

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Zexitor 500 mg tablete s produljenim oslobađanjem
Zexitor 750 mg tablete s produljenim oslobađanjem
Zexitor 1000 mg tablete s produljenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 500 mg metforminklorida, što odgovara 390 mg metformina.

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 750 mg metforminklorida, što odgovara 585 mg metformina.

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 1000 mg metforminklorida, što odgovara 780 mg metformina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta s produljenim oslobađanjem.

Zexitor 500 mg tablete s produljenim oslobađanjem su bijele do gotovo bijele neobložene tablete oblika kapsule, duljine 16,50 mm, širine 8,20 mm, s utisnutom oznakom „XR 500“ na jednoj strani i bez oznaka na drugoj strani.

Zexitor 750 mg tablete s produljenim oslobađanjem su bijele do gotovo bijele neobložene tablete oblika kapsule, duljine 19,60 mm, širine 9,30 mm, s utisnutom oznakom „XR 750“ na jednoj strani i bez oznaka na drugoj strani.

Zexitor 1000 mg tablete s produljenim oslobađanjem su bijele do gotovo bijele neobložene tablete oblika kapsule, duljine 21,10 mm, širine 10,10 mm, s utisnutom oznakom „XR 1000“ na jednoj strani i bez oznaka na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Liječenje šećerne bolesti tipa 2 u odraslih, posebice u bolesnika s prekomjernom tjelesnom težinom, kada liječenje samo pravilnom prehranom i tjelovježbom ne dovodi do zadovoljavajuće kontrole glikemije. Tablete metformina s produljenim oslobađanjem mogu se primjenjivati kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim oralnim antidijabeticima ili inzulinom.

Za rezultate ispitivanja u pogledu učinaka na kontrolu glikemije i dijabetičke komplikacije 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 jedna Zexitor 500 mg tableta s produljenim oslobađanjem jedanput dnevno, uzeta uz večernji obrok.

Nakon 10 do 15 dana dozu treba prilagoditi na temelju izmjerene vrijednosti glukoze u krvi. Postupno povećanje doze može poboljšati gastrointestinalnu podnošljivost. Najviša preporučena doza je 4 Zexitor 500 mg tablete dnevno uz večernji obrok.

Dozu je potrebno povećavati za 500 mg svakih 10 do 15 dana, do maksimalno 2000 mg jednom dnevno uz večernji obrok. Ako se kontrola glikemije ne postigne dozom od 2000 mg jednom dnevno, potrebno je razmotriti dozu od 1000 mg dva puta dnevno, pri čemu se obje doze daju s hranom, za vrijeme jutarnjeg i večernjeg obroka. Ako se još uvijek ne postigne kontrola glikemije, bolesnici mogu prijeći na standardne tablete metformina do maksimalne doze od 3000 mg dnevno.

Kod bolesnika koji se već liječe metforminom početna doza Zexitor tableta s produljenim oslobađanjem treba biti ekvivalentna dnevnoj dozi tableta metformina s trenutnim oslobađanjem. Kod bolesnika koji se liječe metforminom u dozi višoj od 2000 mg dnevno, ne preporučuje se prijelaz na Zexitor tablete s produljenim oslobađanjem.

Zexitor 750 mg i 1000 mg tablete s produljenim oslobađanjem namijenjene su kao terapija održavanja za bolesnike koji se trenutno liječe tabletama metformina (produljeno ili trenutno oslobađanje).

Doza Zexitor 750 mg ili 1000 mg tableta s produljenim oslobađanjem treba biti ekvivalentna dnevnoj dozi tableta metformina (produljeno ili trenutno oslobađanje) do maksimalne doze od 1500 mg odnosno 2000 mg, koja se daje uz večernji obrok. Nakon 10 do 15 dana preporučuje se provjeriti je li doza lijeka Zexitor 750 mg ili 1000 mg zadovoljavajuća na temelju izmjerene vrijednosti glukoze u krvi.

U slučaju prijelaza s drugog oralnog antidijabetika: potrebno je prekinuti primjenu drugog lijeka i započeti titraciju Zexitor 500 mg tabletama s produljenim oslobađanjem kako je gore navedeno, prije prijelaza na Zexitor 750 mg ili Zexitor 1000 mg.

Kombinacija s inzulinom

Metformin i inzulin mogu se primjenjivati u kombiniranoj terapiji kako bi se postigla bolja kontrola glukoze u krvi. Metformin se daje u uobičajenoj početnoj dozi od jedne 500 mg tablete s produljenim oslobađanjem jedanput dnevno, uzete uz večernji obrok, dok se doza inzulina prilagođava prema izmjerenim vrijednostima glukoze u krvi. Nakon titracije potrebno je razmotriti prijelaz na Zexitor 1000 mg tablete s produljenim oslobađanjem.

Kod bolesnika koji se već liječe metforminom i inzulinom u kombiniranoj terapiji, doza Zexitor 750 mg ili 1000 mg tableta s produljenim oslobađanjem treba biti ekvivalentna dnevnoj dozi tableta metformina do maksimalne doze od 1500 mg, odnosno 2000 mg, uzetih uz večernji obrok, dok se doza inzulina prilagođava prema izmjerenim vrijednostima glukoze u krvi.

Oštećenje funkcije bubrega

GFR treba procijeniti prije početka liječenja lijekom Zexitor 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.

Starije osobe

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

Pedijatrijska populacija

Zbog nedostatka dostupnih podataka Zexitor tablete s produljenim oslobađanjem ne smiju se primjenjivati u djece.

Način primjene

Tablete se ne smiju žvakati, lomiti ni drobiti i potrebno ih je progutati cijele s čašom vode.

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 mogu promijeniti bubrežnu funkciju poput:
 - dehidracije
 - teške infekcije
 - šoka
- Bolest koja može izazvati tkivnu hipoksiju (osobito akutne bolesti ili pogoršanje kroničnih 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 nesteroidni protuupalni lijekovi (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.

Bolesnici s potvrđenom ili suspektom 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 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).

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.

Ostale mjere opreza

Svi bolesnici trebaju nastaviti svoju dijetu s pravilnom raspodjelom unosa ugljikohidrata tijekom dana. Bolesnici s prekomjernom tjelesnom težinom trebaju nastaviti s redukcijskom dijetom.

Uobičajene laboratorijske pretrage za praćenje šećerne bolesti potrebno je redovito provoditi.

Metformin sam ne uzrokuje hipoglikemiju, ali se kod primjene s inzulinom ili drugim oralnim antidijabeticima (npr. sulfonilurejama ili meglitinidima) savjetuje oprez.

Ovojnica tablete može biti prisutna u stolici. Preporučuje se obavijestiti bolesnike 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 mora se 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 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 (poput glukokortikoida (sistemskih i lokalnih) i simpatomimetika). Može biti potrebno provoditi češću kontrolu glukoze u krvi, posebno na početku liječenja. Ako je potrebno, prilagoditi dozu metformina tijekom ili nakon prekida liječenja navedenim drugim lijekom.

Organski kationski prijenosnici (OCT)

Metformin je supstrat oba prijenosnika OCT1 i OCT2.

Istodobna primjena metformina s:

- inhibitorima OCT1 (poput verapamila) može smanjiti učinkovitost metformina
- induktorima OCT1 (poput rifampicina) može povećati gastrointestinalnu apsorpciju i učinkovitost 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. Ako je potrebno, može se razmotriti prilagodba doze metformina jer inhibitori/induktori OCT-a mogu izmijeniti učinkovitost metformina.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nekontrolirani dijabetes tijekom trudnoće (gestacijski ili trajni) povezan je s povećanim rizikom od kongenitalnih anomalija i perinatalnog mortaliteta.

Ograničena količina podataka iz primjene metformina u trudnica ne ukazuje na povećani rizik od kongenitalnih anomalija. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na štetne učinke na trudnoću, embrionalni ili fetalni razvoj, porod ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3).

Kada bolesnica planira trudnoću i tijekom trudnoće, preporučuje se da se dijabetes ne liječi

metforminom, već da se koristi inzulin za održavanje razine glukoze u krvi što je moguće bliže normalnim vrijednostima kako bi se smanjio rizik od malformacija fetusa.

Dojenje

Metformin se izlučuje u majčino mlijeko. Kod dojene novorođenčadi/dojenčadi nisu zabilježene nuspojave. Međutim, budući da su podaci ograničeni, tijekom dojenja se ne preporučuje liječenje metforminom. Odluka o prekidu dojenja treba biti donesena uzevši u obzir koristi dojenja i mogućeg rizika od nuspojava za dijete.

Plodnost

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

Neka klinička ispitivanja pokazuju da metformin može povećati ovulaciju u žena sa sindromom policističnih jajnika (PCOS). Međutim, do danas nema dokaza da metformin povećava broj živorođene djece u žena s PCOS-om.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Metformin kao monoterapija ne uzrokuje hipoglikemiju i stoga ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima. Međutim, bolesnike treba upozoriti da postoji rizik od hipoglikemije kada se metformin uzima u kombinaciji s drugim antidijabeticima (npr. sulfonilurejama, inzulinom ili meglitinidima).

4.8. Nuspojave

Podaci o nuspojavama iz postmarketinškog praćenja i kontroliranih kliničkih ispitivanja u bolesnika liječenih tabletama metformina s produljenim oslobađanjem po svojoj prirodi i težini bili su slični onima opisanima kod bolesnika liječenih tabletama metformina s trenutnim oslobađanjem.

Pri započinjanju liječenja najčešće nuspojave su mučnina, povraćanje, proljev, bol u abdomenu i gubitak apetita, a koje u najvećem broju slučajeva spontano nestaju.

Pri terapiji metforminom mogu se pojaviti sljedeće nuspojave.

Učestalost je definirana 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 $< 1/10\ 000$.

Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su poredane od ozbiljnih prema manje ozbiljnim.

Poremećaji metabolizma i prehrane

Vrlo rijetko: laktacidoza (vidjeti dio 4.4).

Smanjenje apsorpcije vitamina B12 uz smanjenje razine u serumu tijekom dugotrajne primjene metformina. Razmatranje takve etiologije preporučuje se ako bolesnik ima megaloblastičnu anemiju.

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. Postupnim povećanjem doze također se može poboljšati

gastrointestinalna podnošljivost.

Poremećaji jetre i žuči

Vrlo rijetko: izolirani slučajevi poremećenih vrijednosti testova jetrene funkcije ili hepatitisa koji se povlači nakon prestanka uzimanja metformina.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

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

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 zabilježena ni kod doza metformina do 85 g, iako se u takvim okolnostima pojavila laktacidoza. Jako predoziranje metforminom ili popratni rizici 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: pripravci za liječenje šećerne bolesti (antidiabetici); lijekovi za snižavanje glukoze u krvi (isključujući inzuline), ATK oznaka: A10BA02.

Metformin je bigvanid s antihiperglikemijskim učinkom koji snižava i bazalnu i postprandijalnu razinu glukoze u plazmi. Ne potiče sekreciju inzulina i stoga ne uzrokuje hipoglikemiju.

Mehanizam djelovanja

Metformin može djelovati putem 3 mehanizma:

- 1) smanjuje proizvodnje glukoze u jetri inhibirajući glukoneogenezu i glikogenolizu
- 2) u mišićima, povećavajući osjetljivost na inzulin, poboljšava ulazak i iskoristivost glukoze u perifernoj stanici
- 3) i odgađa apsorpciju glukoze iz crijeva.

Metformin stimulira unutarstaničnu sintezu glikogena djelovanjem na glikogen-sintazu.

Metformin povećava transportni kapacitet svih tipova membranskih transportera glukoze (GLUT).

Farmakodinamički učinci

U kliničkim je ispitivanjima glavni neglikemijski učinak metformina ili stabilnost tjelesne težine ili umjereni gubitak tjelesne težine.

Kod ljudi, neovisno o djelovanju na glikemiju, metformin s trenutnim oslobađanjem ima povoljne učinke na metabolizam lipida. To je dokazano pri terapijskim dozama u kontroliranim, srednjoročnim ili dugoročnim kliničkim ispitivanjima: metformin s trenutnim oslobađanjem smanjuje razinu ukupnog kolesterola, LDL kolesterola i triglicerida. Slično djelovanje nije dokazano s formulacijom s produljenim oslobađanjem, vjerojatno zbog večernje primjene, te može doći do povećanja triglicerida.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Prospektivnim randomiziranim ispitivanjem (engl. *United Kingdom Prospective Diabetes Study, UKPDS*) uspostavljena je dugoročna korist stroge kontrole glukoze u krvi kod bolesnika prekomjerne tjelesne težine s tipom 2 šećerne bolesti liječenih tabletama metformina s trenutnim oslobađanjem kao prvom linijom liječenja nakon što se liječenje samo dijetom pokazalo neuspješnim. Analiza rezultata kod bolesnika prekomjerne tjelesne težine koji su liječeni metforminom nakon što se liječenje samo dijetom pokazalo neuspješnim 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: 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 ($p = 0,01$).

Korist u pogledu kliničkog ishoda nije dokazana kada se metformin koristio kao lijek druge linije u kombinaciji sa sulfonilurejom.

Kod dijabetesa tipa 1 kombinacija metformina i inzulina primijenjena je na odabranim bolesnicima, ali klinička korist te kombinacije nije formalno dokazana.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon oralne doze tablete s produljenim oslobađanjem apsorpcija metformina znatno je odgođena u usporedbi s tabletom s trenutnim oslobađanjem s T_{max} pri 7 sati (T_{max} za tabletu s trenutnim oslobađanjem je 2,5 sata).

U stanju dinamičke ravnoteže, slično formulacijama s trenutnim oslobađanjem, C_{max} i AUC ne povećavaju se proporcionalno primijenjenoj dozi. Nakon pojedinačne oralne primjene 2000 mg metformina u obliku tablete s produljenim oslobađanjem, AUC je sličan onomu nakon primjene 1000 mg metformina u obliku tablete s trenutnim oslobađanjem, dva puta dnevno.

Intraindividualna varijabilnost C_{max} i AUC metformina s produljenim oslobađanjem usporediva je s onom kod tableta metformina s trenutnim oslobađanjem.

Kod primjene tableta s produljenim oslobađanjem u stanju gladovanja AUC se smanjuje za 30 % (nema utjecaja na C_{max} i T_{max}).

Sastav hrane gotovo ne mijenja prosječnu apsorpciju metformina iz formulacije s produljenim oslobađanjem.

Nakon ponovljene primjene do 2000 mg metformina u obliku tableta s produljenim oslobađanjem nije zabilježena akumulacija.

Nakon pojedinačne oralne primjene jedne tablete metformin 1000 mg tableta s produljenim oslobađanjem u stanju sitosti, srednja vršna koncentracija u plazmi od 1214 ng/ml postiže se uz medijan vremena od 5 sati (raspon od 4 do 10 sati).

Pokazalo se da su metformin 1000 mg tablete s produljenim oslobađanjem bioekvivalentne metformin 500 mg tabletama s produljenim oslobađanjem u dozi od 1000 mg u odnosu na C_{max} i AUC kod zdravih ispitanika, u stanju sitosti i gladovanja.

Kada se tableta s produljenim oslobađanjem od 1000 mg primjenjuje u stanju sitosti, AUC se povećava za 77 % (C_{max} se povećava za 26 %, a T_{max} se neznatno produljuje za oko 1 sat).

Distribucija

Vezanje za proteine u plazmi je zanemarivo. Metformin se odjeljuje u eritrocitima. Vršna vrijednost u krvi niža je od one u plazmi, a dostiže se gotovo istodobno. Crvene krvne stanice najvjerojatnije predstavljaju sekundarni odjeljak distribucije. Srednji volumen distribucije (V_d) je u rasponu od 63 do 276 l.

Biotransformacija

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

Eliminacija

Bubrežni klirens metformina je > 400 ml/min, što pokazuje da se metformin uklanja glomerularnom filtracijom i tubularnom sekrecijom. Nakon oralne doze prividni poluvijek eliminacije je oko 6,5 sati.

Kada je funkcija bubrega oštećena, bubrežni se klirens smanjuje razmjerno klirensu kreatinina te se poluvijek eliminacije produljuje, što dovodi do povišene razine metformina u plazmi.

Karakteristike u posebnim skupinama bolesnika

Oštećenje funkcije bubrega

Dostupni podaci u ispitanika s umjerenim zatajenjem bubrega su rijetki i nije moguće napraviti pouzdanu procjenu sistemske izloženosti metforminu u ovoj skupini u odnosu na ispitanike 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, kancerogenog potencijala i reproduktivne toksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Magnezijev stearat
Silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
Povidon K30
Hipromeloza

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

28, 30, 56, 60 tableta u blisteru od aluminijske folije i PVC-a.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva.

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novatin Limited
230, Second Floor
Eucharistic Congress Road
Mosta, Malta

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

Zexitor 500 mg tablete s produljenim oslobađanjem: HR-H-444655623
Zexitor 750 mg tablete s produljenim oslobađanjem: HR-H-106780874
Zexitor 1000 mg tablete s produljenim oslobađanjem: HR-H-160211556

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

11. siječnja 2024./-

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

04. lipnja 2025.