

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Belformin 500 mg tablete s produljenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta s produljenim oslobađanjem.

Belformin 500 mg tableta s produljenim oslobađanjem je bijela do skoro bijela, okrugla, bikonveksna tableta s oznakom „500“ na jednoj strani i bez oznake na drugoj, promjera oko 12.15 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

- Smanjenje rizika ili odgoda nastupa šećerne bolesti tipa 2 u odraslih, pretilih bolesnika s IGT* i/ili IFG*, i/ili povišenim HbA_{1C} koji:
 - imaju visok rizik za nastanak razvijene šećerne bolesti tipa 2 (vidjeti dio 5.1) i
 - napreduju prema nastanku šećerne bolesti tipa 2 unatoč intenzivnoj promjeni životnih navika tijekom zadnjih 3 do 6 mjeseci.

Bolesnik se treba pridržavati promijenjenih životnih navika i nakon početka uzimanja metformina ukoliko nije spriječen iz medicinskih razloga.

*IGT: oštećena tolerancija glukoze (engl. *impaired glucose tolerance*)

*IFG: povećana glikemija natašte (engl. *impaired fasting glucose*)

- Liječenje šećerne bolesti tipa 2, posebice pretilih bolesnika, kada dijeta i tjelovježba sami za sebe ne dovode do zadovoljavajuće kontrole glikemije. Belformin tablete s produljenim oslobađanjem mogu se primjenjivati kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim peroralnim antidijabeticima ili inzulinom.

Lijek nije namijenjen za primjenu u djece.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

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

H A L M E D
09 - 05 - 2025
ODOBRENO

Kao monoterapija za smanjenje rizika ili odgodu nastupa šećerne bolesti tipa 2

- Liječenje metforminom treba uzeti u obzir samo u slučaju kada promjena životnih navika tijekom 3 do 6 mjeseci ne rezultira adekvatnom kontrolom glikemije.
- Uobičajena početna doza je jedna Belformin 500 mg tableta s produljenim oslobađanjem dnevno za vrijeme ili nakon večernjeg obroka.
- Nakon 10 do 15 dana, dozu treba prilagoditi u skladu s rezultatom glikemije (s ciljem postizanja vrijednosti OGTT i / ili FPG i / ili HbA_{1c} unutar normalnog raspona). Postepeno povećavanje doze može poboljšati gastrointestinalnu podnošljivost. Najviša preporučena doza je 4 Belformin 500 mg tablete s produljenim oslobađanjem (2000 mg) dnevno, za vrijeme večernjeg obroka.
- Preporučuje se redovito praćenje (svakih 3-6 mjeseci) glikemijskog statusa (OGTT i / ili FPG i / ili HbA_{1c} vrijednosti) kao i faktora rizika, kako bi se procijenila potreba za nastavkom, promjenom ili prekidom liječenja.
- Odluku o ponovnoj procjeni terapije potrebno je donijeti kada bolesnik naknadno započne s dijetom i/ili tjelovježbom ili mu promjena zdravstvenog stanja omogući promjenu životnih navika.

Kao monoterapija u liječenju šećerne bolesti tipa 2 ili u kombinaciji s drugim oralnim antidijabeticima

- Uobičajena početna doza je jedna Belformin 500 mg tableta s produljenim oslobađanjem dnevno za vrijeme ili nakon večernjeg obroka.
- Nakon 10 do 15 dana, dozu treba prilagoditi u skladu s rezultatom glikemije. Postepeno povećavanje doze može poboljšati gastrointestinalnu podnošljivost.
- Najviša preporučena doza je 4 Belformin 500 mg tablete s produljenim oslobađanjem dnevno.
- Povećanje doze potrebno je provoditi postepeno, s dozama od 500 mg svakih 10-15 dana, do maksimalno 2000 mg jednom dnevno, uz večernji obrok. Ako uz primjenu 2000 mg metforminklorida jednom dnevno u obliku tableta s produljenim oslobađanjem nije postignuta zadovoljavajuća kontrola glikemije, treba razmotriti primjenu doze od 1000 mg dva puta dnevno, uz obrok. Ukoliko se i tada ne postigne zadovoljavajuća kontrola glikemije, bolesnik može prijeći na standardne tablete metforminklorida s trenutnim oslobađanjem, do maksimalne doze od 3000 mg dnevno.
- Kod bolesnika koji se već liječe tabletama metforminklorida, početna dnevna doza ovog lijeka treba biti jednaka dnevnoj dozi tableta s trenutnim oslobađanjem metforminklorida. Kod bolesnika liječenih s dozom iznad 2000 mg dnevno, prijelaz na Belformin tablete s produljenim oslobađanjem se ne preporučuje.
- Kod prijelaza s nekog drugog oralnog antidijabetika, treba prekinuti davanje tog antidijabetika i Belformin uvoditi kako je iznad navedeno.

Kombinacija s inzulinom

Metformin i inzulin mogu biti korišteni u kombiniranoj terapiji kako bi se postigla bolja kontrola glikemije. Uobičajena početna doza lijeka Belformin 500 mg tablete s produljenim oslobađanjem je jedna tableta dnevno, dok se doza inzulina prilagođava rezultatima mjerenja glikemije.

Stariji bolesnici

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

U bolesnika u dobi od 60 godina i starijih nije utvrđena korist u smanjenju rizika ili odgodi nastupa šećerne bolesti tipa 2 i stoga se u ovih bolesnika ne preporučuje započinjanje liječenja metforminom u ovoj indikaciji (vidjeti dijelove 4.4. i 5.1.).

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	Dodatno razmotriti
60-89	2000 mg	Može se razmotriti sniženje doze u odnosu na slabljenje funkcije bubrega.
45-59	2000 mg	Prije nego što se počne razmatrati uvođenje metformin, 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

Sigurnost i djelotvornost lijeka Belformin u bolesnika mlađih od 18 godina nije ustanovljena.

Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Za primjenu kroz usta uz obrok. Tablete se ne smiju drobiti niti žvakati.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Bilo koja vrsta akutne metaboličke acidoze (kao što je laktacidoza, dijabetička ketoacidoza).
- Dijabetička pretkoma.
- Teško zatajenje bubrega (GFR < 30 ml/min).
- Akutna stanja koja mogu promijeniti bubrežnu funkciju poput:
 - dehidracije,
 - teške infekcije,
 - šoka.
- Bolest koja može izazvati tkivnu hipoksiju (osobito akutne bolesti ili pogoršanje kroničnih bolesti) poput:
 - dekompenziranog srčanog zatajenja,
 - respiratornog zatajenja,
 - nedavno preboljenog infarkta miokarda,
 - šoka.
- Jetrena insuficijencija, akutna alkoholna intoksikacija, alkoholizam.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Laktacidoza

Laktacidoza, vrlo rijetka, ali ozbiljna metabolička komplikacija, najčešće nastaje pri akutnom pogoršanju funkcije bubrega ili kardiorespiratornoj bolesti ili sepsi. Pri akutnom pogoršanju funkcije bubrega dolazi do nakupljanja metformina, što povećava rizik od laktacidoze.

U slučaju dehidracije (teški proljev ili povraćanje, vrućica ili smanjen unos tekućine), potrebno je privremeno prekinuti primjenu metformina i preporučuje se obratiti se zdravstvenom radniku.

U bolesnika liječenih metforminom potreban je oprez kad se započinje s primjenom lijekova koji mogu akutno oštetiti funkciju bubrega (kao što su antihipertenzivi, diuretici i NSAIL-ovi). Drugi čimbenici rizika za laktacidozu su prekomjerni unos alkohola, insuficijencija jetre, neodgovarajuće kontrolirana šećerna bolest, ketoza, dugotrajno gladovanje i svako stanje povezano s hipoksijom, kao i istodobna primjena lijekova koji mogu uzrokovati laktacidozu (vidjeti dijelove 4.3. i 4.5.).

Bolesnici i/ili njegovatelji moraju biti informirani o riziku od laktacidoze. Značajke laktacidoze su acidozna dispneja, bol u abdomenu, grčevi u mišićima, astenija i hipotermija nakon koje slijedi koma. U slučaju sumnje na simptome, bolesnik treba prestati uzimati metformin i odmah potražiti pomoć liječnika. Dijagnostički laboratorijski nalazi pokazuju snižen pH krvi ($<7,35$), povišene razine laktata u plazmi (>5 mmol/l) i povećan anionski procjep te omjer laktata i piruvata.

Bolesnici s potvrđenom ili suspektnom mitohondrijskom bolešću:

U bolesnika s potvrđenom mitohondrijskom bolešću kao što su sindrom mitohondrijske encefalopatije, laktacidoze i epizoda sličnih moždanom udaru (engl. *Mitochondrial Encephalopathy with Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes*, MELAS) i šećerna bolest i gluhoća naslijeđeni od majke (engl. *Maternal inherited diabetes and deafness*, MIDD), metformin se ne preporučuje zbog rizika od egzacerbacije laktacidoze i neuroloških komplikacija koje mogu dovesti do pogoršanja bolesti.

U slučaju znakova i simptoma koji upućuju na sindrom MELAS ili MIDD nakon uzimanja metformina, liječenje metforminom mora se odmah prekinuti i provesti hitna dijagnostička obrada.

Funkcija bubrega

GFR je potrebno procijeniti prije početka liječenja i redovito nakon toga, vidjeti dio 4.2. Metformin je kontraindiciran u bolesnika s $\text{GFR} < 30$ 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 kod bolesnika s akutnim i nestabilnim srčanim zatajenjem (vidjeti dio 4.3.).

Stariji bolesnici

Zbog ograničenih podataka o terapijskoj djelotvornosti metformina u smanjenju rizika ili odgodi nastupa šećerne bolesti tipa 2 u bolesnika u dobi od 60 godina i starijih, započinjanje liječenja ovog stanja metforminom ne preporučuje se u ovoj populaciji (vidjeti dijelove 4.2. i 5.1.).

Primjena jodnih kontrastnih sredstava

Intravaskularna primjena jodnih 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.

Druga upozorenja

Svi bolesnici trebaju nastaviti sa svojom dijetom na temelju pravilne raspodjele unosa ugljikohidrata tijekom cijelog dana. Pretili bolesnici trebaju nastaviti s redukcijskom dijetom.

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

Metformin može smanjiti razine vitamina B12 u serumu. Rizik od nastanka niskih razina vitamina B12 povećava se s povećanjem doze metformina, trajanjem liječenja i/ili u bolesnika s čimbenicima rizika za koje je poznato da uzrokuju nedostatak vitamina B12. U slučaju sumnje na nedostatak vitamina B12 (kao kod anemije ili neuropatije), potrebno je pratiti razine vitamina B12 u serumu. U bolesnika s čimbenicima rizika za nedostatak vitamina B12 moglo bi biti potrebno periodičko praćenje vitamina B12. Terapija metforminom treba se nastaviti sve dok se podnosi i nije kontraindicirana te dok je odgovarajuća korektivna terapija za nedostatak vitamina B12 predviđena u skladu s trenutnim kliničkim smjernicama.

Metformin, sam za sebe, ne uzrokuje hipoglikemiju, ali se kod primjene u kombinaciji s inzulinom ili preparatima sulfonilureje, savjetuje oprez.

Ovojnica tablete može biti prisutna u stolici. Bolesnicima treba objasniti da je to normalno.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, 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.

Jodna 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 (sistemi i lokalni) 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 hiperglikemija u perikoncepcijskoj fazi i tijekom trudnoće povezana je s povećanim rizikom od kongenitalnih anomalija gubitka trudnoće, trudnoćom inducirane hipertenzije, preeklampsije i perinatalnog mortaliteta. Tijekom trudnoće važno je održavati razine glukoze u krvi što je moguće bliže normalnim vrijednostima, kako bi se smanjio rizik pojave štetnih ishoda povezanih s hiperglikemijom u majke i njenog djeteta.

Metformin prolazi kroz placentu s razinama koje mogu biti visoke kao koncentracije u majke.

Velika količina podataka o trudnicama (više od 1000 izloženih ishoda) iz kohortnog ispitivanja temeljenog na registru i objavljenih podataka (meta-analize, klinička ispitivanja i registri) ne ukazuje na povećani rizik od kongenitalnih anomalija niti na feto/neonatalne toksičnosti nakon izlaganja metforminu u perikoncepcijskoj fazi i/ili tijekom trudnoće.

Postoje ograničeni i nejasni dokazi o učinku metformina na dugotrajni ishod tjelesne težine djece izložene *in utero*. Čini se kako metformin ne utječe na motorički i društveni razvoj djece do 4 godine izložene tijekom trudnoće iako su podatci o dugoročnim ishodima ograničeni.

Ako je klinički potrebno, primjena metformina može se razmotriti tijekom trudnoće i u perikoncepcijskoj fazi kao dodatak ili alternativa inzulinu.

Dojenje

Metformin se izlučuje u majčino mlijeko. Kod dojene novorođenčadi/male djece 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 je otprilike tri puta više od maksimalne preporučene doze 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

Metformin kao monoterapija ne uzrokuje hipoglikemiju i stoga nema utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

Međutim, bolesnici trebaju biti upozoreni na rizik hipoglikemije kada se metformin uzima u kombinaciji s drugim antidijabeticima (npr. preparatima sulfonilureje, inzulinom ili meglitinidima).

4.8. Nuspojave

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

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

Pri terapiji lijekom Belformin tablete s produljenim oslobađanjem mogu se pojaviti sljedeće nuspojave, a procjena njihove učestalosti temeljena je na sljedećoj podjeli: vrlo često: $\geq 1/10$; često $\geq 1/100$ i $<1/10$; manje često $\geq 1/1000$ i $< 1/100$; rijetko $\geq 1/10000$ i $<1/1000$, vrlo rijetko: $< 1/10000$.

Unutar svake skupine prema učestalosti nuspojave su poredane od težih prema blažima.

Poremećaji metabolizma i prehrane

Često: smanjenje/nedostatak vitamina B12 (vidjeti dio 4.4.).

Vrlo rijetko: laktacidoza (vidjeti dio 4.4.).

Poremećaji živčanog sustava

Često: poremećaji okusa.

Poremećaji probavnog sustava

Vrlo često: poremećaji probavnog sustava kao što su mučnina, povraćanje, proljev, bol u abdomenu i gubitak apetita. Ove nuspojave pojavljuju se najčešće prilikom započinjanja liječenja i u najvećem broju slučajeva spontano nestaju. Postupno povećavanje doze također može povećati gastrointestinalnu podnošljivost.

Poremećaji jetre i žuči

Vrlo rijetko: izolirani izvještaji o poremećenim vrijednostima testova jetrene funkcije ili hepatitisa koji su se povukli nakon prestanka terapije metforminom.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

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

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9. Predoziranje

Hipoglikemija nije zabilježena niti kod doza metformina do 85 g, iako se u takvim okolnostima pojavila laktacidoza. Jako predoziranje ili dodatni rizici od metformina mogu dovesti do laktacidoze. Laktacidoza je hitno medicinsko stanje i mora se liječiti hospitalno. Najučinkovitija metoda uklanjanja laktata i metformina je hemodijaliza.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

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

Metformin je bigvanid s antihiperglikemijskim učinkom i na bazalnu i na postprandijalnu hiperglikemiju. Ne potiče sekreciju inzulina te stoga ne uzrokuje hipoglikemiju.

Metformin smanjuje bazalnu hiperinzulinemiju, a u kombinaciji s inzulinom smanjuje potrebu za inzulinom.

Mehanizam djelovanja

Metformin ispoljava svoj antihiperglikemijski učinak putem višestrukih mehanizama:

- metformin smanjuje proizvodnju glukoze u jetri.
 - metformin olakšava ulazak i iskoristivost glukoze u perifernoj stanici djelomično povećavajući djelovanje inzulina.
 - metformin mijenja kretanje glukoze u crijevima: povećava se unos iz cirkulacije, a smanjuje se apsorpcija iz hrane. Dodatni mehanizmi koji se pripisuju crijevima uključuju povećanje oslobađanja glukagonu sličnog peptida-1 (GLP-1) i smanjenje resorpcije žučne kiseline.
- Metformin mijenja crijevni mikrobiom.

Metformin može poboljšati lipidni profil u osoba s hiperlipidemijom.

Uporaba metformina je u kliničkim ispitivanjima bila povezana ili sa stabilnom tjelesnom težinom ili s umjerenim gubitkom tjelesne težine.

Metformin je aktivator adenozin monofosfat-protein-kinaze (AMPK) i povećava transportni kapacitet svih tipova membranskih transportera glukoze (GLUT).

Klinička djelotvornost

Smanjenje rizika ili odgoda nastupa šećerne bolesti tipa 2

Program prevencije dijabetesa (engl: *Diabetes Prevention Program* (DPP)) bila je multicentrična randomizirana kontrolirana klinička studija kod odraslih ljudi u svrhu procjene djelotvornosti intenzivnih promjena životnih navika ili metformina na prevenciju ili odgodu nastupa šećerne bolesti tipa 2. Kriteriji uključivanja bili su: dob ≥ 25 godina, BMI $\geq 24 \text{ kg/m}^2$ ($\geq 22 \text{ kg/m}^2$ za Amerikance podrijetlom iz Azije) i intolerancija na glukozu uz glukozu na tašte u rasponu od 5,27 – 6,94 mmol/l (ili $\leq 6,94 \text{ mmol/l}$ za američke Indijance). Bolesnici su bili liječeni ili intenzivnom promjenom životnih navika ili primjenom metformina u dozi od 2x850 mg uz standardnu promjenu životnih navika ili su primali placebo uz standardnu promjenu životnih navika.

Srednje početne vrijednosti sudionika u studiji (n=3,234 tijekom 2,8 godina) bile su: dob $50,6 \pm 10,7$ godina, vrijednosti glukoze na tašte $5,91 \pm 0,46 \text{ mmol/L}$, vrijednosti glukoze u plazmi dva sata nakon primjene glukoze kroz usta (OGTT) $9,14 \pm 0,94 \text{ mmol/L}$ i BMI $34,0 \pm 6,7 \text{ kg/m}^2$. Intenzivna promjena životnih navika kao i metformin, značajno su smanjili rizik od nastanka razvijenog dijabetesa uspoređujući s placebom, 58% (95% CI 48-66%) odnosno 31% (95% CI 17-43%).

Prednost promjene životnih navika nad metforminom bila je veća u starijih osoba.

Bolesnici koji su imali najviše koristi od liječenja metforminom bili su u dobi do 45 godina, s BMI jednakim ili većim od 35 kg/m^2 , s početnim rasponom vrijednosti razine glukoze u krvi 2 sata nakon jela od 9,6-11,0 mmol/L ili s gestacijskim dijabetesom u anamnezi.

Kako bi se izbjegao jedan slučaj nastanka razvijenog dijabetesa tijekom tri godine u cijeloj populaciji

DPP-a, 6,9 bolesnika trebalo je sudjelovati u grupi koja je provela intenzivnu promjenu životnih navika i 13,9 bolesnika u grupi koja je primala metformin. Dostizanje kumulativne incidencije dijabetesa u iznosu od 50 % bilo je odgođeno za tri godine u grupi koja je primala metformin u odnosu na placebo.

Studija ishoda programa prevencije dijabetesa (engl: *Diabetes Prevention Program Outcomes Study* (DPPOS)) je dugoročna studija praćenja DPP-a koja uključuje više od 87% populacije obuhvaćene DPP-om u svrhu dugoročnog praćenja.

Među sudionicima DPPOS-a ($n=2,776$), kumulativna incidencija dijabetesa u 15. godini praćenja je 62% u placebo grupi, 56% u grupi koja je primala metformin i 55% u grupi koja je primijenila intenzivnu promjenu životnih navika. Grube stope dijabetesa su 7,0; 5,7; i 5,2 slučaja na 100 osoba - godina unutar placebo grupe, grupe koja je primala metformin i grupe koja je primijenila intenzivnu promjenu životnih navika. Smanjenje rizika od nastanka dijabetesa iznosilo je 18% (omjer rizika engl. *Hazard Ratio* (HR) 0,82; 95% CI 0,72–0,93; $p=0,001$) u grupi koja je uzimala metformin i 27% (HR 0,73; 95% CI 0,65–0,83; $p<0,0001$) u grupi koja je primijenila intenzivnu promjenu životnih navika, uspoređujući s placebom. Zbirni mikrovaskularni ishod koji uključuje nefropatiju, retinopatiju i neuropatiju nije se značajno razlikovao između ispitivanih grupa, ali među sudionicima koji nisu razvili dijabetes tijekom DPP/DPPOS, prevalencija zbirnog mikrovaskularnog ishoda bila je manja za 28% u usporedbi s onima koji su razvili dijabetes (Risk Ratio 0,72; 95% CI 0,63-0,83; $p<0,0001$).

Prospektivni usporedni podaci za metformin i makrovaskularne ishode u bolesnika s IGT i/ili IFG i /ili povišenim HbA_{1C} nisu dostupni.

Publicirani faktori rizika za nastanak dijabetesa tipa 2 uključuju: dob iznad 40 godina, dislipidemiju, hipertenziju, pretilost ili prekomjernu tjelesnu težinu, pozitivnu obiteljsku anamnezu u prvoj liniji, povijest gestacijskog dijabetesa, sindrom policističnih jajnika i etničku i rasnu pripadnost (azijati i afroamerikanci).

Potrebno je razmotriti važeće nacionalne smjernice za definiciju predijabetesa.

Liječenje šećerne bolesti tipa 2

Prospektivnom, randomiziranom studijom (UKPDS) uspostavljena je dugoročna korist stroge kontrole glukoze u krvi kod bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti liječenih tabletama metformina s trenutnim oslobađanjem kao prvom linijom liječenja nakon što dijeta nije dala zadovoljavajuće rezultate.

Analiza rezultata kod pretilih bolesnika koji su, nakon što se dijeta pokazala nedostatnom, liječeni metforminom pokazala je:

- značajno smanjenje apsolutnog rizika od svake komplikacije povezane sa šećernom bolesti u skupini liječenoj metforminom (29,8 događaja/1000 bolesnik-godina) u odnosu na skupinu liječenu samo dijetom (43,3 događaja/1000 bolesnik-godina), $p=0,0023$, i u odnosu na skupine liječene preparatima sulfonilureje ili inzulinom kao monoterapijom (40,1 događaj/1000 bolesnik-godina), $p=0,0034$
- značajno smanjenje apsolutnog rizika od smrtnosti povezane sa šećernom bolesti; metformin 7,5 događaja/1000 bolesnik-godina; samo dijeta 12,7 događaja/1000 bolesnik-godina, $p=0,017$
- značajno smanjenje apsolutnog rizika od opće smrtnosti: metformin 13,5 događaja/1000 bolesnik-godina u odnosu na skupinu liječenu samo dijetom 20,6 događaja/1000 bolesnik-godina, ($p=0,011$) i u odnosu na skupine liječene preparatima sulfonilureje ili inzulinom kao monoterapijom 18,9 događaja / 1000 bolesnik-godina, ($p=0,021$)
- značajno smanjenje apsolutnog rizika od infarkta miokarda: metformin 11 događaja/1000 bolesnik-godina, samo dijeta 18 događaja/1000 bolesnik-godina ($p=0,01$).

Klinička korist, kada se metformin koristio kao drugi lijek u kombinaciji sa sulfonilurejom, nije pokazana.

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

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon oralne primjene metforminklorid 500 mg tableta s produljenim oslobađanjem, apsorpcija metformina značajno je odgođena u usporedbi s tabletama s trenutnim oslobađanjem, uz T_{max} 7 sati (T_{max} za trenutno oslobađanje je 2,5 sati).

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

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

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

Sastav hrane ne mijenja apsorpciju metformina iz tableta s produljenim oslobađanjem. Nakon ponovljene primjene do 2000 mg metforminklorida u obliku tableta s produljenim oslobađanjem, nije zabilježena akumulacija.

Distribucija

Vezanje za proteine plazme je zanemarivo. Metformin se odjeljuje u eritrocitima. Vršna vrijednost u krvi je manja od one u plazmi, a dostiže se gotovo istodobno. Eritrociti najvjerojatnije predstavljaju sekundarni odjeljak za raspodjelu metformina. Srednji volumen distribucije (Vd) je u rasponu 63-276 l.

Biotransformacija

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

Eliminacija

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

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

Karakteristike u posebnim skupinama bolesnika

Oštećenje bubrežne funkcije

Dostupni podaci o osobama s umjerenim bubrežnim zatajenjem su oskudni 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 podnošljivosti (vidjeti dio 4.2.).

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala i reproduktivne toksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

povidon
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
karmelozanatrij
celuloza, mikrokristalična
hipromeloza
magnezijev stearat

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

36 mjeseci

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtjeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

30 ili 60 tableta s produljenim oslobađanjem u PVC/PVdC//Al blisteru, u kutiji.

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

HR-H-117464116

H A L M E D
09 - 05 - 2025
ODOBRENO

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 13. prosinca 2024.

Datum posljednje obnove odobrenja: /

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

09.05.2025.