

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 cjeloviti 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 ≥ 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 dnevno 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 je 4 tablete dnevno.
- Povećanje doze potrebno je provoditi postepeno, s dozama od 500 mg svakih 10-15 dana, do najviše 2000 mg jednom dnevno, uz večernji obrok. Ako nije postignuta zadovoljavajuća kontrola glikemije uz primjenu doze od 2000 mg metforminklorida u obliku tableta s produljenim oslobađanjem jednom dnevno, treba razmotriti primjenu doze od 1000 mg metformina dva puta dnevno, uz obrok. Ako se ni tada ne postigne zadovoljavajuća kontrola glikemije, bolesnik može prijeći na standardne tablete metformina s trenutnim oslobađanjem, do maksimalne doze od 3000 mg dnevno.
- Kod 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 antidiijabetika, treba prekinuti davanje tog antidijabetika i uvoditi Gluformin ER kako je iznad navedeno.

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. Potrebna je redovita procjena 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.

Način primjene

Za primjenu kroz usta, uz obrok. Tablete se ne smiju drobiti niti žvakati.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar 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 promijeniti bubrežnu funkciju poput:
 - dehidracije,
 - teške infekcije,
 - šoka.
- Bolest koja može izazvati tkivnu hipoksiju (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 trebaju nastaviti dijetu s pravilno raspoređenim unosom ugljikohidrata tijekom dana. Pretili bolesnici trebaju nastaviti s redukcijskom dijetom.

Redovito treba obavljati uobičajene laboratorijske pretrage za praćenje šećerne bolesti.

Metformin može smanjiti razine vitamina B12 u serumu. Rizik od nastanka niskih razina vitamina B12 povećava se s povećanjem doze metformina, trajanjem liječenja i/ili u bolesnika s čimbenicima 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 razine vitamina B12 u serumu. U bolesnika s čimbenicima rizika za nedostatak vitamina B12 moglo bi biti potrebno periodičko praćenje vitamina B12. Terapija metforminom treba se nastaviti sve dok se podnosi i nije kontraindicirana te dok je odgovarajuća korektivna terapija za nedostatak vitamina B12 predviđena u skladu s trenutnim kliničkim smjernicama.

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. NSAIL-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 (sistemi ili lokalni) i simpatomimetici)

Može biti potrebno provoditi češću kontrolu glikemije, osobito na početku liječenja. Ako je potrebno, prilagoditi 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 hiperglikemija u perikonceptijskoj fazi i tijekom trudnoće povezana je s povišenim rizikom od kongenitalnih anomalija, gubitka trudnoće, trudnoćom inducirane hipertenzije, preeklampsije i perinatalnog mortaliteta. Tijekom trudnoće važno je održavati razine glukoze u krvi što je moguće bliže normalnim vrijednostima, kako bi se smanjio rizik pojave štetnih ishoda povezanih s hiperglikemijom u majke i njenog djeteta.

Metformin prolazi kroz placentu s 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 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 tijekom 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 zabilježene nuspojave 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 koristi dojenja i mogući rizik od nuspojava za dijete.

Plodnost

Primjena visokih doza od 600 mg/kg/dan, što otprilike odgovara tri puta većoj maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude, temeljeno na usporedbama površine tijela, nije imala učinak na plodnost ženki i mužjaka štakora.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Metformin kao monoterapija ne uzrokuje hipoglikemiju te stoga nema utjecaj 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 ili 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 prirodi i težini slične onima opisanim kod bolesnika liječenih metforminom s trenutnim oslobađanjem.

Pri započinjanju liječenja najčešće nuspojave su mučnina, povraćanje, proljev, abdominalna bol i gubitak apetita, koje spontano prolaze u najvećem broju 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 prema učestalosti nuspojave su poredane od težih prema blažima.

Poremećaji metabolizma i prehrane

Često: smanjenje/nedostatak vitamina B12 (vidjeti dio 4.4.).

Vrlo rijetko: laktacidoza (vidjeti dio 4.4.)

Poremećaji živčanog sustava

Često: poremećaji okusa.

Poremećaji probavnog sustava

Vrlo često: poremećaji probavnog sustava poput mučnine, povraćanja, proljeva, boli u abdomenu i gubitka apetita. Te su nuspojave najčešće na početku liječenja i u najvećem broju slučajeva spontano prolaze. Postupnim povećavanjem doze može se povećati gastrointestinalna podnošljivost.

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 laktacidoza. Jako predoziranje ili dodatni rizici od uzimanja metformina mogu dovesti do laktacidoze. Laktacidoza je hitno medicinsko stanje i mora se liječiti hospitalno. Najučinkovitija metoda uklanjanja laktata i metformina je hemodijaliza.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

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

Metformin je bigvanid s antihiperglikemijskim učinkom i na bazalnu i na postprandijalnu hiperglikemiju. Ne potiče sekreciju inzulina i stoga ne uzrokuje hipoglikemiju.

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

Mehanizam djelovanja

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 u osoba s hiperlipidemijom.

Uporaba 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 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 placebo. 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

Prospektivnom, randomiziranom studijom (UKPDS) uspostavljena je dugoročna korist stroge kontrole glukoze u krvi bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 koji su uzimali metformin s trenutnim oslobađanjem kao lijek prvog izbora, nakon što dijeta nije dala zadovoljavajuće rezultate. Analiza rezultata kod pretilih bolesnika koji su, nakon što se dijeta pokazala nedostatnom, liječeni metforminom pokazala je:

- značajno smanjenje apsolutnog rizika od bilo koje komplikacije povezane sa šećernom bolesti u skupini liječenoj metforminom (29,8 događaja/1000 bolesnik-godina) u odnosu na skupinu liječenu samo dijetom (43,3 događaja/1000 bolesnik-godina), p=0,0023 i u odnosu na skupine liječene preparatima sulfonilureje ili inzulinom kao monoterapijom (40,1 događaj/1000 bolesnik-godina), p=0,0034,
- značajno smanjenje apsolutnog rizika od smrtnosti povezane sa šećernom bolesti: metformin 7,5 događaja/1000 bolesnik-godina, samo dijeta 12,7 događaja/1000 bolesnik-godina, p=0,017,
- značajno smanjenje apsolutnog rizika od opće smrtnosti: metformin 13,5 događaja/1000 bolesnik-godina u odnosu na skupinu liječenu samo dijetom 20,6 događaja/1000 bolesnik-godina (p=0,011) i u odnosu na skupine liječene preparatima sulfonilureje ili inzulinom kao monoterapijom 18,9 događaja/1000 bolesnik-godina (p=0,021),
- značajno smanjenje apsolutnog rizika od infarkta miokarda: metformin 11 događaja/1000 bolesnik-godina, samo dijeta 18 događaja/1000 bolesnik-godina (p=0,01).

Klinička korist, kada se metformin koristio kao drugi lijek u kombinaciji sa sulfonilurejom, nije pokazana.

Kod nekih je bolesnika sa šećernom bolesti tipa 1 korištena kombinacija metformina i inzulina, ali klinička korist ove kombinacije nije formalno dokazana.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon peroralne doze tablete s produljenim oslobađanjem, apsorpcija metformina je značajno odgođena 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 proporcionalno primijenjenoj dozi. Nakon pojedinačne oralne primjene 2000 mg metformina u obliku tablete s produljenim oslobađanjem, AUC je sličan onom nakon primjene dvije tablete metformina s trenutnim oslobađanjem, dva puta dnevno (bid).

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 u stanju gladovanja, AUC se smanjuje za 30 % (nema utjecaja na C_{max} ni T_{max}).

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

Distribucija

Vežanje na proteine plazme je zanemarivo. Metformin ulazi u eritrocite. Vršna vrijednost u krvi manja je od one u plazmi, a dostiže se gotovo istodobno. Eritrociti vjerojatno predstavljaju sekundarni odjeljak za raspodjelu metformina. Srednji volumen distribucije (V_d) kreće se u rasponu od 63 do 276 l.

Biotransformacija

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

Eliminacija

Bubrežni klirens metformina iznosi > 400 ml/min, što pokazuje da se metformin uklanja glomerularnom filtracijom i tubularnom sekrecijom. Nakon oralne primjene, vrijeme poluživota je oko 6,5 sati.

Kada je bubrežna funkcija oštećena, bubrežni se klirens smanjuje razmjerno bubrežnom klirensu kreatinina te se vrijeme poluživota produljuje što dovodi do povišene koncentracije metformina u plazmi.

Karakteristike u posebnim skupinama bolesnika

Oštećenje bubrežne funkcije

Dostupni podaci u osoba s umjerenim bubrežnim zatajenjem su oskudni 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

29. studenoga 2024.