

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Gluformin[®], 1000 mg, film tablete

INN: metformin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 film tableta sadrži:
metformin-hidrochlorid 1000 mg

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Ovalne, izdužene film tablete, bele boje; sa jedne strane je utisnuta podeona linija, a sa druge podeona linija između dve fasete. Tableta se može podeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Gluformin je indikovano u terapiji tip 2 dijabetes melitusa, naročito kod pacijenata koji su gojazni i kod kojih se adekvatna kontrola glikemije ne može postići samo dijetom i fizičkom aktivnošću.

Kod odraslih, lek Gluformin se može primenjivati kao monoterapija ili u kombinaciji sa drugim oralnim antidijabeticima ili insulinom.

Kod dece starije od 10 godina i kod adolescenata, lek Gluformin se može primenjivati kao monoterapija ili u kombinaciji sa insulinom.

Smanjenje komplikacija dijabetesa pokazano je kod odraslih gojaznih pacijenata sa dijabetes melitusom tipa 2 lečenih metforminom kao terapijom prvog izbora, nakon što dijetetski režim nije dao rezultat (videti odeljak 5.1).

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje leka Gluformin je individualno, sa postepenim povećanjem doze prema potrebama pacijenta.

Odrasli sa normalnom bubrežnom funkcijom (GFR \geq 90 mL/min)

Monoterapija ili kombinovana terapija sa drugim oralnim antidijabeticima

Uobičajena početna doza je 500 mg metformin-hidrochlorida, 2 do 3 puta dnevno, uz ili nakon obroka. Posle 10 do 15 dana, dozu treba prilagoditi na osnovu merenja koncentracije glukoze u krvi. Postepeno povećanje doze može poboljšati gastrointestinalnu podnošljivost leka. Maksimalna preporučena dnevna doza iznosi 3 g metformin-hidrochlorida, podeljena u 3 pojedinačne doze.

Ukoliko se metformin želi primeniti kao zamena za drugi oralni antidijabetik, treba prekinuti primenu drugog leka i započeti terapiju metforminom uobičajenim početnim dozama.

Kombinovana terapija sa insulinom

Metformin i insulin se mogu primeniti u kombinaciji kako bi se postigla bolja kontrola koncentracije glukoze u krvi. U tim slučajevima, metformin se primenjuje u uobičajenoj početnoj dozi od 500 mg 2-3 puta dnevno, dok se doza insulina prilagođava na bazi merenja koncentracije glukoze u krvi.

Starije osobe

Usled mogućnosti postojanja poremećaja funkcije bubrega kod starijih osoba, dozu metformina treba prilagoditi na osnovu renalne funkcije. Potrebna je redovna kontrola funkcije bubrega (videti odeljak 4.4.).

Oštećenje funkcije bubrega

Brzinu glomerularne filtracije treba proceniti pre početka terapije metforminom i najmanje jednom godišnje kasnije. Kod pacijenata koji su u riziku od daljeg napredovanja oštećenja funkcije bubrega kao i kod starijih osoba, bubrežnu funkciju treba procenjivati češće, npr. na svakih 3-6 meseci.

Glomerularna filtracija (mL/min)	Ukupna maksimalna dnevna doza (treba podeliti na 2-3 pojedinačne doze)	Dodatno razmatranje
60 – 89	3000 mg	Smanjenje doze se može razmotriti u odnosu smanjenje funkcije bubrega
45 – 49	2000 mg	Faktori koji mogu da povećaju rizik od nastanka laktatne acidoze (videti odeljak 4.4) treba proceniti pre početka terapije metforminom. Početna doza ne treba da bude veća od polovine maksimalne doze.
30 – 44	1000 mg	
< 30	-	Metformin je kontraindikovano.

Deca i adolescenti

Monoterapija ili kombinovana terapija sa insulinom

Metformin se može primenjivati kod dece uzrasta od 10 godina i kod adolescenata.

Uobičajena početna doza je 500 mg jednom dnevno, uz ili nakon obroka.

Posle 10-15 dana dozu treba prilagoditi na osnovu izmerenih koncentracija glukoze u krvi. Postepeno povećanje doze može poboljšati gastrointestinalnu podnošljivost. Maksimalna preporučena dnevna doza metformina je 2 g dnevno, podeljeno u 2 ili 3 pojedinačne doze.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na metformin ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Bilo koji tip akutne metaboličke acidoze (kao što su laktatna acidoza, dijabetesna ketoacidoza).
- Dijabetesna pre-koma.
- Teška bubrežna insuficijencija (glomerularna filtracija < 30 mL/min).
- Akutna stanja koja mogu dovesti do poremećaja funkcije bubrega, kao što su: dehidracija, teška infekcija, šok.

- Bolesti koje mogu izazvati hipoksiju tkiva (posebno akutna bolest ili pogoršanje hronične bolesti), kao što su: dekompenzovana srčana insuficijencija, respiratorna insuficijencija, nedavni infarkt miokarda, šok.
- Insuficijencija jetre, akutno trovanje alkoholom, alkoholizam.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Laktatna acidoza

Laktatna acidoza je veoma retka, ali ozbiljna metabolička komplikacija koja se najčešće javlja tokom akutnog pogoršanja bubrežne funkcije ili kardiorespiratorne bolesti ili tokom sepsa. Tokom akutnog pogoršanja bubrežne funkcije dolazi do nagomilavanja metformina i povećanja rizika od nastanka laktatne acidoze.

U slučaju dehidracije (teška dijareja ili povraćanje, povišena telesna temperatura ili smanjen unos tečnosti), treba privremeno prekinuti terapiju metforminom i odmah konsultovati lekara.

Terapiju lekovima koji mogu akutno da oštete bubrežnu funkciju (kao što su antihipertenzivi, diuretici i NSAIL) treba započeti sa oprezom kod pacijenata koji već uzimaju metformin. Drugi faktori rizika za nastanak laktatne acidoze su preveliki unos alkohola, insuficijencija jetre, neadekvatna kontrola dijabetesa, ketoza, produženo gladovanje i bilo koje stanje koje je udruženo sa hipoksijom, kao i istovremena primena lekova koji mogu izazvati laktatnu acidozu (videti odeljke 4.3 i 4.5).

Pacijenti i/ili negovatelji treba da budu informisani o riziku od laktatne acidoze. Laktatnu acidozu karakterišu acidozna dispneja, bol u abdomenu, grčevi u mišićima, astenija i hipotermija praćeni komom. U slučaju suspektnih simptoma, pacijent treba da prestane da uzima metformin i odmah bude stavljen pod medicinski nadzor. Dijagnostički laboratorijski nalazi su: smanjen pH krvi (<7,35), povećane vrednosti laktata u plazmi (>5 mmol/L) i povećan anjonski "gap" i odnos laktata i piruvata.

Funkcija bubrega

GFR treba procenjivati pre početka terapije i redovno tokom terapije (videti odeljak 4.2). Metformin je kontraindikovano kod pacijenata koji imaju vrednosti GFR < 30 mL/min i njegovu primenu treba privremeno obustaviti u prisustvu stanja koja dovode do promene bubrežne funkcije (videti odeljak 4.3).

Srčana funkcija

Pacijenti sa srčanom insuficijencijom su u većem riziku od nastanka hipoksije i bubrežne insuficijencije. Kod pacijenata sa stabilnom hroničnom srčanom insuficijencijom, metformin se može primenjivati uz redovan nadzor funkcije srca i bubrega.

Kod pacijenata sa akutnom i nestabilnom srčanom insuficijencijom, metformin je kontraindikovano (videti odeljak 4.3).

Primena jodnih kontrastnih sredstava

Intravaskularna primena jodnih kontrastnih sredstava za radiološku dijagnostiku može dovesti do insuficijencije bubrega. Ovo može dovesti do akumulacije metformina i povećanog rizika od nastanka laktatne acidoze. Sa primenom metformina treba prekinuti pre ili u vreme pregleda, i terapiju nastaviti tek posle 48 sati i to samo posle procene funkcije bubrega, koja treba da bude u granicama normale (videti odeljke 4.2 i 4.5).

Hirurške intervencije

Terapiju metforminom treba prekinuti pre operacije pod opštom, spinalnom ili periduralnom anestezijom. Terapiju metforminom ne treba nastavljati dok ne prođe 48 sati nakon operacije ili uspostavljanja oralne nutricije i samo ako je uspostavljena normalna bubrežna funkcija.

Pedijatrijska populacija

Dijagnozu dijabetes melitusa tip 2 treba potvrditi pre početka lečenja metforminom.

U kontrolisanim kliničkim studijama koje su trajale godinu dana pokazano je da metformin nema dejstva na rast i na pubertet, ali dugoročno dejstvo leka na ove specifične karakteristike nije poznato. Stoga se preporučuje pažljivo praćenje ovih parametara kod dece koja se leče metforminom, naročito kod dece pred pubertetom.

Deca uzrasta 10 do 12 godina

Samo je 15-oro dece između 10 i 12 godina bilo uključeno u kontrolisana klinička ispitivanja dece i adolescenata. Iako se efikasnost i bezbednost primene metformina kod ove populacije dece nije razlikovala od bezbednosti i efikasnosti kod starije dece i adolescenata, poseban oprez se preporučuje kada se metformin propisuje deci uzrasta između 10 i 12 godina.

Ostala upozorenja

Svi pacijenti treba da se drže propisane dijeta sa pravilno raspoređenim unošenjem ugljenih hidrata tokom dana. Gojazni pacijenti treba da se drže propisane dijeta sa smanjenim unosom kalorija.

Dijabetes treba redovno pratiti uobičajenim laboratorijskim testovima.

Sam metformin nikada ne izaziva hipoglikemiju, ali se preporučuje oprez kada se primenjuje u kombinaciji sa insulinom ili drugim oralnim antidijabeticima (npr. derivatima sulfonilureje ili meglitinidima).

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Kombinacije koje se ne preporučuju

Alkohol

Intoksikacija alkoholom je povezana sa povećanim rizikom od laktatne acidoze, posebno u slučajevima gladovanja, neuhranjenosti ili oštećenja funkcije jetre.

Izbegavati unošenje alkohola i lekova koji sadrže alkohol.

Jodna kontrastna sredstva

Primenu metformina treba prekinuti pre ili u vreme pregleda jodnim kontrastnim sredstvima, a terapija metforminom se može nastaviti tek kada prođe 48 sati, i to samo posle provere funkcije bubrega, koja treba da bude normalna (videti odeljke 4.2 i 4.4.).

Kombinacije koje zahtevaju poseban oprez

Neki lekovi mogu štetno da utiču na bubrežnu funkciju što može da poveća rizik od nastanka laktatne acidoze, npr. NSAID, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze II (COX II), ACE inhibitore, antagoniste angiotenzin II receptora i diuretike, posebno diuretike Henleove petlje. Kada se počinje sa primenom ovih lekova odnosno kada se oni istovremeno primenjuju, potreban je strog nadzor bubrežne funkcije.

Lekovi sa intrinzičkom hiperglikemijskom aktivnošću (npr. glukokortikoidi – primenjeni sistemski i lokalno kao i simpatikomimetici)

Potrebno je češće kontrolisati koncentraciju glukoze u krvi, naročito na početku terapije. Ako je potrebno, može se prilagoditi doza metformina sve dok traje terapija i neposredno posle prekida terapije ovim lekovima.

Transporteri organskih katjona (OCT)

Metformin je supstrat za oba transportera OCT1 i OCT2.

Istovremena primena metformina sa

- Inhibitorima OCT1 (kao što je verapamil) može smanjiti efikasnost metformina.
- Induktorima OCT1 (kao što je rifampicin) mogu povećati gastrointestinalnu resorpciju i efikasnost metformina.
- Inhibitorima OCT2 (kao što je cimetidin, dolutegravir, ranolazin, trimetoprim, vandetanib, isavukonazol) mogu smanjiti renalnu eliminaciju metformina i tako dovesti do povećanja koncentracije metformina u plazmi.
- Inhibitori OCT1 i OCT2 (kao što su krizotinib, olaparib) mogu uticati na efikasnost i renalnu eliminaciju metformina.

Savetuje se oprez, posebno kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, kada se ovi lekovi istovremeno primenjuju sa metforminom, jer se koncentracija metformina u plazmi može povećati. Ukoliko je potrebno,

treba razmotriti modifikaciju doze metformina jer OCT inhibitori/induktori mogu promeniti efikasnost metformina.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nekontrolisani dijabetes tokom trudnoće (gestacioni ili stalni) je udružen sa povećanim rizikom od kongenitalnih malformacija i perinatalne smrtnosti.

Ograničeni podaci o primeni metformina kod trudnica ne ukazuju na povećan rizik od kongenitalnih malformacija. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na štetno delovanje metformina na trudnoću, embrionalni ili fetalni razvoj, na tok porođaja ili na postnatalni razvoj (videti odeljak 5.3).

Kada pacijentkinja planira trudnoću, kao i za vreme trudnoće, preporučuje se da se dijabetes ne leči metforminom nego insulinom kako bi se koncentracija glukoze u krvi održavala što je moguće bliže normalnim vrednostima, i time smanjio rizik od malformacija fetusa.

Dojenje

Metformin se izlučuje u mleko dojilja. Nisu primećena neželjena dejstva kod novorođenčadi/odojčadi koja sisaju. Međutim, kako su dostupni samo ograničeni podaci, dojenje se ne preporučuje tokom terapije metforminom. Odluku o tome da li prekinuti dojenje treba doneti imajući u vidu korist od dojenja i potencijalni rizik od pojave neželjenih dejstava kod deteta.

Plodnost

Na plodnost mužjaka i ženki pacova metformin nije imao uticaja kada je primenjen u dozama do 600 mg/kg/dan, što je približno tri puta više od maksimalno preporučenih doza kod ljudi računato u odnosu na površinu tela.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Monoterapija metforminom ne izaziva hipoglikemiju i prema tome nema uticaj na sposobnost upravljanja vozilom i rukovanja mašinama.

Međutim, pacijente treba upozoriti na rizik od nastanka hipoglikemije kada se metformin koristi u kombinaciji sa drugim antidijabeticima (npr. derivati sulfonilureje, insulin ili meglitinidi).

4.8. Neželjena dejstva

Na početku terapije, najčešće neželjene reakcije su mučnina, povraćanje, dijareja, abdominalni bol i gubitak apetita koje se spontano povlače u većini slučajeva. U cilju prevencije nastanka, preporučuje se uzimanje metformina u 2 ili 3 dnevne doze kao i postepeno povećanje doze.

Sledeće neželjene reakcije se mogu javiti tokom primene metformina. Učestalost je definisana na sledeći način: veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $<1/10$); povremeno ($\geq 1/1000$ do $<1/100$); retko ($\geq 1/10000$ do $<1/1000$); veoma retko ($< 1/10000$); nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Poremećaji metabolizma i ishrane

Veoma retko

- Laktatna acidoza (videti odeljak 4.4.)
- Smanjenje resorpcije vitamina B₁₂ sa smanjenom koncentracijom u serumu za vreme dugotrajne terapije metforminom. Treba imati na umu ovaj etiološki faktor ako se kod pacijenta dijagnostikuje megaloblastna anemija.

Poremećaji nervnog sistema

Često

- Poremećaj čula ukusa.

Gastrointestinalni poremećaji

Veoma često

- Gastrointestinalni poremećaji kao što su nauzeja, povraćanje, dijareja, bol u abdomenu i gubitak apetita, najčešće se javljaju u početku lečenja i u najvećem broju slučajeva spontano prestaju. Da bi se to sprečilo, preporučuje se da se metformin uzima u 2 ili 3 dnevne doze uz ili nakon obroka. Postepeno povećanje doze može poboljšati gastrointestinalnu podnošljivost.

Hepatobilijarni poremećaji

Veoma retko

- Izolovani slučajevi poremećaja vrednosti funkcionalnih testova jetre ili hepatitis koji prestaju po prekidu terapije metforminom.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Veoma retko

- Reakcije kože kao što su eritem, svrab, urtikarija.

Pedijatrijska populacija

Publikovani i postmarketinški podaci kao i podaci iz kontrolisanih kliničkih studija u trajanju od 1 godine na ograničenom broju pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 10-16 godina, pokazuju da je vrsta i učestalost prijavljenih neželjenih događaja bila slična kao kod odraslih.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: www.alims.gov.rs

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Hipoglikemija nije primećena nakon primene metformin-hidrohlorida u dozama do 85 g, iako je bilo slučajeva laktatne acidoze. Veliko predoziranje metforminom ili postojanje faktora rizika može dovesti do laktatne acidoze.

Laktatna acidoza je urgentno stanje koje se mora lečiti u bolnici. Najefikasnija terapija je uklanjanje laktata i metformina hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Lekovi koji snižavaju glukozu u krvi, isključujući insulin; Bigvanidi.

ATC šifra: A10BA02

Metformin je bigvanid sa antihiperглиkemijskim dejstvom, koji smanjuje bazalnu i postprandijalnu koncentraciju glukoze u krvi. Ne stimuliše sekreciju insulina i stoga ne dovodi do hipoglikemije.

Metformin deluje putem tri mehanizma:

- smanjenjem produkcije glukoze u jetri, inhibicijom glukoneogeneze i glikogenolize,
- u mišićnom tkivu, povećava osetljivost na insulin, poboljšava periferno preuzimanje i potrošnju glukoze,
- odlaganjem resorpcije glukoze u crevima.

Metformin stimuliše intracelularnu sintezu glikogena preko glikogen sintaze.

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

Farmakodinamsko dejstvo

U kliničkim studijama, upotreba metformina je bila udružena ili sa održanjem ili umerenim gubitkom telesne mase.

Kod ljudi, nezavisno od dejstva na glikemiju, metformin ima povoljan uticaj na metabolizam lipida. Ovo je pokazano pri terapijskim dozama u kontrolisanim, srednje dugim ili dugotrajnim kliničkim studijama: metformin smanjuje vrednosti ukupnog holesterola, LDL holesterola i triglicerida.

Klinička efikasnost

Prospektivna randomizovana studija (UKPDS) je utvrdila dugotrajnu korist intenzivnog kontrolisanja glukoze u krvi kod odraslih pacijenata sa dijabetesom tip 2.

Analiza rezultata za gojazne pacijente koji su bili na terapiji metforminom nakon što dijeta nije dala rezultate pokazala je:

- značajno smanjenje apsolutnog rizika od bilo koje komplikacije vezane za dijabetes u grupi na metforminu (29,8 događaja/1000 pacijent-godina) u odnosu na grupu koja je bila samo na dijeti (43,3 događaja/1000 pacijent-godina), $p=0,0023$ i u odnosu na grupe sa kombinovanom terapijom sulfonilurejom odnosno insulinskom monoterapijom (40,1 događaja/1000 pacijent-godina), $p=0,0034$;
- značajno smanjenje apsolutnog rizika od smrtnosti povezane sa dijabetesom: metformin 7,5 događaja/1000 pacijent-godina, samo dijeta 12,7 događaja/1000 pacijent-godina, $p=0,017$;
- značajno smanjenje apsolutnog rizika od ukupne smrtnosti: metformin 13,5 događaja/1000 pacijent-godina u odnosu na samo dijetu 20,6 događaja/1000 pacijent-godina ($p=0,011$), i u odnosu na grupe sa kombinovanom terapijom sulfonilurejom odnosno insulinskom monoterapijom 18,9 događaja/1000 pacijent-godina ($p=0,021$);
- značajno smanjenje apsolutnog rizika od infarkta miokarda: metformin 11 događaja/1000 pacijent-godina, samo dijeta 18 događaja/1000 pacijent-godina ($p=0,01$).

Nije pokazana klinička korist od primene metformina kao terapije drugog izbora, u kombinaciji sa preparatom sulfonilureje.

Kod dijabetesa tip 1, kombinacija metformina i insulina je primenjena kod određenih pacijenata, ali klinička korist nije formalno utvrđena.

Pedijatrijska populacija

Kontrolisana klinička ispitivanja u ograničenoj pedijatrijskoj populaciji uzrasta 10 – 16 godina, na terapiji u trajanju od 1 godine su pokazala sličan rezultat glikemijske kontrole kao kod odraslih pacijenata.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Posle uzimanja oralne doze tablete metformin-hidrohlorida maksimalne koncentracije u plazmi (C_{max}) se postižu za oko 2,5 sata (t_{max}). Apsolutna bioraspoloživost tablete metformin-hidrohlorida od 500 mg ili 850 mg je oko 50-60% kod zdravih osoba. Posle jedne oralne doze, neresorbovana frakcija u fecesu bila je 20-30%.

Posle oralnog unošenja, resorpcija metformina je saturabilna i nepotpuna. Pretpostavlja se da farmakokinetika resorpcije metformina nije linearna.

Pri uobičajenom doziranju, ravnotežne koncentracije u plazmi se postižu za 24-48 sati, obično su manje od 1 mikrograma/mL. U kontrolisanim kliničkim studijama, maksimalna koncentracija u plazmi (C_{max}) i posle maksimalnih doza ne prelazi 5 mikrograma/mL.

Hrana smanjuje i u manjoj meri usporava resorpciju oralno primenjenog metformina. Posle primene doze od 850 mg primećeno je smanjenje za 40% maksimalne koncentracije u plazmi, smanjenje za 25% vrednosti PIK - površina ispod krive (eng. AUC – *area under the curve*)) i produženje vremena do postizanja maksimalnih koncentracija u plazmi, za 35 minuta, u odnosu na vrednosti natašte. Klinički značaj ovih saznanja je nepoznat.

Distribucija

Vezivanje za proteine plazme je zanemarljivo. Metformin se vezuje za eritrocite. Maksimalna koncentracija u krvi je manja nego u plazmi, a postiže se približno u isto vreme. Eritrociti najverovatnije predstavljaju sekundarni prostor distribucije metformina. Prosečan volumen distribucije (Vd) je između 63-276 L.

Metabolizam

Metformin se izlučuje nepromenjen urinom. Kod ljudi nisu identifikovani metaboliti.

Eliminacija

Renalni klirens metformina je > 400 mL/min, što ukazuje da se metformin eliminiše procesom glomerularne filtracije i tubularne sekrecije. Posle jedne oralne doze, poluvreme eliminacije u terminalnoj fazi je oko 6,5 sati.

Kod oštećene bubrežne funkcije, renalni klirens je smanjen proporcionalno klirensu kreatinina, čime je produženo i poluvreme eliminacije, što može dovesti do povećanja koncentracije metformina u plazmi.

Ostale posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Raspoloživi podaci kod pacijenata sa umerenom bubrežnom insuficijencijom su retki i ne mogu se izvesti pouzdane procene o sistemske izloženosti metforminu u ovoj subpopulaciji u odnosu na pacijente sa normalnom bubrežnom funkcijom. Prema tome, modifikaciju doze treba izvršiti posle kliničke procene odnosa efikasnost/podnošljivost (videti odeljak 4.2).

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja sa pojedinačnom dozom: Posle pojedinačne doze metformin-hidrohlorida od 500 mg kod pedijatrijskih pacijenata, farmakokinetički profil je bio sličan kao kod odraslih zdravih osoba.

Ispitivanja sa ponovljenim dozama: Podaci su dobijeni iz samo jedne studije. Posle ponovljenih doza od 500 mg, 2 puta na dan tokom 7 dana kod pedijatrijskih pacijenata maksimalne koncentracije u plazmi (C_{max}) i sistemska izloženost (PIK_{0-t}), su bile manje za 33% odnosno 40% u odnosu na odrasle pacijente sa od dijabetes melitusom, a primali su doze od 500 mg metformin-hidrohlorida dva puta dnevno tokom 14 dana. Pošto su doze titrirane individualno prema kontroli glikemije, ovi podaci imaju ograničen klinički značaj.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, karcinogenog potencijala i reproduktivne toksičnosti, ne ukazuju na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Gluformin, film tablete, 1000 mg:

Jezgro:

Hipromeloza;

Povidon K 25;

Magnezijum-stearat.

Film:

Opadry White 02F28644;
Hipromeloza 5 mPas;
Makrogol 6000;
Titan-dioksid (E 171).

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Gluformin, film tablete, 1000 mg:

Jedna složiva kartonska kutija sadrži 2 PVC-aluminijumska blistera sa po 15 film tableta od 1000 mg i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM AD VRŠAC
Beogradski put bb
Vršac

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-02511-17-002

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 09.11.2007.
Datum poslednje obnove dozvole: 12.02.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Februar, 2018.