjem na rezultate dvaju ispitivanja razumljivosti upute o lijeku koji su prethodno prihvaćeni.

VI. UKUPAN ZAKLJUČAK, OMJER KORISTI I RIZIKA I PREPORUKE

Lijek Belformin odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i generički je lijek referentnog lijeka Glucophage XR 500 mg; 750 mg; 1000 mg tablete s produljenim oslobađanjem čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana.

Obzirom da se radi o farmaceutskom obliku tablete s produljenim oslobađanjem, provedeno je ukupno šest bioekvivalencijskih ispitivanja (na jačinama lijeka od 1000 mg, 750 mg i 500 mg) kojima je potvrđena bioekvivalentnost lijeka Belformin s referentnim lijekom Glucophage XR. Za izuzeće od pojedinih ispitivanja bioekvivalencije za jačine lijeka od 500 mg i 750 mg dostavljeni su odgovarajući usporedni profili oslobađanja djelatne tvari iz lijeka.

Sažetak opisa svojstava lijeka, uputa o lijeku i označivanje lijeka napisani su u skladu s važećom Uputom o sadržaju i načinu prilaganja informacija o lijeku u nacionalnom postupku.

Na temelju dostavljene dokumentacije HALMED je izdao odobrenje za stavljanje u promet lijekova Belformin 500 mg tablete s produljenim oslobađanjem, Belformin 750 mg tablete s produljenim oslobađanjem i Belformin 1000 mg tablete s produljenim oslobađanjem u promet dana 13. prosinca 2024. godine.