

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Belformin 500 mg filmom obložene tablete
Belformin 850 mg filmom obložene tablete
Belformin 1000 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Belformin 500 mg filmom obložene tablete: jedna filmom obložena tableta sadrži 500 mg metforminklorida što odgovara 390 mg metformina.
Belformin 850 mg filmom obložene tablete: jedna filmom obložena tableta sadrži 850 mg metforminklorida što odgovara 662,9 mg metformina.
Belformin 1000 mg filmom obložene tablete: jedna filmom obložena tableta sadrži 1000 mg metforminklorida što odgovara 779,9 mg metformina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Belformin 500 mg filmom obložene tablete su bijele do gotovo bijele, okrugle, bikonveksne, filmom obložene tablete ukošenih rubova s utisnutom oznakom „500“ na jednoj strani i bez oznake na drugoj.
Belformin 850 mg filmom obložene tablete su bijele do gotovo bijele, okrugle, bikonveksne, filmom obložene tablete ukošenih rubova s utisnutom oznakom „850“ na jednoj strani i bez oznake na drugoj.
Belformin 1000 mg filmom obložene tablete su bijele bikonveksne, filmom obložene tablete, u obliku kapsule, s razdjelnim urezom na obje strane. Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Za liječenje šećerne bolesti tipa 2, posebice bolesnika s prekomjernom tjelesnom masom, u slučajevima kada dijeta i tjelovježba ne rezultiraju odgovarajućom regulacijom glikemije:

- Odrasli mogu Belformin uzimati kao monoterapiju ili u kombinaciji s drugim oralnim antidijabeticima ili inzulinom
- Djeca od navršene 10. godine te adolescenti mogu uzimati Belformin kao monoterapiju ili u kombinaciji s inzulinom.

U odraslih bolesnika s prekomjernom tjelesnom težinom i šećernom bolešću tipa 2 koji su nakon neuspjeha dijete liječeni metforminom kao lijekom prvog izbora, opisano je smanjenje dijabetičkih komplikacija (vidjeti dio 5.1.).

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

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

Kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim oralnim antidijabeticima

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

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

Najviša preporučena doza metforminklorida je 3 grama dnevno, uzetih u 3 podijeljene doze.

Kod prijelaza s nekog drugog oralnog antidijabetika treba prekinuti davanje tog antidijabetika, a metformin uvoditi kako je iznad navedeno.

Kombinacija s inzulinom

Metformin i inzulin mogu biti korišteni u kombiniranoj terapiji kako bi se postigla bolja kontrola glikemije. Metforminklorid se daje u uobičajenoj početnoj dozi od 500 mg ili 850 mg 2 ili 3 puta dnevno, dok se doza inzulina prilagođava rezultatima mjerenja glikemije.

Stariji bolesnici

Zbog moguće oslabljene bubrežne funkcije u starijih bolesnika, doza metformina se mora prilagoditi bubrežnoj funkciji. Neophodna je redovita procjena bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.4.).

Oštećenje funkcije bubrega

GFR treba procijeniti prije početka liječenja lijekovima koji sadrže metformin 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 (podijeljena u 2-3 dnevne doze)	Dodatno razmotriti
60-89	3000 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.

Pedijatrijska populacija

Kao monoterapija ili u kombinaciji s inzulinom

- Belformin se može primjenjivati u djece od navršene 10. godine života te adolescenata.
- Uobičajena početna doza je 500 mg ili 850 mg metforminklorida jednom dnevno, uzeto tijekom ili nakon obroka.

Nakon 10 do 15 dana, dozu treba prilagoditi prema rezultatima mjerenja glikemije. Postepeno povećanje doze može poboljšati gastrointestinalnu podnošljivost.

Najviša preporučena doza metforminklorida je 2 grama dnevno, uzetih u 2 ili 3 odvojene doze.

Način primjene

Kroz usta.

Lijek se uzima tijekom ili nakon obroka.

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 ili 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 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.

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 zatajivanja imaju povećan rizik od hipoksije i bubrežnog zatajenja. U bolesnika sa stabilnim kroničnim srčanim zatajivanjem, moguća je primjena metformina uz redovitu kontrolu srčane i bubrežne funkcije.

Metformin je kontraindiciran u bolesnika s akutnim i nestabilnim srčanim zatajivanjem (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.

Pedijatrijska populacija

Dijagnoza šećerne bolesti tipa 2 mora biti potvrđena prije započinjanja liječenja metforminom.

Tijekom kontroliranih kliničkih ispitivanja u trajanju od godinu dana nije primijećen učinak na rast i pubertet, međutim dugoročni podaci o ovim specifičnim svojstvima nisu dostupni. Stoga se preporučuje pažljivo praćenje učinka metformina na navedene parametre kod djece koja se liječe metforminom, naročito prije puberteta.

Djeca starosti između 10 i 12 godina

U kontrolirana klinička ispitivanja kod djece i adolescenata bilo je uključeno samo 15 osoba starosti između 10 i 12 godina. Iako se djelotvornost i sigurnost primjene metformina kod ove djece nije razlikovala od djelotvornosti i sigurnosti primjene kod starije djece i adolescenata, kod propisivanja lijeka djeci između 10 i 12 godina preporučuje se poseban oprez.

Druge mjere opreza

Svi bolesnici trebaju nastaviti svoju dijetu s pravilnom raspodjelom unosa ugljikohidrata tijekom cijelog 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 u kombinaciji s inzulinom ili drugim oralnim lijekovima za liječenje šećerne bolesti (npr. preparatima sulfonilureje ili meglitinidima) savjetuje oprez.

Belformin sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija u 1 tableti (500 mg, 850 mg i 1000 mg), tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istodobna primjena koja se ne preporučuje

Alkohol

Intoksikacija alkoholom povezana je s povećanim rizikom od laktacidoze, osobito u slučajevima gladovanja, pothranjenosti ili oštećenja funkcije jetre.

Jodirana kontrastna sredstva

Primjena metformina se mora 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 hiperglikemičnim djelovanjem (npr. glukokortikoidi (sistemska i lokalna) i simpatomimetici)

Može biti potrebno provoditi češću kontrolu glikemije, posebno na početku terapije. Ako je potrebno, prilagoditi dozu metformina tijekom ili nakon prekida terapije 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 djelotvornost metformina.
- induktorima OCT1 (poput rifampicina) može povećati gastrointestinalnu apsorpciju i djelotvornost metformina.
- inhibitorima OCT2 (poput cimetidina, dolutegravira, ranolazina, trimetoprima, vandetaniba, izavukonazola) može smanjiti bubrežnu eliminaciju metformina i time prouzročiti povećanu koncentraciju metformina u plazmi.
- inhibitorima OCT1 i OCT2 (poput krizotiniba i olapariba) može izmijeniti djelotvornost i bubrežnu eliminaciju metformina.

Tijekom istodobne primjene metformina s ovim lijekovima savjetuje se oprez, osobito u bolesnika s oštećenjem bubrega, jer se koncentracija metformina u plazmi može povećati. Ukoliko je potrebno, može se razmotriti prilagodba doze metformina jer inhibitori/induktori OCT-a mogu izmijeniti djelotvornost metformina.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nekontrolirana šećerna bolest tijekom trudnoće (gestacijska ili permanentna), povezana je s povećanim rizikom od kongenitalnih anomalija i perinatalnog mortaliteta.

Ograničeni podaci o primjeni metformina u trudnica ne upućuju na povećani rizik od kongenitalnih anomalija. Studije na životinjama ne upućuju na štetne učinke metformina na trudnoću, embrionalni ili fetalni razvoj, porod i razvoj nakon poroda (vidjeti dio 5.3.).

Kada bolesnica planira trudnoću i za vrijeme trudnoće, preporučuje se da se šećernu bolest ne liječi metforminom, nego da se za održavanje razine glukoze u krvi što je moguće bliže normalnim vrijednostima koristi inzulin, 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 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.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Monoterapija metforminom ne uzrokuje hipoglikemiju i stoga nema učinka na sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima.

Međutim, bolesnike je potrebno upozoriti na rizik od hipoglikemije kada se metformin uzima u kombinaciji s drugim antidijabeticima (npr. preparatima sulfonilureje, inzulinom ili meglitinidima).

4.8. Nuspojave

Tijekom uvođenja metformina najčešće nuspojave su mučnina, povraćanje, proljev, bol u abdomenu i gubitak apetita koji se u većini slučajeva povlače spontano. Za sprječavanje ovih simptoma preporučljivo je metformin uzimati u 2 do 3 dnevne doze i doze povećavati polagano.

Pri terapiji metforminom mogu se pojaviti sljedeće nuspojave pri čemu je njihova učestalost definirana kao: 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 ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se utvrditi iz dostupnih podataka).

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

Poremećaji metabolizma i prehrane

Vrlo rijetko: laktacidoza (vidjeti dio 4.4.).

Tijekom dugotrajne primjene metformina smanjena je apsorpcija vitamina B₁₂ s posljedičnim padom njegove razine u serumu. Ovu je etiologiju potrebno uzeti u obzir ako se u bolesnika pojavi megaloblastična anemija.

Poremećaji živčanog sustava

Često: poremećaj okusa.

Poremećaji probavnog sustava

Vrlo često: mučnina, povraćanje, proljev, abdominalna bol, gubitak apetita.

Ove nuspojave pojavljuju se najčešće na početku terapije te se spontano povlače u većini slučajeva. Kako bi se spriječila njihova pojava, preporučeno je uzimati metformin u 2-3 dnevne doze, tijekom ili nakon obroka. Postupno povećanje doze također može poboljšati gastrointestinalnu podnošljivost lijeka.

Poremećaji jetre i žuči

Vrlo rijetko: pojedinačni slučajevi s odstupanjima u testovima jetrene funkcije ili s hepatitisom, koji se

povlače nakon prestanka primjene metformina.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

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

Pedijatrijska populacija

U podacima iz literature o slučajevima iz kliničke prakse i postmarketinškog praćenja te kontroliranim kliničkim ispitivanjima u ograničenoj pedijatrijskoj populaciji starosti 10 do 16 godina liječenoj tijekom 1 godine, opisane nuspojave su po svojoj prirodi i težini bile slične nuspojavama opisanim kod odraslih.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava:

Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)

Internetska stranica: www.halmed.hr ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine.

4.9. Predoziranje

Hipoglikemija nije zamijećena niti kod doza metforminklorida do 85 grama, iako se u takvim okolnostima pojavila laktacidoza. Velike doze metformina ili popratni čimbenici rizika mogu dovesti do laktacidoze. Laktacidoza je hitno medicinsko stanje i zahtjeva bolničko liječenje. Hemodijaliza je najučinkovitija metoda uklanjanja laktata i metformina.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: pripravci za liječenje šećerne bolesti (antidiabetici), bigvanidi, ATK oznaka: A10BA02

Mehanizam djelovanja

Metformin je bigvanid s antihiperglikemijskim učincima, koji jednako snižava bazalne i postprandijalne vrijednosti glukoze u plazmi. Ne potiče sekreciju inzulina te stoga ne izaziva hipoglikemiju.

Tri su mehanizma djelovanja metformina:

1. inhibicijom glukoneogeneze i glikogenolize smanjuje proizvodnju glukoze u jetri
2. povećanjem inzulinske osjetljivosti poboljšava periferni unos i iskoristivost glukoze u mišićima
3. odgađa apsorpciju glukoze u tankom crijevu.

Metformin potiče sintezu glikogena unutar stanica djelovanjem na glikogen sintetazu.

Metformin povećava prijenosni kapacitet svih poznatih tipova membranskih prijenosnika glukoze (GLUT).

Farmakodinamički učinci

U kliničkim studijama, primjena metformina povezuje se ili sa stabilnom tjelesnom težinom, ili s umjerenim gubitkom tjelesne težine.

U ljudi, neovisno o učinku na glikemiju, metformin ima pozitivan učinak i na metabolizam lipida. To je, pri terapijskim dozama, prikazano u kontroliranim srednjoročnim i dugoročnim kliničkim studijama:

metformin snižava razinu ukupnog kolesterola, LDL kolesterola i triglicerida.

Klinička djelotvornost

Prospektivnom randomiziranom studijom (UKPDS) utvrđena je dugoročna korist intenzivne regulacije glukoze u krvi u odraslih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2.

Analiza rezultata u pretilih bolesnika, koji su uzimali metformin nakon neuspješne dijete, pokazala je sljedeće:

- značajno smanjenje apsolutnog rizika za sve komplikacije vezane uz šećernu bolest u skupini liječenoj metforminom (29,8 događaja/1000 bolesnik-godina) u odnosu na skupinu liječenu samo dijetom (43,3 događaja/1000 bolesnik-godina), $p=0,0023$, kao 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 smrtnosti vezane uz šećernu bolest: metformin 7,5 događaja/1000 bolesnik-godina, samo dijeta 12,7 događaja/1000 bolesnik-godina, $p=0,017$
- značajno smanjenje apsolutnog rizika sveukupne smrtnosti: metformin 13,5 događaja/1000 bolesnik-godina, u odnosu na skupinu liječenu samo dijetom 20,6 događaja/1000 bolesnik-godina ($p=0,011$), kao i u odnosu na skupine liječene preparatima sulfonilureje, odnosno 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 ($p=0,01$).

Nije dokazana klinička korist pri primjeni metformina kao drugog lijeka u kombinaciji sa sulfonilurejom.

U nekih je bolesnika sa šećernom bolesti tipa 1 primijenjena kombinacija metformina i inzulina, ali klinička korist ove kombinacije nije formalno dokazana.

Pedijatrijska populacija

Kontrolirane kliničke studije u ograničenoj pedijatrijskoj populaciji starosti 10 do 16 godina liječenih tijekom 1 godine, pokazale su sličan odgovor u kontroli glikemije kao u odraslih.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon oralne primjene tableta metforminklorida, maksimalna koncentracija u plazmi (C_{max}) postiže se za otprilike 2,5 sata (t_{max}). U zdravih ispitanika, apsolutna bioraspoloživost pri primjeni 500 mg ili 850 mg metforminklorida otprilike je 50-60%. Nakon oralne primjene neapsorbirana frakcija izlučena fecesom iznosi 20-30%.

Nakon oralne primjene, apsorpcija metformina je podložna zasićenju i nepotpuna. Pretpostavlja se da je farmakokinetika apsorpcije metformina nelinearna.

U preporučenim dozama i pri uobičajenom rasporedu uzimanja, koncentracija metformina u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže postiže se unutar 24 do 48 sata te je uglavnom manja od 1 mikrograma/ml. U kontroliranim kliničkim studijama, maksimalna razina metforminklorida u plazmi (C_{max}) nije prešla 5 mikrograma/ml, čak i pri najvećoj primijenjenoj dozi.

Hrana smanjuje veličinu i neznatno odgađa apsorpciju metformina. Nakon oralne primjene tablete od 850 mg, zabilježen je 40% manja vršna koncentracija u plazmi, 25% manja površina ispod krivulje apsorpcije (AUC) i produljenje vremena do postizanja vršne koncentracije za 35 minuta. Kliničko značenje ovih rezultata nije poznato.

Distribucija

Neznatno se veže za bjelančevine plazme. Metformin se raspodjeljuje i u eritrocite. Vršna koncentracija u krvi niža je od vršne koncentracije u plazmi, i dostiže se otprilike u isto vrijeme. Crvene krvne stanice najvjerojatnije predstavljaju sekundarni odjeljak raspodjele. Srednja vrijednost volumena raspodjele (Vd) u rasponu je od 63 do 276 L.

Biotransformacija

Metformin se izlučuje urinom u nepromijenjenom obliku. Nema utvrđenih metabolita u ljudi.

Eliminacija

Bubrežni klirens metformina veći je od 400 ml/min, što upućuje da se metformin izlučuje glomerularnom filtracijom i tubularnom sekrecijom. Nakon oralne doze, prividni terminalni poluvijek izlučivanja iznosi otprilike 6,5 sati.

U slučaju oslabljene bubrežne funkcije, bubrežni klirens metformina smanjuje se razmjerno klirensu kreatinina te je stoga poluvrijeme izlučivanja produljeno s posljedično povećanom razinom metformina u plazmi.

Karakteristike u posebnim skupinama bolesnika

Oštećenje bubrežne funkcije

Dostupni podaci o osobama s umjerenim bubrežnim zatajenjem su rijetki i nije moguće napraviti pouzdanu procjenu sistemske izloženosti metforminu u ovoj skupini u odnosu na osobe s normalnom funkcijom bubrega. Stoga je prilagodbu doze potrebno izvršiti nakon razmatranja omjera kliničke djelotvornosti i tolerabilnosti (vidjeti dio 4.2.).

Pedijatrijska populacija

Studija jednokratne doze: nakon jednokratne doze od 500 mg metforminklorida, pedijatrijski su bolesnici pokazali sličan farmakokinetički profil kakav je uočen i u zdravih odraslih ispitanika.

Studija višekratne doze: podaci su ograničeni na jednu studiju. Nakon ponavljanih doza od 500 mg dva puta dnevno, tijekom 7 dana u pedijatrijskoj populaciji, vršna koncentracija u plazmi (C_{max}) i sistemska izloženost (AUC_{0-t}) bili su smanjeni za otprilike 33% odnosno 40% u usporedbi s odraslim bolesnicima sa šećernom bolešću koji su primali ponovljene doze metformina od 500 mg dva puta dnevno, tijekom 14 dana. S obzirom da je ova doza individualno titrirana na temelju vrijednosti glukoze u krvi, ovi su podaci ograničenog kliničkog značenja.

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

Belformin 500 i 850 mg filmom obložene tablete

Tabletna jezgra:

natrijev škroboglikolat, vrsta A

povidon

kukuruzni škrob

magnezijev stearat
bezvodni koloidni silicijev dioksid

Film ovojnica:

hipromeloza
makrogol
talk
titanijev dioksid (E171)
propilenglikol

Belformin 1000 mg filmom obložene tablete

Tabletna jezgra:

povidon
magnezijev stearat

Film ovojnica:

hipromeloza
makrogol 6000
makrogol 400

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

Belformin 500 mg i 850 mg filmom obložene tablete: 4 godine.

Belformin 1000 mg filmom obložene tablete: 3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Belformin 500 mg i 850 mg filmom obložene tablete: lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Belformin 1000 mg filmom obložene tablete: čuvati na temperaturi ispod 25°C na suhom mjestu.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Belformin 500 mg filmom obložene tablete: 100 (10x10) tableta u PVC/PVDC/Al blisteru.

Belformin 850 mg filmom obložene tablete: 30 (3x10) tableta u PVC/PVDC/Al blisteru i 120 (12x10) tableta u PVC/PVDC/Al blisteru.

Belformin 1000 mg filmom obložene tablete: 30 (3x10) tableta u PVC/PVDC/Al blisteru i 120 (12x10) tableta u PVC/PVDC/Al blisteru.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BELUPO lijekovi i kozmetika, d.d.
Ulica Danica 5
48 000 Koprivnica

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Belformin 500 mg filmom obložene tablete: HR-H-026183602
Belformin 850 mg filmom obložene tablete: HR-H-073438126
Belformin 1000 mg filmom obložene tablete: HR-H-370478732

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 20. srpanj 2011.
Datum posljednje obnove: 25. srpanj 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

19.02.2021.