

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Gluformin[®] XR, 500 mg, tablete sa produženim oslobađanjem
Gluformin[®] XR, 750 mg, tablete sa produženim oslobađanjem
Gluformin[®] XR, 1000 mg, tablete sa produženim oslobađanjem

INN: metformin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Gluformin XR, 500 mg, tablete sa produženim oslobađanjem:

Jedna tableta sa produženim oslobađanjem sadrži 500 mg metformin-hidrohlorida.

Gluformin XR, 750 mg, tablete sa produženim oslobađanjem:

Jedna tableta sa produženim oslobađanjem sadrži 750 mg metformin-hidrohlorida.

Gluformin XR 1000 mg, tablete sa produženim oslobađanjem:

Jedna tableta sa produženim oslobađanjem sadrži 1000 mg metformin-hidrohlorida.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta sa produženim oslobađanjem.

Gluformin XR, 500 mg, tablete sa produženim oslobađanjem:

Okrugle tablete, bele do skoro bele boje (prečnika oko 12,3 mm) sa utisnutim oznakama „16” na jednoj strani i „C” na drugoj strani.

Gluformin XR, 750 mg, tablete sa produženim oslobađanjem:

Tablete oblika kapsule, bele do skoro bele boje (dimenzija oko 19 mm x 9,50 mm) sa utisnutim oznakama „15” na jednoj strani i „C” na drugoj strani.

Gluformin, XR 1000 mg, tablete sa produženim oslobađanjem:

Tablete modifikovanog oblika kapsule, bele do skoro bele boje (dimenzija oko 22,50 mm x 10,50 mm) sa utisnutim oznakama „14” na jednoj strani i „C” na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

- Smanjenje rizika za pojavu ili odlaganje ispoljavanja dijabetes melitusa tip 2 kod odraslih pacijenata sa povećanom telesnom masom ili predijabetesom (registrovanom hiperglikemijom natašte - *Impaired Fasting Glucose*, IFG) i/ili izmenjenim testom tolerancije na glukozu po tipu intolerancije na glukozu (*Impaired Glucose Tolerance*, IGT) i/ili povećanom koncentracijom glikoziliranog hemoglobina (HbA1C), a kod:

- povećanog rizika za razvoj dijabetes melitusa tip 2 (videti odeljak 5.1) i
- stanja koja prethode ispoljavanju dijabetes melitusa tip 2, uprkos preporučenoj izmeni životnog stila u periodu od 3 do 6 meseci.

Terapija lekom Gluformin XR u ovoj grupi pacijenata mora da bude zasnovana na proceni rizika koja obuhvata odgovarajuće mere kontrole glikemije uključujući i dokaze o povećanom kardiovaskularnom riziku (videti odeljak 5.1).

Sa izmenom životnog stila treba nastaviti i kada se započne terapija metforminom, osim ako pacijent nije u stanju da to učini iz zdravstvenih razloga.

- Terapija dijabetes melitusa tip 2 kod odraslih, naročito kod pacijenata koji su gojazni i kod kojih se odgovarajuća kontrola glikemije ne može postići samo dijetetskim režimom ishrane i fizičkom aktivnošću. Lek Gluformin XR može da se koristi kao monoterapija ili u kombinaciji sa drugim oralnim antidijabeticima ili sa insulinom.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Odrasli sa očuvanom funkcijom bubrega (GFR - brzina glomerularne filtracije ≥ 90 mL/min)

Smanjenje rizika za nastanak ili odlaganje početka ispoljavanja dijabetes melitusa tip 2

- Metformin treba razmotriti u slučaju kada preporučena izmena životnog stila u periodu od 3 do 6 meseci nije dovela do odgovarajuće kontrole glikemije.
- Terapiju treba započeti sa jednom tabletom leka Gluformin XR 500 mg jednom dnevno uz večernji obrok.
- Nakon 10 do 15 dana, dozu treba prilagoditi na osnovu izmerenih vrednosti koncentracije šećera u krvi (vrednosti OGTT i/ili FPG i/ili HbA1C treba da su u okviru referentnih). Postepeno povećavanje doze može povoljno da deluje na gastrointestinalnu podnošljivost. Maksimalna preporučena doza je 2000 mg jednom dnevno uz večernji obrok.
- Preporučuje se redovno praćenje (svakih 3 do 6 meseci) glikemijskog statusa (vrednosti OGTT i/ili FPG i/ili HbA1C) kao i faktore rizika kako bi se procenilo da li terapija treba da se nastavi, promeni ili prekine.
- Odluka da se ponovo proceni terapija je takođe neophodna ako pacijent naknadno sprovede poboljšanja u ishrani i/ili fizičku aktivnost, ili ako promene u zdravstvenom stanju dozvoljavaju povećane intervencije na životni stil.

Monoterapija kod dijabetes melitusa tip 2 i kombinacija sa drugim oralnim antidijabeticima

- Uobičajena početna doza leka Gluformin XR je jedna tableta jednom dnevno od 500 mg uz večernji obrok.
- Nakon 10 do 15 dana, dozu treba prilagoditi na osnovu izmerenih vrednosti koncentracije šećera u krvi. Postepeno povećavanje doze može povoljno delovati na gastrointestinalnu podnošljivost. Maksimalna preporučena doza je 2000 mg dnevno.
- Dozu treba povećavati sa 500 mg svakih 10-15 dana, do maksimalno 2000 mg jednom na dan, uz večernji obrok. Ukoliko se kontrola glikemije ne postigne sa 2000 mg leka Gluformin XR dnevno, potrebno je razmotriti uzimanje leka Gluformin XR 1000 mg dva puta na dan, obe doze uz hranu. Ukoliko se kontrola glikemije ni tada ne postigne, pacijente treba prebaciti na standardne metformin tablete od 3000 mg na dan.
- Kod pacijenata koji su već uzimali metformin tablete, uobičajena doza leka Gluformin XR treba da bude ekvivalentna dnevnoj dozi metformin tableta sa trenutnim oslobađanjem. Kod pacijenata koji primaju metformin u dozi većoj od 2000 mg na dan, prelazak na Gluformin XR se ne preporučuje.

- Ukoliko se namerava prelazak sa nekog drugog oralnog antidiijabetika, potrebno je prekinuti terapiju i početi sa lekom Gluformin XR u prethodno navedenim dozama.
- Lek Gluformin XR 750 mg i lek Gluformin XR 1000 mg su namenjeni pacijentima koji su već na terapiji metformin tabletama (sa produženim ili sa trenutnim oslobađanjem).
- Doza leka Gluformin XR 750 mg, odnosno leka Gluformin XR 1000 mg, treba da je ekvivalentna dnevnoj dozi tableta metformina (sa produženim ili trenutnim oslobađanjem), do maksimalno 1500 mg ili 2000 mg, dato uz večernji obrok.

Kombinacija sa insulinom

Metformin i insulin mogu biti korišćeni u kombinovanoj terapiji radi postizanja bolje regulacije glikemije. Uobičajena početna doza leka Gluformin XR je jedna tableta jednom dnevno sa večernjim obrokom, dok se insulin dozira prema koncentraciji šećera u krvi.

Za pacijente koji su već na kombinovanoj terapiji metforminom i insulinom, doza leka Gluformin XR 750 mg ili lek Gluformin XR 1000 mg treba da bude ekvivalentna dnevnoj dozi metformin tableta, do maksimalno 1500 mg ili 2000 mg, dato uz večernji obrok, dok se insulin dozira prema koncentraciji šećera u krvi.

Stariji pacijenti

S obzirom na to da funkcija bubrega kod starijih pacijenata može biti smanjena, doziranje metformina treba prilagođavati u odnosu na funkciju bubrega. Neophodna je redovna procena funkcije bubrega (videti odeljak 4.4).

Korist u prevenciji ili odlaganju ispoljavanja tip 2 dijabetes melitusa nije utvrđena kod pacijenata od 75 godina i starijih (videti odeljak 5.1) pa se započinjanje terapije metforminom ne preporučuje kod ovih pacijenata (videti odeljak 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega

Potrebno je izmeriti GFR (brzinu glomerularne filtracije) pre početka terapije lekovima koji sadrže metformin i najmanje jednom godišnje nakon toga. Kod pacijenata sa povećanim rizikom od dalje progresije oštećenja funkcije bubrega i kod starih pacijenata, kontrola funkcije bubrega treba da se radi češće, npr. svakih 3-6 meseci.

| GFR (mL/min) | Ukupna maksimalna dnevna doza | Dodatna razmatranja |
|--------------|-------------------------------|--|
| 60 - 89 | 2000 mg | Može se razmotriti smanjenje doze povezano sa smanjenjem funkcije bubrega. |
| 45 - 59 | 2000 mg | Potrebno je razmotriti faktore koji mogu povećati rizik od laktatne acidoze (videti odeljak 4.4), pre nego što se terapija metforminom uzme u obzir. Početna doza je najviše polovina maksimalne doze. |
| 30 - 44 | 1000 mg | |
| < 30 | - | Metformin je kontraindikovano. |

Pedijatrijska populacija

Zbog nedostatka relevantnih podataka lek Gluformin XR ne treba primenjivati kod dece.

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 je laktatna acidoza, dijabetesna ketoacidoza)

- Dijabetesna prekoma
- Teška insuficijencija bubrega (GFR < 30 mL/min)
- Akutna stanja sa potencijalom da promene funkciju bubrega kao što su:
 - dehidracija,
 - teška infekcija,
 - šok.
- Bolesti koje mogu da izazovu hipoksiju tkiva (naročito akutne bolesti, ili pogoršanje hronične bolesti) kao što su:
 - dekompenzovana srčana insuficijencija,
 - respiratorna insuficijencija,
 - nedavni infarkt miokarda,
 - šok.
- Insuficijencija jetre, akutna intoksikacija alkoholom, alkoholizam.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Laktatna acidoza:

Laktatna acidoza je veoma retka ali ozbiljna metabolička komplikacija, najčešće nastaje kod akutnog pogoršanja funkcije bubrega ili kardiorespiratorne bolesti ili sepse. Nakupljanje metformina nastaje kod akutnog pogoršanja funkcije bubrega i povećava rizik od laktatne acidoze.

U slučaju dehidracije (teška dijareja ili povraćanje, febrilno stanje ili smanjen unos tečnosti), potrebno je privremeno obustaviti metformin, a preporuka je da se kontaktira zdravstveni radnik.

Terapiju lekovima koji mogu da dovedu do akutnog oštećenja funkcije bubrega kao što su antihipertenzivi, diuretici i NSAIL (nesteroidni antiinflamatorni lekovi) treba započeti sa oprezom kod pacijenata na terapiji metforminom. Drugi faktori rizika za nastanak laktatne acidoze su prekomeran unos alkohola, insuficijencija jetre, neodgovarajuće kontrolisan dijabetes, ketoza, produženo gladovanje i druga stanja povezana sa hipoksijom, kao i istovremena primena lekova koji mogu izazvati laktatnu acidozu (videti odeljke 4.3 i 4.5).

Potrebno je obavestiti pacijente i/ili osobe koje neguju pacijente o rizicima od laktatne acidoze. Laktatna acidoza se karakteriše acidoznom dispnejom, bolom u abdomenu, mišićnim grčevima, astenijom i hipotermijom, koji su praćeni komom. U slučaju pojave sumnjivih simptoma, pacijent treba da prekine uzimanje metformina i potraži hitnu medicinsku pomoć. Dijagnostički laboratorijski nalazi su: smanjen pH krvi (< 7,35), povećana koncentracija laktata u plazmi (> 5 mmol/L) i povećan anjonski „gap” i odnos vrednosti laktata i piruvata.

Funkcija bubrega:

Potrebno je izmeriti GFR (brzinu glomerularne filtracije) pre početka terapije i redovno ga pratiti posle toga (videti odeljak 4.2). Metformin je kontraindikovano kod pacijenata kod kojih je GFR < 30 mL/min, i treba da se privremeno obustavi kod stanja koja menjaju funkciju bubrega (videti odeljak 4.3).

Srčana funkcija:

Pacijenti sa srčanom insuficijencijom imaju veći rizik za nastanak hipoksije i insuficijencije bubrega. Kod pacijenata sa stabilnom hroničnom srčanom insuficijencijom, metformin se može koristiti uz redovno praćenje funkcije srca i bubrega.

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

Stariji pacijenti:

Usled ograničenih podataka o terapijskoj efikasnosti u prevenciji ili odlaganju ispoljavanja dijabetes melitusa tip 2 kod pacijenata od 75 godina i starijih, započinjanje terapije metforminom se ne preporučuje kod ovih pacijenata.

Primena kontrastnih sredstava sa jodom:

Intravaskularna primena kontrastnih sredstava sa jodom može dovesti do nefropatije izazvane kontrastom, što dovodi do nakupljanja metformina i povećanja rizika za nastanka laktatne acidoze. Primenu metformina treba prekinuti pre, ili za vreme ispitivanja kontrastom, njegovu upotrebu ne treba nastavljati najmanje 48 sati posle primene kontrastnog sredstva sa jodom, a pod uslovom da je funkcija bubrega bila ponovo procenjena i da je potvrđeno da je stabilna, videti odeljke 4.2 i 4.5.

Hirurške intervencije:

Primena metformina se mora prekinuti u vreme hirurške intervencije pod opštom, spinalnom ili epiduralnom anestezijom. Terapija se može ponovo nastaviti tek nakon što je od hirurškog zahvata ili nakon potpunog uspostavljanja unosa hrane oralnim putem prošlo najmanje 48 sati i pod uslovom da je funkcija bubrega bila ponovo procenjena i da je potvrđeno da je stabilna.

Ostale mere opreza:

Svi pacijenti treba da nastave sa svojim režimom ishrane koji uključuje ravnomeran raspored unosa ugljenih hidrata u toku dana. Gojazni pacijenti treba da nastave sa dijetskim načinom ishrane sa smanjenim unosom kalorija.

Dijabetes treba redovno pratiti uobičajenim laboratorijskim testovima.

Metformin može smanjiti koncentraciju vitamina B₁₂ u serumu. Rizik od nastanka smanjene koncentracije vitamin B₁₂ se povećava sa povećanjem doze metformina, trajanjem terapije i/ili kod pacijenata koji imaju već prisutne faktore rizika za koje je poznato da uzrokuju nedostatak vitamina B₁₂. U slučaju sumnje na nedostatak vitamina B₁₂ (kao što su postojanje anemije ili neuropatije), potrebno je pratiti koncentraciju vitamina B₁₂ u serumu. Kod pacijenata sa faktorima rizika za nedostatak vitamina B₁₂ može biti potrebno periodično praćenje koncentracije vitamina B₁₂. Sa terapijom metforminom treba nastaviti onoliko dugo dok se lek dobro podnosi ili dok nije kontraindikovana kao i dok je odgovarajuća korektivna terapija za nedostatak vitamina B₁₂ pružena u skladu sa trenutnim kliničkim vodičima.

Metformin kada se primenjuje sam ne izaziva hipoglikemiju, mada se preporučuje oprez kada se koristi u kombinaciji sa insulinom ili drugim oralnim antidijabeticima (npr. derivatima sulfoniluree ili meglitinidima). Omotač tablete se može naći u fecesu. Pacijentima treba objasniti da je to normalna pojava.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Istovremena primena koja se ne preporučuje

Alkohol:

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

Kontrastna sredstva koja sadrže jod

Primenu metformina treba prekinuti pre ili u vreme ispitivanja kontrastnim sredstvom, a terapija metforminom se može nastaviti tek kada prođe 48 sati, pod uslovom da je funkcija bubrega bila ponovo procenjena i da je potvrđeno da je stabilna (videti odeljak 4.2 i 4.4).

Kombinacije čija primena zahteva mere opreza

Neki lekovi mogu štetno da utiču na funkciju bubrega, što može povećati rizik od nastanka laktatne acidoze, npr. NSAIL, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze II (COX II), ACE inhibitore, antagoniste angiotenzin II receptora i diuretike, naročito one koji deluju na nivou Henleove petlje. Kada se počinje sa primenom ovih lekova odnosno kada se oni istovremeno primenjuju, potreban je strog nadzor funkcije bubrega.

Lekovi koji imaju intrinzičku hiperglikemijsku aktivnost, (npr. glukokortikoidi (sistemska i lokalna primena) i simpatomimetici)

Može biti potrebna češća kontrola koncentracije glukoze u krvi, naročito na početku terapije. Ako je potrebno, može se prilagoditi doza metformina tokom i nakon prekida terapije drugim lekovima.

Transporteri organskih katjona (engl. organic cation transporters, 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) može povećati gastrointestinalnu resorpciju i efikasnost metformina.
- Inhibitorima OCT2 (kao što su cimetidin, dolutegravir, ranolazin, trimetoprim, vandetanib, izavukonazol) može smanjiti eliminaciju metformina putem bubrega i tako dovesti do povećanja koncentracije metformina u plazmi.
- Inhibitorima i OCT1 i OCT2 (kao što su krizotinib, olaparib) može izmeniti efikasnost i renalnu eliminaciju metformina.

Tokom istovremene primene metformina sa ovim lekovima, savetuje se oprez posebno kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, jer se koncentracija metformina u plazmi može povećati. Ukoliko je to potrebno, treba razmotriti prilagođavanje doze metformina jer OCT inhibitori/induktori mogu promeniti efikasnost metformina.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nekontrolisana hiperglikemija u fazi perikonceptije i tokom trudnoće je povezana sa povećanim rizikom od nastanka kongenitalnih malformacija, prekida trudnoće, hipertenzije povezane sa trudnoćom, preeklampsije i perinatalne smrtnosti. Neophodno je održavati koncentraciju glukoze u krvi što bližim normalnim vrednostima tokom trudnoće kako bi smanjio rizik od neželjenih ishoda vezanih za hiperglikemiju kako za majku tako i za dete.

Metformin prolazi placentu i dostiže koncentracije koje mogu biti jednako velike kao i koncentracije kod majke.

Veliki broj podataka o primeni metformina kod trudnica (više od 1000 ishoda nakon izloženosti leku) iz kohortne studije iz registra i publikovanih podataka (meta analize, kliničke studije i registri) ne ukazuje na povećan rizik od nastanka kongenitalnih malformacija niti fetoneonatalne toksičnosti posle izloženosti metforminu u fazi perikonceptije i/ili tokom trudnoće.

Postoje ograničeni i neuverljivi podaci o dugotrajnom uticaju metformina na telesnu masu dece koja su bila izložena leku *in utero*. Izgleda da metformin ne utiče na motorni i socijalni razvoj dece uzrasta do 4 godina koja su bila izložena leku tokom trudnoće iako su podaci o dugotrajnom uticaju ograničeni.

Ukoliko je klinički neophodno, primenu metformina tokom trudnoće i u fazi koncepcije treba razmotriti kao dodatnu ili drugu u odnosu na insulin.

Dojenje

Metformin se izlučuje u mleko dojilja. Nisu primećena neželjena dejstva kod novorođenčadi/odojčadi koja doje. Ipak, usled ograničenih podataka, dojenje nije preporučeno tokom terapije metforminom. Odluku o prekidu dojenja treba doneti uzimajući u obzir važnost dojenja i potencijalna neželjena dejstva na dete.

Plodnost

Na plodnost mužjaka i ženki pacova nije uticao metformin u slučaju primene velikih doza, kao što je 600 mg/kg/dan, što je približno tri puta više od maksimalnih dnevno preporučenih doza kod ljudi, računato prema površini tela.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Monoterapija metforminom ne izaziva hipoglikemiju, tako da ne utiče na sposobnost upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama.

Međutim, pacijente treba upozoriti na rizik od nastanka hipoglikemije, kada se metformin koristi u kombinaciji sa drugim antidijabeticima (npr. derivatima sulfoniluree, insulinom, meglitinidom).

4.8. Neželjena dejstva

Podaci prikupljeni u periodu nakon puštanja leka u promet i iz kontrolisanih kliničkih ispitivanja, su pokazali da su neželjena dejstva kod pacijenata lečenih metforminom u obliku tableta sa produženim oslobađanjem bila slična onim kod pacijenata lečenih metforminom u obliku tableta sa trenutnim oslobađanjem leka.

Tokom započinjanja terapije, najčešće neželjene reakcije su mučnina, povraćanje, dijareja, bol u abdomenu i gubitak apetita, koje se spontano povlače u većini slučajeva.

Sledeće neželjene reakcije su moguće tokom terapije lekom Gluformin XR.

Učestalost je definisana kao: 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 ($< 1/10000$).

U okviru svake grupe, neželjene reakcije su navedene prema opadajućoj ozbiljnosti.

Poremećaji metabolizma i ishrane

Često

- Smanjenje/ nedostatak vitamina B₁₂ (videti odeljak 4.4.)

Veoma retko:

- Laktatna acidoza (videti odeljak 4.4.)

Poremećaji nervnog sistema

Često:

- Poremećaj čula ukusa

Gastrointestinalni poremećaji

Veoma često:

- Gastrointestinalni poremećaji kao što su mučnina, povraćanje, dijareja, bol u abdomenu i gubitak apetita. Ova neželjena dejstva se javljaju najčešće tokom početka terapije i prolaze spontano u većini slučajeva. Postepeno povećavanje doze može poboljšati gastrointestinalnu podnošljivost.

Hepatobilijarni poremećaji

Veoma retko:

- Izolovani slučajevi poremećaja testova funkcije jetre ili hepatitisa koji prolaze po prekidu terapije metforminom.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Veoma retko:

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

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 pri dozama metformina do 85 g, iako je bilo slučajeva laktatne acidoze. Predoziranje sa metforminom ili pridruženi faktori rizika mogu dovesti do laktatne acidoze. Laktatna acidoza je urgentno stanje koje se mora lečiti u bolnici. Najefikasniji metod uklanjanja laktata i metformina je hemodijaliza.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Lekovi koji se upotrebljavaju u dijabetesu (antidijabetici); bigvanidini

ATC šifra: A10BA02

Mehanizam dejstva

Metformin je bigvanid sa antihyperglikemijskim dejstvom koji smanjuje kako bazalnu tako i postprandijalnu koncentraciju glukoze u plazmi. Ne stimuliše sekreciju insulina i samim tim ne izaziva hipoglikemiju. Metformin smanjuje bazalnu hiperinsulinemiju i u kombinaciji sa insulinom, smanjuje potrebu za istim.

Metformin deluje višestrukim mehanizmima:

Metformin smanjuje produkcije glukoze u jetri.

Metformin poboljšava periferno preuzimanje i potrošnju glukoze, delimično povećanjem delovanja insulina.

Metformin menja promet glukoze u crevima: povećava preuzimanje iz cirkulacije, a smanjuje resorpciju iz hrane. Dodatni mehanizmi koji se odnose na delovanje u crevima, uključuju povećanje oslobađanja peptida sličnom glukagonu 1 (GLP-1) i smanjenje resorpcije žučne kiseline.

Metformin može da poboljša lipidni status kod osoba sa hiperlipidemijom.

U kliničkim studijama, je primena metformina bila povezana sa stabilnom telesnom masom ili umerenim smanjenjem telesne mase.

Metformin menja mikrobiom creva.

Metformin je adenzin monofosfat-protein-kinazni (AMPK) aktivator i povećava transportni kapacitet svih do sada poznatih tipova membranoznih glukoznih transportera (engl. *types of membrane glucose transporters*, GLUT).

Klinička efikasnost

Smanjenje rizika za pojavu ili odlaganje ispoljavanja dijabetes melitusa tip 2

Program prevencije dijabetesa (engl. *Diabetes Prevention Program*, DPP) je bilo multicentrično, randomizovano kontrolisano kliničko ispitivanje kod odraslih čiji je cilj bio procena efikasnosti intenzivne intervencije u izmeni životnog stila ili metformina, u cilju prevencije ili odlaganja ispoljavanja dijabetes melitusa tip 2. Kriterijumi za uključivanje u ispitivanje su bili starosna dob ≥ 25 , indeks telesne mase (BMI) $\geq 24 \text{ kg/m}^2$ ($\geq 22 \text{ kg/m}^2$ za azijske Amerikance) i izmenjenu tolerancije na glukozu uz glukozu u plazmi natašte od 95 - 125 mg/dL (ili $\leq 125 \text{ mg/dL}$ za američke Indijance). Pacijenti su ili bili tretirani intenzivnim intervencijama na način života, 2x850 mg metformina plus standardna promena načina života ili placebom plus standardna promena načina života.

Prosečne početne vrednosti učesnika u DPP (n=3234 za 2,8 godine) bile su starost $50,6 \pm 10,7$ godina, glukoza u plazmi natašte $106,5 \pm 8,3$ mg/dL, glukoza u plazmi nakon drugog sata u testu oralnim opterećenjem glukozom $164,6 \pm 17,0$ mg/dL, uz indeks telesne mase (BMI) $34,0 \pm 6,7$ kg/m². Intenzivna intervencija u izmeni životnog stila kao i metformin značajno su smanjili rizik za razvoja dijabetesa u odnosu na placebo, 58% (95% CI 48-66%) odnosno 31% (95% CI 17-43%).

Prednost intervencije u izmeni životnog stila u odnosu na metformin bila je veća kod starijih osoba. Pacijenti koji su imali najviše koristi od terapije metforminom bili su stariji od 45 godina, sa indeksom telesne mase jednakim ili iznad 35 kg/m², početnom vrednošću glukoze u plazmi nakon drugog sata od 9,6-11,0 mmol/L, početnim HbA1C jednakim ili iznad 6,0% ili sa anamnezom gestacionog dijabetesa. Da bi se sprečio jedan slučaj novog dijabetesa tokom tri godine u celoj populaciji DPP, 6,9 pacijenata je moralo da učestvuje u grupi sa intenzivnom intervencijom u izmeni životnog stila i 13,9 u grupi sa metforminom. Tačka postizanja kumulativne incidence dijabetesa koja je jednaka 50% je odložena za oko tri godine u grupi na metforminu u poređenju sa grupom na placebo.

Studija ishoda *Programa prevencije dijabetesa* (engl. *Diabetes Prevention Program Outcomes Study*, DPPOS) je dugoročna studija praćenja DPP koja je uključila više od 87% originalne DPP populacije za dugoročno praćenje.

Među učesnicima DPPOS (n = 2776), kumulativna učestalost dijabetesa u 15 godini je 62% u grupi sa placebo, 56% u grupi sa metforminom i 55% u grupi sa intenziviranom intervencijom u izmeni životnog stila. Neobrađene stope dijabetesa su 7,0; 5,7 i 5,2 slučaja na 100 osoba-godina među učesnicima sa placebo, metforminom odnosno sa intenziviranom intervencijom u izmeni životnog stila. Smanjenje rizika za razvoj dijabetesa bilo je 18% (*hazard ratio* (HR) 0,82; 95% CI 0,72-0,93; p = 0,001) za grupu sa metforminom i 27% (HR 0,73; 95% CI 0,65-0,83; p <0,0001) za grupu sa intenziviranom intervencijom u izmeni životnog stila, u poređenju sa grupom sa placebo. Za agregatnu mikrovaskularnu krajnju tačku nefropatije, retinopatije i neuropatije, ishod nije bio značajno različit između lečenih grupa, ali među učesnicima koji nisu razvili dijabetes tokom DPP / DPPOS, prevalencija ukupnog mikrovaskularnog ishoda bila je za 28% manja u poređenju sa onima koji su razvili dijabetes (odnos rizika 0,72; 95% CI 0,63-0,83; p<0,0001). Nema dostupnih komparativnih podataka za metformin o makrovaskularnim ishodima kod pacijenata sa IGT i/ili IFG i/ili povišenim HbA1C.

Objavljeni faktori rizika za razvoj dijabetes melitusa tip 2 uključuju: azijsku ili afro-američku etničku pripadnost, životno dob od 40 godina, dislipidemiju, hipertenziju, gojaznost ili prekomernu telesnu masu, starost, porodičnu istoriju dijabetesa, istoriju gestacionog dijabetesa melitusa i sindrom policističnog jajnika (engl. *polycystic ovary syndrome*, PCOS). Potrebno je primeniti nacionalne smernice o prevenciji ili odlaganju ispoljavanja dijabetes melitusa tip 2 i predijabetesa.

Pacijente sa velikim rizikom treba identifikovati primenom Nacionalnog vodiča o prevenciji ili odlaganju ispoljavanja dijabetes melitusa tip 2 i predijabetesa.

Terapija dijabetes melitusa tip 2

Prospektivna, randomizovana studija (engl. *prospective randomised study*, UKPDS) je utvrdila dugotrajnu korist intenzivne kontrole glikemije kod pacijenata sa prekomernom telesnom masom, sa dijabetes melitusom tip 2 koji su bili na terapiji sa metformin-hidrohloridom sa trenutnim oslobađanjem, kao terapije prvog izbora nakon što režim ishrane nije dala rezultate.

Analiza rezultata dobijenih u grupi pacijenata sa prekomernom telesnom masom koji su bili na terapiji metforminom sa trenutnim oslobađanjem nakon što režim ishrane nije dao rezultate je pokazala:

- značajno smanjenje apsolutnog rizika od bilo koje komplikacije vezane za dijabetes u grupi koja je primila metformin (29,8 događaja/1000 pacijent-godina) u odnosu na grupu koja je bila samo na dijetetskom režimu ishrane (43,3 događaja / 1000 pacijent-godina); p=0,0023 i u odnosu na grupe koje su sa kombinovanom terapijom sulfoniluree odnosno insulinskom monoterapijom (40,1 događaja /1000 pacijent-godina); p=0,0034;
- značajno smanjenje apsolutnog rizika od ukupne smrtnosti: u grupi koja je primala metformin 7,5 događaja/1000 pacijent-godina, u grupi koja je koristila samo dijetetski režim ishrane 12,7 događaja/1000 pacijent-godina; p=0,017;

- značajno smanjenje apsolutnog rizika od ukupne smrtnosti: u grupi koja je primala metformin 13,5 događaja /1000 pacijent-godina u poređenju sa grupom koja je bila samo na dijetskom režimu ishrane 20,6 događaja/1000 pacijent-godina ($p=0,011$), i u poređenju sa grupama koje su lečene monoterapijama derivatima sulfoniluree i insulinom 18,9 događaja / 1000 pacijent-godina ($p=0,021$);
- značajno smanjenje apsolutnog rizika od infarkta miokarda: metformin 11 događaja/1000 pacijent-godina, samo na dijetskom režimu ishrane 18 događaja/1000 pacijent-godina ($p=0,01$).

Korist u smislu kliničkog ishoda nije dokazana kad je metformin primenjen kao lek drugog izbora u kombinaciji sa derivatima sulfoniluree.

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

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Posle uzimanja jednokratne oralne doze tableta sa produženim oslobađanjem, resorpcija metformina je značajno odložena u odnosu na tablete sa trenutnim oslobađanjem, sa T_{max} 7 sati (T_{max} za tablete sa trenutnim oslobađanjem je 2,5 sati).

U stanju ravnoteže, kao i kod tableta sa trenutnim oslobađanjem, C_{max} i PIK se ne povećavaju proporcionalno u odnosu na primenjenu dozu. Vrednost PIK je nakon primene jedne tablete od 2000 mg sa produženim oslobađanjem slična onoj nakon primene 1000 mg tablete sa trenutnim oslobađanjem dva puta dnevno.

Interindividualna varijabilnost C_{max} i PIK metformin tableta sa produženim oslobađanjem je uporediva sa tabletama sa trenutnim oslobađanjem.

Kada se tablete sa produženim oslobađanjem primenjuju u uslovima gladovanja, vrednost PIK je smanjena za 30% (C_{max} i T_{max} ostaju nepromenjene).

Prosečna resorpcija metformina sa produženim oslobađanjem se skoro ne menja nakon obroka.

Nije zabeležena akumulacija nakon primene ponovljenih doza 2000 mg tableta sa produženim oslobađanjem.

Nakon oralne primene 1500 mg metformina, (2 x 750 mg), tableta sa produženim oslobađanjem, srednja vrednost koncentracije u plazmi od 1193 nanograma/mL se dostiže u proseku za 5 sati (raspon od 4 do 12 sati).

Na osnovu parametara C_{max} i PIK, metformin 750 mg tableta sa produženim oslobađanjem je bioekvivalentna sa metformin 500 mg tabletom, u dozi od 1500 mg, kod zdravih pacijenata nakon uzimanja obroka.

Nakon oralne primene metformina 1000 mg, tablete sa produženim oslobađanjem, srednja vrednost koncentracije u plazmi od 1214 nanograma/mL se dostiže u proseku za 5 sati (raspon od 4 do 10 sati).

Na osnovu parametara C_{max} i PIK, metformin 1000 mg tableta sa produženim oslobađanjem je bioekvivalentna sa metformin 500 mg tabletom sa produženim oslobađanjem, u dozi od 1000 mg, kod zdravih pacijenata nakon uzimanja obroka.

Kada se tableta sa produženim oslobađanjem od 1000 mg primeni nakon obroka, vrednost PIK se povećava za 77% (C_{max} se poveća za 26%, a T_{max} se neznatno produži za otprilike 1 sat).

Distribucija

Vezivanje za proteine plazme je zanemarljivo. Metformin ulazi u eritrocite. Maksimalna koncentracija u krvi

je manja od maksimuma koncentracije u plazmi, a postiže se približno u isto vreme. Eritrociti najverovatnije predstavljaju sekundarni odeljak distribucije metformina. Srednji volumen distribucije (Vd) se kreće između 63-276 L.

Biotransformacija

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

Eliminacija

Renalni klirens metformina je > 400 mL/min što ukazuje da se metformin eliminiše glomerularnom filtracijom i tubularnom sekrecijom. Posle oralne doze poluvreme eliminacije je približno 6,5 sati.

Sa oštećenjem funkcije bubrega, renalni klirens se smanjuje proporcionalno klirensu kreatinina, čime je produženo i poluvreme eliminacije, što dovodi do povećane koncentracije metformina u plazmi.

Karakteristike kod posebnih grupa pacijenata

Oštećenje funkcije bubrega

Raspoloživi podaci kod pacijenata sa umerenom insuficijencijom bubrega su retki i ne mogu se izvesti pouzdane procene o sistemskoj izloženosti metforminu u ovoj grupi u odnosu na pacijente sa očuvanom funkcijom bubrega. Zbog toga je prilagođavanje doze potrebno izvršiti nakon razmatranja odnosa kliničke efikasnosti i podnošljivosti (videti odeljak 4.2).

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci o bezbednosti leka, zasnovani na konvencionalnim studijama bezbednosne farmakologije, toksičnosti pri ponovljenim dozama, genotoksičnosti, karcinogenom potencijalu i reproduktivnoj toksičnosti, pokazuju da ne postoji poseban rizik pri primeni kod ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Gluformin XR, 500 mg, tablete sa produženim oslobađanjem:

Intragranularni sastojci:

Karmeloza-natrijum;

Celuloza, mikrokristalna.

Ekstragranularni sastojci:

Hipromeloza;

Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;

Magnezijum-stearat.

Gluformin XR, 750 mg, tablete sa produženim oslobađanjem:

Intragranularni sastojci

Karmeloza-natrijum;

Celuloza, mikrokristalna.

Ekstragranularni sastojci:

Hipromeloza;

Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;

Magnezijum-stearat.

Gluformin, XR 1000 mg, tablete sa produženim oslobađanjem:

Kalcijum-hidrogenfosfat, bezvodni;

Karmeloza-natrijum, hipromeloza;

Povidon (90F);

Kalcijum- hidrogenfosfat, bezvodni;

Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;
Magnezijum-stearat.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

2 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je blister (PVC/PVDC-Al) sa 10 tableta sa produženim oslobađanjem.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 3 blistera sa po 10 (ukupno 30) tableta sa produženim oslobađanjem i Uputstvo za lek.

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

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM AD VRŠAC
Beogradski put bb
Vršac

8. BROJEVI DOZVOLA ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole:

Gluformin XR, 500 mg, tablete sa produženim oslobađanjem: 515-01-00728-21-001

Gluformin XR, 750 mg, tablete sa produženim oslobađanjem: 515-01-00729-21-001

Gluformin XR, 1000 mg, tablete sa produženim oslobađanjem: 515-01-00730-21-001

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

Datum prve dozvole: 19.09.2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Septembar, 2023.