

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Metfodiab[®], 500 mg, film tableta,
Metfodiab[®], 1000 mg, film tableta,

INN: metformin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Aktivna supstanca: metformin-hidrohlorid.

Metfodiab 500 mg: jedna film tableta sadrži metformin-hidrohlorid 500 mg.
Metfodiab 1000 mg: jedna film tableta sadrži metformin-hidrohlorid 1000 mg.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Metformin, 500 mg: okrugle, bikonveksne film tablete, bele boje, prečnika 11,0 mm, bez podeone linije, sa utisnutom oznakom 'MF' na jednoj strani tablete.

Metformin, 1000 mg: bikonveksne, ovalne film tablete, bele boje, 19,0 x 11,0 mm, sa podeonom linijom na jednoj strani i utisnutim oznakama 'M' sa jedne strane i 'T' sa druge strane podeone linije.
Podeona linija služi samo da olakša lomljenje da bi se lek lakše progutao, a ne za podelu na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Terapija dijabetes melitusa tip 2, pogotovu kod gojaznih pacijenata kod kojih dijetetski režim i fizička aktivnost ne daju adekvatnu kontrolu glikemije.

- Kod odraslih, Metfodiab tablete mogu da se koriste kao monoterapija ili u kombinaciji sa drugim oralnim antidijabeticima ili sa insulinom.
- Kod dece starije od 10 godina i adolescenata, Metfodiab tablete mogu da se koriste kao monoterapija ili u kombinaciji sa insulinom.

Pokazalo se da je kod odraslih gojaznih pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 koji su koristili metformin kao terapiju prvog izbora nakon što dijetetski režim nije dao rezultate došlo do redukcije komplikacija dijabetesa (videti odeljak 5.1).

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

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

Monoterapija ili kombinacija sa drugim oralnim antidijabeticima

Uobičajena početna doza je 500 ili 850 mg metformin-hidrohlorida, 2 do 3 puta dnevno, koja se uzima uz ili posle obroka.

Posle 10 do 15 dana, dozu treba prilagoditi na osnovu izmerenih koncentracija šećera u krvi. Postepeno povećavanje doze može poboljšati gastrointestinalnu podnošljivost.

Maksimalna doza metformin-hidrohlorida koja se preporučuje je 3 g dnevno, uzeta u tri pojedinačne doze.

Ukoliko se namerava prelazak sa jednog oralnog antidijetika na drugi: prekinuti sa upotrebom leka koji je trenutno u upotrebi i započeti sa prethodno navedenim dozama metformin-hidrohlorida.

Kombinacija sa insulinom

Metformin i insulin mogu biti korišćeni u kombinovanoj terapiji da bi se postigla bolja glikoregulacija. Metformin-hidrohlord se daje pri uobičajenoj početnoj dozi od 500 ili 850 mg 2-3 puta dnevno, dok se doza insulina prilagođava na osnovu koncentracije šećera u krvi.

Stariji pacijenti

S obzirom na to da renalna funkcija kod starijih pacijenata može biti oslabljena, doziranje metformina bi trebalo prilagođavati na osnovu renalne funkcije. Neophodna je redovna procena funkcije bubrega (videti odeljak 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega

Pre započinjanja terapije lekovima koji sadrže metformin, potrebno je proceniti brzinu glomerularne filtracije (GFR), a zatim najmanje jednom godišnje nakon toga. Kod pacijenata sa povećanim rizikom od dalje progresije oštećenja funkcije bubrega i kod starijih pacijenata, funkciju bubrega treba procenjivati češće, npr. na svakih 3-6 meseci.

GFR (mL/min)	Ukupna maksimalna dnevna doza (podeljena u 2-3 dnevne doze)	Dodatno razmotriti
60-89	3000 mg	Može se razmatrati smanjenje doze u odnosu na slabljenje funkcije bubrega
45-59	2000 mg	Faktori koji mogu da povećaju rizik od laktatne acidoze (videti odeljak 4.4) moraju biti razmotreni pre započinjanja terapije metforminom. Početna doza iznosi najviše polovinu maksimalne doze.
30-44	1000 mg	
<30	-	Metformin je kontraindikovano

Pedijatrijska populacija

Monoterapija ili kombinacija sa insulinom

- Metfodiab tablete mogu da koriste deca uzrasta od 10 godina i adolescenti.
- Uobičajena početna doza je jedna tableta od 500 mg ili 850 mg jednom dnevno, koja se uzima uz obrok ili posle obroka.

Posle 10 do 15 dana, dozu treba prilagoditi na osnovu izmerenih koncentracija šećera u krvi. Postepeno povećavanje doze može poboljšati gastrointestinalnu podnošljivost. Maksimalna doza metformin-hidrohlorida koja se preporučuje je 2 g dnevno, podeljena na 2 do 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).
- Teška bubrežna insuficijencija ($GFR < 30 \text{ mL/min}$).
- Dijabetesna pre-koma.
- Akutna stanja sa potencijalom da promene renalnu funkciju kao što su: dehidracija, teška infekcija, šok.
- Akutna ili hronična bolest koja može da izazove hipoksiju tkiva kao što su: dekompenzovana srčana insuficijencija ili 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, veoma retka ali ozbiljna metabolička komplikacija, najčešće nastaje pri akutnom pogoršanju funkcije bubrega, kardiorespiratornim oboljenjima ili sepsi. Pri akutnom pogoršanju funkcije bubrega dolazi do nakupljanja metformina, što povećava rizik od laktatne acidoze.

U slučaju dehidracije (teška dijareja ili povraćanje, groznica ili smanjen unos tečnosti), lečenje metforminom treba privremeno prekinuti i preporučuje se potražiti pomoć lekara.

Kod pacijenata lečenih metforminom potreban je oprez kad se započinje primena lekova koji mogu akutno oštetiti funkciju bubrega (kao što su antihipertenzivi, diuretici i NSAIL).

Drugi faktori rizika za laktatnu acidozu su prekomeran unos alkohola, insuficijencija jetre, neadekvatno kontrolisan dijabetes, ketoza, dugotrajno gladovanje i druga stanja povezana sa hipoksijom, kao i istovremena primena lekova koji mogu uzrokovati laktatnu acidozu (videti odeljke 4.3 i 4.5).

Pacijenti i/ili staratelji moraju biti informisani o riziku od laktatne acidoze. Laktatnu acidozu karakterišu acidozna dispneja, bol u abdomenu, grčevi u mišićima, astenija i hipotermija praćena komom. U slučaju sumnje na simptome, pacijent treba da prestane da uzima metformin i odmah potraži medicinsku pomoć. Dijagnostički laboratorijski parametri su povećan pH krvi (< 7.35), povećana koncentracija laktata u plazmi ($> 5 \text{ mmol/L}$), povećan anjonski *gap* i odnos laktata i piruvata.

Funkcija bubrega

GFR je potrebno proceniti pre početka lečenja i redovno nakon toga, videti odeljak 4.2.

Metformin je kontraindikovano kod pacijenata sa $GFR < 30 \text{ mL/min}$ i njegovu primenu je potrebno privremeno prekinuti ako su prisutna stanja koja menjaju funkciju bubrega, videti odeljak 4.3.

Srčana funkcija

Pacijenti koji boluju od srčane insuficijencije imaju povećan rizik od hipoksije i bubrežne insuficijencije. Kod pacijenata sa stabilnom hroničnom srčanom insuficijencijom, moguća je primena metformina uz redovnu kontrolu srčane i bubrežne funkcije.

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

Primena jodnih kontrastnih sredstava

Intravaskularna primena jodnih kontrastnih sredstava može dovesti do nefropatije izazvane kontrastom, što dovodi do nakupljanja metformina i povećanja rizika od laktatne acidoze. Primenu metformina treba prekinuti pre ili tokom snimanja i sa njegovom primenom se sme ponovo započeti tek posle 48 sati, pod uslovom da je funkcija bubrega ponovo procenjena i da je potvrđeno da je stabilna, videti odeljke 4.2 i 4.4.

Hirurški zahvat

Primena metformina se mora prekinuti za vreme hirurškog zahvata pod opštom, spinalnom ili epiduralnom anestezijom. Sa terapijom se sme ponovo započeti tek nakon što je od hirurškog zahvata ili ponovnog uspostavljanja peroralne ishrane prošlo najmanje 48 sati i pod uslovom da je funkcija bubrega ponovo procenjena i da je potvrđeno da je stabilna.

Pedijatrijska populacija

Pre početka terapije metforminom treba potvrditi dijagnozu dijabetes melitusa tipa 2.

Tokom kontrolisane kliničke studije, upotrebom metformina tokom jedne godine, nije ustanovljen uticaj na rast i pubertet ali podaci o dejstvu metformina na rast i pubertet pri dužoj upotrebi nisu dostupni. Prema tome, potrebno je pažljivo pratiti dejstvo metformina na rast i pubertet, posebno kod dece koja su pred pubertetom.

Deca starosti od 10 do 12 godina

Svega petnaestoro dece između 10 i 12 godina starosti je učestvovalo u kontrolisanoj kliničkoj studiji koja je sprovedena među decom i adolescentima. Iako se efikasnost i bezbednost upotrebe metformina kod ove populacije dece ne razlikuje od efikasnosti i bezbednosti upotrebe metformina kod starije dece, specijalnu pažnju treba obratiti kada se propisuje metformin kod dece između 10 i 12 godina starosti.

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 svojom niskokalorijskom dijetom.

Dijabetes treba redovno pratiti uobičajenim laboratorijskim testovima.

Metformin sam po sebi nikada ne izaziva hipoglikemiju, mada se preporučuje oprez kada se koristi u kombinaciji sa insulinom ili drugim oralnim antidijabeticima (npr. derivatima sulfonilureje ili meglitinidima).

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Istovremena primena koja se ne preporučuje

Alkohol

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

Jodna kontrastna sredstva

Primena metformina se mora prekinuti pre ili tokom snimanja i sa njegovom primenom se sme ponovo započeti tek posle 48 sati, pod uslovom da je funkcija bubrega ponovo procenjena i da je potvrđeno da je stabilna, videti odeljke 4.2 i 4.4.

Kombinacije čija primena zahteva mere opreza

Neki lekovi mogu štetno uticati na funkciju bubrega, što može povećati rizik od laktatne acidoze npr. NSAIL, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze (COX) II, ACE inhibitore, antagoniste angiotenzin II receptora i diuretike, posebno diuretike Henleove petlje. Kada se takvi lekovi uvode ili primenjuju u kombinaciji sa metforminom, potrebno je pažljivo praćenje funkcije bubrega. .

Lekovi sa intrinzičnom hiperglikemijskom aktivnošću (npr. glukokortikoidi (sistemska i lokalna primena) i simpatikomimetici).

Potrebna je češća kontrola nivoa šećera u krvi, naročito na početku terapije. Ukoliko je neophodno, dozu antidijabetika treba prilagoditi tokom terapije sa ostalim lekovima i posle prestanka upotrebe.

Transporteri organskih katjona (OCT)

Metformin je supstrat za oba transportera OCT1 i OCT2.

Istovremena primena metformina sa:

- Inhibitorima OCT 1 (kao što je verapamil) može redukovati 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) mogu smanjiti bubrežnu eliminaciju metformina i time povećati koncentraciju metformina u plazmi.
- Inhibitorima oba OCT1 i OCT2 (kao što su krizotinib, olaparib) mogu promeniti efikasnost i renalno izlučivanje metformina.

Savetuje se oprez, posebno kod pacijenta sa oštećenom funkcijom bubrega, kada se ovi lekovi primenjuju istovremeno sa metforminom, budući da može doći do porasta koncentracije metformina u plazmi.

Prilagođavanje doze metformina može biti potrebno kod primene OCT inhibitora / induktora, budući da ovi lekovi mogu da promene efikasnost metformina.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nekontrolisani dijabetes (gestacioni ili stalni) tokom trudnoće je udružen sa povećanim rizikom za nastanak kongenitalnih anomalija i perinatalnog mortaliteta.

Ograničeni podaci o upotrebi metformina u trudnoći ne ukazuju da postoji povećani rizik za nastanak kongenitalnih anomalija. Studije na životinjama ne pokazuju neželjena dejstva kada je reč o trudnoći, embrionalnom ili fetalnom razvoju, porođaju ili postnatalnom razvoju (videti odeljak 5.3).

Kada pacijentkinja planira trudnoću ili tokom trudnoće, dijabetes ne treba lečiti metforminom, već treba koristiti insulin za održavanje koncentracije šećera u krvi u granicama normale koliko god je to moguće, da bi se smanjio rizik od fetalnih malformacija usled abnormalnih nivoa šećera u krvi.

Dojenje

Metformin se izlučuje u majčino mleko. Nisu zapažena neželjena dejstva kod dojenčadi. Međutim, s obzirom na to da su podaci ograničeni, dojenje se ne preporučuje tokom terapije metforminom. Odluku o prekidu dojenja treba doneti uzimajući u obzir korist od dojenja i potencijalni rizik od neželjenih dejstava kod dece.

Plodnost

Plodnost kod mužjaka i ženki pacova nije bila ugrožena kada su primenjivane doze metformina od 600/mg/kg/dan, što je približno 3 puta više od maksimalnih 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, tako da ne utiče na sposobnost upravljanja vozilom ili rukovanje mašinama.

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

4.8. Neželjena dejstva

Na početku terapije, najčešće neželjene reakcije su nauzeja, povraćanje, dijareja, abdominalni bol i gubitak apetita, koje u većini slučajeva prolaze spontano. Da bi ih izbegli, preporučuje se uzimanje metformina u 2 do 3 dnevne doze, kao i postepeno povećanje doze.

Sledeća neželjena dejstva su moguća tokom terapije sa metforminom. Učestalost pojave neželjenih dejstava definisana je 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).

Unutar svake grupe učestalosti, neželjene reakcije su navedene po opadanjućem redosledu prema ozbiljnosti.

Poremećaji metabolizma i ishrane:

Veoma retko:

- Laktatna acidoza (videti odeljak 4.4).
- Smanjena reapsorpcija vitamina B12 sa smanjenom koncentracijom u serumu tokom dugotrajne upotrebe metformina. Ovu etiologiju treba uzeti u obzir ukoliko pacijent dobije megaloblastnu anemiju.

Poremećaji nervnog sistema:

Često:

- Poremećaj čula ukusa.

Gastrointestinalni poremećaji:

Veoma često:

Gastrointestinalni poremećaji kao što su mučnina, povraćanje, dijareja, abdominalni bol i gubitak apetita. Ova neželjena dejstva se javljaju najčešće tokom početka terapije i prolaze spontano u većini slučajeva. Da bi ih izbegli, preporučuje se uzimanje metformina u 2 do 3 dnevne doze uz ili posle obroka. Postepeno povećavanje doze može takođe poboljšati gastrointestinalnu podnošljivost.

Hepatobilijarni poremećaji:

Veoma retko:

- Izolovani slučajevi poremećaja vrednosti u testovima funkcije jetre ili hepatitis koji prolaze nakon prekida terapije metforminom.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva:

Veoma retko:

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

Pedijatrijska populacija

U objavljenim podacima i podacima nakon što je lek pušten u promet i u kontrolisanim kliničkim studijama sa ograničenom pedijatrijskom populacijom starosti od 10 do 16 godina koja je primala terapiju tokom jedne godine, neželjeni događaji su bili slični po prirodi i težini kao i oni 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

4.9. Predoziranje

Hipoglikemija nije primećena pri dozama metformin-hidrohlorida do 85 g, iako je dolazilo do pojave laktatne acidoze. Predoziranje sa metforminom ili pridruženi faktori rizika mogu dovesti do laktatne acidoze. Laktatna acidoza je urgentno stanje i mora se tretirati u bolnici. Najefikasniji metod uklanjanja laktata i metformina je hemodijaliza.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antidiabetici; Lekovi koji snižavaju glukozu u krvi, isključujući insulin; bigvanidini

ATC šifra: A10BA02

Metformin je bigvanidin sa antihiperglikemijskim dejstvima koji smanjuje i bazalnu i postprandijalnu koncentraciju glukoze. Ne stimuliše sekreciju insulina, i samim tim ne izaziva hipoglikemiju.

Metformin može da deluje preko 3 mehanizma:

- (1) redukcijom stvaranja glukoze u jetri, i to putem inhibicije glukoneogeneze i glikogenolize.
- (2) poboljšanje perifernog preuzimanja i iskorišćenja glukoze povećanjem senzitivnosti na insulin u mišićima
- (3) odlaganjem intestinalne resorpcije glukoze.

Metformin stimuliše intracelularnu sintezu glikogena uticajem na glikogen sintaze.

Metformin povećava kapacitet transporta svih tipova membranoznih glukoznih transportera (GLUT).

Farmakodinamsko dejstvo

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

Kod ljudi, nezavisno od dejstva na glikemiju, metformin ima povoljna dejstva na metabolizam lipida. Ovo se pokazalo pri terapijskim dozama u kontrolisanim kliničkim studijama srednjeg ili dugog trajanja: metformin snižava vrednost ukupnog holesterola, LDL holesterola i triglicerida.

Klinička efikasnost

Prospektivna randomizovana (UKPDS) studija je ustanovila dugoročnu korist intenzivne kontrole glikemije kod odraslih pacijenata sa dijabetesom tip 2.

Analiza rezultata gojaznih pacijenata koji su bili na terapiji sa metforminom nakon što dijeta nije dala rezultate pokazala je:

- značajno sniženje apsolutnog rizika bilo koje komplikacije vezane za dijabetes u grupi sa metforminom (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 koje su primale kombinaciju sulfonilureje ili insulina, kao monoterapiju (40,1 događaja / 1000 pacijent-godina), $p=0,0034$;
- značajno smanjeenje apsolutnog rizika od mortaliteta vezanog za dijabetes: metformin 7,5 događaja / 1000 pacijent-godina, dijeta 12,7 događaja/1000 pacijent-godina, $p=0,017$;

- značajno smanjenje apsolutnog rizika od sveukupnog mortaliteta: metformin 13,5 događaja /1000 pacijent-godina u odnosu na dijetu 20,6 događaja / 1000 pacijent-godina ($p=0,011$), i u odnosu na grupe koje su primale kombinaciju sulfonilureje ili insulina, kao monoterapiju 18,9 događaja / 1000 pacijent-godina ($p=0,021$);
- značajno smanjenje apsolutnog rizika od infarkta miokarda: metformin 11 događaja / 1000 pacijent-godina, u odnosu na grupu koja je bila samo na dijeti, 18 događaja / 1000 pacijent-godina ($p=0,01$).

Upotreba metformina kao terapije drugog izbora, u kombinaciji sa sulfonilurejom, nije pokazala prednost u smislu kliničkih rezultata.

Kod dijabetesa tip 1 kombinacija metformina i insulina se koristila kod određenih pacijenata ali klinička korist ove kombinacije nije zvanično utvrđena.

Pedijatrijska populacija

Kontrolisane kliničke studije u ograničenoj pedijatrijskoj populaciji starosti od 10 do 16 godina koji su primali terapiju tokom jedne godine pokazala je sličan odgovor kontrole glikemije kao kod odraslih.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija:

Posle uzimanja oralne doze metformin-hidrohlorida, maksimalna koncentracija u plazmi (C_{max}) se dostiže za 2,5 sata (T_{max}). Apsolutna bioraspoloživost tablete metformin-hidrohlorida od 500 mg ili 850 mg je oko 50-60% kod zdravih osoba. Posle oralne doze, 20-30% frakcije koja se ne resorbuje izlučeno je fecesom.

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

Tokom uobičajenog doziranja i doznih rasporeda metformina, ravnotežne koncentracije u plazmi se dostižu između 24 i 48 sati i generalno su manje od 1mikrogram/mL. U kontrolisanim kliničkim studijama, maksimalna koncentracija metformina u plazmi (C_{max}) nije prešla 5 mikrograma/mL čak ni pri maksimalnim dozama.

Hrana blago usporava i smanjuje stepen resorpcije metformina. Posle administracije doze od 850 mg, primećeno je smanjenje za 40% maksimalne plazma koncentracije, smanjenje za 25% vrednosti PIK - površina ispod krive (eng. AUC - *area under the curve*) i produženje vremena za 35 minuta do pojave maksimalnih koncentracija u plazmi u odnosu na vrednosti natašte. Klinički značaj ovih saznanja je nepoznat.

Distribucija

Vezivanje za proteine plazme je zanemarljivo. Metformin ulazi u eritrocite. Maksimalna koncentracija u krvi je niža od vrednosti maksimalne koncentracije u plazmi i postiže se otprilike u isto vreme. Crvena krvna zrnca najverovatnije predstavljaju sekundarni prostor distribucije. Srednji volumen distribucije (V_d) se kreće 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 glomerularnom filtracijom i tubularnom sekrecijom. Posle oralne doze terminalno poluvreme eliminacije iznosi oko 6,5 sati. Sa oštećenom renalnom funkcijom, renalni klirens se smanjuje proporcionalno sa klirensom kreatinina tako da se poluvreme eliminacije produžava, što dovodi do povećanih koncentracija metformina u plazmi.

Ostale posebne populacije

Oštećenje bubrežne funkcije

Dostupni podaci o pacijentima sa umerenom bubrežnom insuficijencijom su retki i nije moguće napraviti pouzdanu procenu sistemske izloženosti metforminu u ovoj grupi u odnosu na osobe sa normalnom funkcijom bubrega. Zbog toga je prilagođavanje doze potrebno izvršiti nakon procene odnosa kliničke efikasnosti i podnosljivosti (videti odeljak 4.2).

Pedijatrijska populacija:

Studija sa pojedinačnom dozom: posle pojedinačne doze metformin-hidrohlorida od 500 mg pedijatrijski pacijenti su pokazali sličan farmakokinetički profil kao kod odraslih zdravih osoba.

Studija sa više doza: podaci su ograničeni na jednu studiju. Posle ponavljanja doza od 500 mg dva puta dnevno tokom 7 dana kod pedijatrijskih pacijenata maksimalna koncentracija u plazmi (C_{max}) i sistemska izloženost (PIK 0-t) smanjili su se za oko 33% odnosno 40% u odnosu na odrasle sa dijabetesom koji su primali dva puta dnevno 500 mg metformin-hidrohlorida tokom 14 dana. Pošto su doze individualno titrirane prema kontroli glikemije, ovo je od ograničenog kliničkog značaja.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Povidon K25;
Stearinska kiselina 50;
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni.

Sastav film obloge:
Opadry (White) OY-S-7257:
Hipromeloza 5cP;
Titan-dioksid;
Hipromeloza 15cP;
Hipromeloza 50cP;
Makrogol 400.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe je 3 (tri) godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja i posebne opreme za upotrebu, primenu ili implantaciju leka

Unutrašnje pakovanje je PVC/Al blister koji sadrži 10 film tableta.

Spoljnje pakovanje je kartonska kutija koja sadrži 3 PVC/Al blistera sa po 10 film tableta (ukupno 30 film tableta) 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

ACTAVIS D.O.O. BEOGRAD,
Đorđa Stanojevića 12, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Metfodiab[®], 500 mg: 515-01-01071-17-001

Metfodiab[®], 1000 mg: 515-01-01075-17-001

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

Datum prve dozvole: 17.09.2012.

Datum obnove dozvole: 08.12.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Decembar, 2017.