

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Metformin Alkaloid 500 mg filmom obložene tablete
Metformin Alkaloid 850 mg filmom obložene tablete
Metformin Alkaloid 1000 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 500 mg, 850 mg ili 1000 mg metforminklorida.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: laktoza hidrat.

Jedna filmom obložena tableta od 500 mg sadrži 2,0 mg laktoze hidrata.
Jedna filmom obložena tableta od 850 mg sadrži 3,4 mg laktoze hidrata.
Jedna filmom obložena tableta od 1000 mg sadrži 4,0 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Metformin Alkaloid 500 mg filmom obložene tablete
Bijele do gotovo bijele, okrugle, bikonveksne, filmom obložene tablete s urezom s jedne strane i promjera $12,00 \pm 0,30$ mm.

Metformin Alkaloid 850 mg filmom obložene tablete
Bijele do gotovo bijele, duguljaste, bikonveksne, filmom obložene tablete s urezom s jedne strane i dimenzija $(20,00 \times 8,00) \pm 0,30$ mm.

Metformin Alkaloid 1000 mg filmom obložene tablete
Bijele do gotovo bijele, duguljaste, bikonveksne, filmom obložene tablete s urezom s obje strane i dimenzija $(21,00 \times 10,50) \pm 0,30$ mm.

Urez služi samo kako bi se olakšalo lomljenje tablete radi lakšeg gutanja, a ne da bi se podijelila na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje šećerne bolesti tipa 2, posebice u bolesnika s prekomjernom tjelesnom težinom, kada dijeta i tjelovježba ne dovode do odgovarajuće kontrole glikemije.

- U odraslih, lijek Metformin Alkaloid se primjenjuje kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim oralnim antidijabetičkim lijekovima ili s inzulinom.
- U djece od 10 godina starosti i adolescenata, lijek Metformin Alkaloid se primjenjuje kao monoterapija ili u kombinaciji s inzulinom.

Kod odraslih bolesnika prekomjerne tjelesne težine sa šećernom bolešću tipa 2 koji su nakon neuspjeha dijete liječeni metforminom kao lijekom prvog izbora, opisano je smanjenje dijabetičkih komplikacija (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

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

Monoterapija i kombinacija s drugim oralnim antidijabeticima

Uobičajena početna doza je 500 mg ili 850 mg metforminklorida, 2 ili 3 puta dnevno za vrijeme ili nakon obroka.

Nakon 10 do 15 dana, dozu treba prilagoditi na temelju izmjerene vrijednosti glukoze u krvi. Postupno povećavanje doze može poboljšati gastrointestinalnu podnošljivost.

U bolesnika koji primaju visoke doze metforminklorida (2 do 3 grama na dan) moguće je zamijeniti dvije Metformin Alkaloid 500 mg filmom obložene tablete jednom Metformin Alkaloid 1000 mg filmom obloženom tabletom.

Maksimalna preporučena dnevna doza metforminklorida jest 3 g, uzetih u 3 podijeljene doze.

Ako se namjerava prijeći s nekog drugog oralnog antidijabetičkog lijeka, drugi lijek se mora prekinuti te započeti uzimanje metformina u gore navedenim dozama.

Kombinacija s inzulinom

Metformin i inzulin mogu se koristiti u kombiniranom liječenju da bi se postigla bolja kontrola glukoze u krvi. Metforminklorid se primjenjuje u uobičajenoj početnoj dozi od 500 mg ili 850 mg 2 ili 3 puta na dan, dok se doziranje inzulina prilagođava na temelju izmjerene vrijednosti glukoze u krvi.

Starije osobe

Zbog moguće smanjene bubrežne funkcije u starijih osoba, doza metformina mora se prilagoditi prema bubrežnoj funkciji. Potrebno je redovita procjena bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega

Prije započinjanja liječenja lijekovima koji sadrže metformin potrebno je procijeniti brzinu glomerularne filtracije (engl. *glomerular filtration rate*, GFR) te potom najmanje jednom godišnje. U bolesnika s povećanim rizikom od daljnjeg napredovanja oštećenja bubrega i u starijih, funkcija bubrega mora se češće procjenjivati, npr. svakih 3 – 6 mjeseci.

GFR (ml/min)	Maksimalna ukupna dnevna doza (mora se podijeliti u 2 – 3 doze dnevno)	Dodatna razmatranja
60 – 89	3000 mg	Smanjenje doze može se razmotriti u odnosu na smanjenje funkcije bubrega.
45 – 59	2000 mg	Prije nego što se počne razmatrati uvođenje metformina, potrebno je provjeriti čimbenike koji mogu povećati rizik od laktacidoze

30 – 44	1000 mg	(vidjeti dio 4.4.) Početna doza iznosi najviše polovicu maksimalne doze.
< 30	-	Metformin je kontraindiciran.

Pedijatrijska populacija

Monoterapija i kombinacija s inzulinom

- Metformin Alkaloid može se primjenjivati u djece od navršene 10. godine starosti i adolescenata.
- Uobičajena početna doza iznosi 500 mg ili 850 mg metforminklorida jednom dnevno uzeto tijekom ili nakon obroka.

Nakon 10 do 15 dana dozu treba prilagoditi na temelju rezultata mjerenja glukoze u krvi. Polagano povećavanje doze može poboljšati gastrointestinalnu podnošljivost. Maksimalna preporučena dnevna doza metforminklorida jest 2 g, a uzima se u 2 ili 3 raspodijeljene doze.

Način primjene

Kroz usta.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na metformin ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Bilo koja vrsta akutne metaboličke acidoze (poput laktacidoze, dijabetičke ketoacidoze).
- Dijabetička pretkoma.
- Teško zatajenje bubrega (GFR < 30 ml/min).
- Akutna stanja koja mogu promijeniti bubrežnu funkciju poput: dehidracije, teške infekcije, šoka.
- Bolest koja može izazvati tkivnu hipoksiju (osobito akutne bolesti ili pogoršanje kronične bolesti) poput: dekompenziranog srčanog zatajenja, respiratornog zatajenja, nedavno preboljenog infarkta miokarda, šoka.
- Jetrena insuficijencija, akutna alkoholna intoksikacija, 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 sva stanja povezana 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.

Bolesnici s potvrđenom ili suspektnom mitohondrijskom bolešću:

U bolesnika 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.

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 njegova se primjena mora 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 bubrežne insuficijencije. U bolesnika sa stabilnim kroničnim srčanim zatajenjem, moguća je primjena metformina uz redovitu kontrolu funkcije srca i bubrega.

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

Primjena jodiranih kontrastnih sredstava

Intravaskularna primjena jodiranih kontrastnih sredstava može dovesti do nefropatije izazvane kontrastom, što dovodi do nakupljanja metformina i povećanog rizika od laktacidoze. Primjena metformina mora se prekinuti prije ili u trenutku pretrage metodom oslikavanja i s njegovom primjenom smije se ponovno započeti tek nakon 48 sati, pod uvjetom da je funkcija bubrega bila ponovno procijenjena te da je utvrđeno 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 utvrđeno da je stabilna.

Pedijatrijska populacija

Prije započinjanja liječenja metforminom mora se potvrditi dijagnoza šećerne bolesti tipa 2.

Nije utvrđen nikakav utjecaj metformina na rast i pubertet u kontroliranim kliničkim ispitivanjima u trajanju od godine dana, no nisu dostupni podaci o dugotrajnom liječenju prema tim specifičnim točkama. Stoga se preporučuje pažljivo praćenje učinka metformina na te parametre u djece koja se liječe metforminom, osobito u prepubertetske djece.

Djeca dobi od 10 do 12 godina

U kontrolirana klinička ispitivanja u djece i adolescenata bilo je uključeno svega 15 ispitanika u dobi između 10 i 12 godina. Iako se djelotvornost i sigurnost metformina u ove djece nisu razlikovale od djelotvornosti i sigurnosti u starije djece i adolescenata, pri propisivanju lijeka djeci u dobi između 10 i 12 godina preporučuje se poseban oprez.

Druge mjere opreza

Svi bolesnici moraju nastaviti svoju dijetu s ravnomjernom raspodjelom unosa ugljikohidrata tijekom dana. Pretili bolesnici moraju nastaviti svoju energetski restriktivnu dijetu.

Redovito se moraju provoditi uobičajeni laboratorijski testovi za praćenje dijabetesa.

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 u samostalnoj primjeni ne uzrokuje hipoglikemiju, ali se savjetuje oprez kada se koristi u kombinaciji s inzulinom ili drugim oralnim antidijabeticima (npr. preparatima sulfonilureje ili meglitinidima).

Intolerancija na laktozu

Metformin Alkaloid sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Metformin Alkaloid sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

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 mora se prekinuti prije ili u trenutku 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 utvrđeno da je stabilna, vidjeti dijelove 4.2 i 4.4.

Kombinacije čija primjena zahtijeva 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 i lokalni) i simpatomimetici]

Može biti potrebno češće provoditi kontrole glikemije, osobito na početku terapije. Ako je potrebno, prilagodite dozu metformina tijekom i nakon prekida liječenja navedenim lijekom.

Organski kationski prijenosnici (engl. organic cation transporters, OCT)

Metformin je supstrat obaju 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.

Stoga se savjetuje oprez tijekom istodobne primjene metformina s ovim lijekovima, osobito u bolesnika s oštećenjem bubrega, jer se koncentracija metformina u plazmi može povećati. Ako 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 perikoncepcijskoj fazi i tijekom trudnoće povezana je s povećanim rizikom od kongenitalnih anomalija, gubitka trudnoće, trudnoćom inducirane hipertenzije, preeklampsije i perinatalne smrtnosti. 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 perikoncepcijskoj 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 perikoncepcijskoj fazi kao dodatak ili alternativa inzulinu.

Dojenje

Metformin se izlučuje u majčino mlijeko. U dojene novorođenčadi/dojenčadi nisu zabilježene nuspojave. Međutim, budući da su podaci ograničeni, liječenje metforminom se ne preporučuje tijekom dojenja. Odluku o prekidu dojenja treba donijeti uzimajući u obzir koristi dojenja i mogući rizik od nuspojava za dijete.

Plodnost

Primjena visokih doza od 600 mg/kg/dan, što je otprilike tri puta više od maksimalne preporučene doze 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 i stoga nema utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

Međutim, bolesnike treba upozoriti na rizik od hipoglikemije kada se metformin koristi u kombinaciji s drugim antidijabetičkim lijekovima (npr. preparatima sulfonilureje, inzulinom ili meglitinidima).

4.8 Nuspojave

Pri započinjanju liječenja najčešće nuspojave su mučnina, povraćanje, proljev, bol u abdomenu i gubitak apetita, a koje spontano nestaju u većini slučajeva. Za sprječavanje ovih simptoma, preporučuje se uzimati metformin u 2 ili 3 doze dnevno te polagano povećavati doze.

Uz liječenje metforminom mogu se javiti sljedeće nuspojave. Učestalosti su definirane kako slijedi: 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: $< 1/10\ 000$.

U svakoj skupini učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

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 kao što su mučnina, povraćanje, proljev, bol u abdomenu i gubitak apetita. Ove nuspojave pojavljuju se najčešće prilikom započinjanja liječenja i u najvećem broju slučajeva spontano nestaju. Za sprječavanje ovih simptoma preporučuje se uzimati metformin u 2 do 3 doze dnevno, za vrijeme ili nakon obroka. Postupno povećavanje doze također može povećati gastrointestinalnu podnošljivost.

Poremećaji jetre i žuči

Vrlo rijetko: Izolirani izvještaji o poremećenim vrijednostima testova jetrene funkcije ili o hepatitisu nakon prekida liječenja metforminom.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Vrlo rijetko: Kožne reakcije kao što su eritem, pruritus, urtikarija.

Pedijatrijska populacija

U objavljenim podacima, podacima iz ispitivanja nakon stavljanja lijeka u promet, te u kontroliranim kliničkim ispitivanjima na ograničenoj pedijatrijskoj populaciji u dobi od 10 do 16 godina liječenih tijekom 1 godine, izvještaji o nuspojavama bili su po prirodi i težini slični onima prijavljenim u odraslih.

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 se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Hipoglikemija nije zamijećena niti uz doze metforminklorida do 85 g, iako se u takvim okolnostima pojavila laktacidoza. Jako predoziranje ili dodatni rizici od metformina mogu dovesti do laktacidoze. Laktacidoza je hitno medicinsko stanje i mora se liječiti u bolnici. Najučinkovitija metoda uklanjanja laktata i metformina je hemodijaliza.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za snižavanje razine glukoze u krvi. Bigvanidi;
ATK oznaka: A10BA02

Mehanizam djelovanja

Metformin je bigvanid s antihiperglikemijskim učincima koji snižava i bazalnu i postprandijalnu razinu glukoze. Ne potiče izlučivanje inzulina i stoga ne uzrokuje hipoglikemiju.

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

Metformin ispoljava svoj antihiperglikemijski učinak putem višestrukih mehanizma:

- 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

Prospektivno, randomizirano ispitivanje (UKPDS) utvrdilo je u dugoročnu korist intenzivne kontrole glukoze u krvi u odraslih bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2.

Analiza rezultata za bolesnike s prekomjernom tjelesnom težinom koji su liječeni metforminom nakon neuspjeha liječenja isključivo dijetom pokazala je:

- značajno smanjenje apsolutnog rizika od svake 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: skupine liječene metforminom 13,5 događaja/1000 bolesnik-godina u odnosu na liječenje samo dijetom 20,6 događaja/1000 bolesnik-godina, ($p = 0,011$) te 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 ($p = 0,01$).

Kada se metformin koristio kao druga linija liječenja u kombinaciji sa sulfonilurejom nije pokazana klinička korist.

Kod nekih je bolesnika sa šećernom bolesti tipa 1 korištena kombinacija metformina i inzulina, ali

klinička korist ove kombinacije nije službeno ustanovljena.

Pedijatrijska populacija

Kontrolirana klinička ispitivanja na ograničenoj pedijatrijskoj populaciji u dobi od 10 – 16 godina koja je liječena 1 godinu pokazala su sličan odgovor u kontroli razine glukoze u krvi kakav je zabilježen u odraslih.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon oralne primjene tablete metforminklorida, maksimalna koncentracija u plazmi (C_{max}) postiže se za otprilike 2,5 sati (t_{max}). Apsolutna bioraspoloživost tablete metforminklorida od 500 mg ili 850 mg iznosi približno 50 – 60 % u zdravih ispitanika. Nakon oralne primjene, neapsorbirana frakcija prikupljena u fecesu iznosila je 20 – 30 %.

Apsorpcija metformina nakon oralne primjene podliježe zasićenju i nije potpuna. Pretpostavlja se da farmakokinetika apsorpcije metformina nije linearna.

Kod preporučenih doza i rasporedima uzimanja metformina, koncentracije u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže postižu se unutar 24 do 48 sati i obično iznose manje od 1 mikrograma/ml. U kontroliranim kliničkim ispitivanjima maksimalne razine metformina u plazmi (C_{max}) nisu bile veće od 5 mikrograma/ml, čak i pri maksimalnim dozama.

Hrana smanjuje i lagano odgađa apsorpciju metformina. Nakon oralne primjene tablete od 850 mg uočena je vršna koncentracija u plazmi niža za 40 %, smanjenje AUC-a (engl. *area under the curve*, površine ispod krivulje) od 25 % i produljenje vremena do postizanja vršne koncentracije od 35 minuta. Klinički značaj tih nalaza nije poznat.

Distribucija

Vežanje na proteine plazme je zanemarivo. Metformin se raspodjeljuje u eritrocitima. Vršna vrijednost u krvi manja je od one u plazmi, a dostiže se gotovo istodobno. Crvena krvne stanice najvjerojatnije predstavljaju sekundarni odjeljak distribucije. Srednji volumen raspodjele (V_d) je u rasponu 63 – 276 l.

Metabolizam

Metformin se izlučuje urinom u nepromijenjenom obliku. U ljudi nisu nađeni metaboliti.

Eliminacija

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

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

Obilježja u posebnim skupinama bolesnika

Oštećenje bubrega

Dostupni podaci u osoba s umjerenom bubrežnom insuficijencijom su rijetki i nije moguće napraviti pouzdanu procjenu sistemske izloženosti metforminu u ovoj skupini u odnosu na osobe s normalnom funkcijom bubrega. Stoga se doza mora prilagoditi na temelju uzimanja u obzir omjera kliničke djelotvornosti i podnošljivosti (vidjeti dio 4.2).

Pedijatrijska populacija

Ispitivanje jedne doze: Nakon jedne doze metforminklorida od 500 mg pedijatrijski su bolesnici pokazali farmakokinetički profil sličan onome uočenom u zdravih odraslih osoba.

Ispitivanje višestrukih doza: Podaci su ograničeni na jedno ispitivanje. Nakon ponovljene doze od 500 mg dva puta dnevno tijekom 7 dana u pedijatrijskih pacijenata vršna koncentracija u plazmi (C_{max}) i sistemska izloženost (AUC_{0-t}) bile su smanjenje za približno 33 % i 40 % navedenim redom u usporedbi s odraslima sa šećernom bolešću koji su primali ponovljene doze od 500 mg dva puta dnevno tijekom 14 dana. Budući da je doza individualno titrirana na temelju kontrole razine glukoze u krvi, ovi rezultati imaju ograničenu kliničku važnost.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na posebnu opasnost za ljude na temelju uobičajenih ispitivanja opće farmakologije, toksičnosti nakon ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala i reproduktivne toksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

povidon K30
natrijev škroboglikolat
magnezijev stearat

Filmska ovojnica:

Opadry II bijela
titanijski dioksid (E171)
laktoza hidrat
hipromeloza (E464)
makrogol (E1521)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Filmom obložene tablete pakirane su u PVC/Al blistere koji sadrže 10 tableta.
Kartonska kutija s 3 blistera (30 filmom obloženih tableta) i uputom o lijeku.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Alkaloid-INT d.o.o.
Šlandrova ulica 4
1231 Ljubljana-Črnuče, Slovenija
Tel.: + 386 1 300 42 90
Fax: + 386 1 300 42 91
email: info@alkaloid.si

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Metformin Alkaloid 500 mg filmom obložene tablete: HR-H-416921279
Metformin Alkaloid 850 mg filmom obložene tablete: HR-H-137406160
Metformin Alkaloid 1000 mg filmom obložene tablete: HR-H-439260352

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 05.03.2021.
Datum posljednje obnove: /-

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

26. ožujka 2025.