

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Brotmin 500 mg filmom obložene tablete
Brotmin 850 mg filmom obložene tablete
Brotmin 1000 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 500 mg metforminklorida što odgovara 390 mg metformina.
Jedna filmom obložena tableta sadrži 850 mg metforminklorida što odgovara 662,9 mg metformina.
Jedna filmom obložena tableta sadrži 1000 mg metforminklorida što odgovara 780 mg metformina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Brotmin 500 mg filmom obložene tablete: Bijele ovalne filmom obložene tablete, ravne s obje strane, dimenzija 16 mm x 8 mm

Brotmin 850 mg filmom obložene tablete: Žute ovalne filmom obložene tablete, s utisnutim 'MC' na jednoj strani i ravne s druge strane, dimenzija 20,1 mm x 9,8 mm

Brotmin 1000 mg filmom obložene tablete: Bijele ovalne filmom obložene tablete s urezom na obje strane, dimenzija 21,2 mm x 10,2 mm. Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje šećerne bolesti tipa 2, posebice bolesnika s prekomjernom tjelesnom težinom, kada liječenje samo dijetom i tjelovježbom ne dovodi do zadovoljavajuće kontrole glikemije.

U odraslih, metformin se može koristiti kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim oralnim antidijabeticima ili inzulinom.

U djece od navršene 10. godine i adolescenata, metformin se može koristiti kao monoterapija ili u kombinaciji s inzulinom.

U odraslih bolesnika prekomjerne tjelesne težine sa 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>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 izmjerene vrijednosti glukoze u krvi. Postupno

povećavanje doze može poboljšati gastrointestinalnu podnošljivost.

U bolesnika koji uzimaju visoke doze metforminklorida (2 do 3 grama dnevno), moguće je zamijeniti dvije Brotmin 500 mg filmom obložene tablete s jednom Brotmin 1000 mg filmom obloženom tabletom.

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 kod 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.

<i>GFR (ml/min)</i>	<i>Ukupna maksimalna dnevna doza (podijeljena u 2-3 dnevne doze)</i>	<i>Dodatno razmotriti</i>
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

Metformin se može primjenjivati kod djece od navršene 10. godine starosti 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 povećavanje doze može poboljšati gastrointestinalnu podnošljivost. Najviša preporučena doza metforminklorida je 2 grama dnevno, uzetih u 2 ili 3 odvojene doze.

Način primjene

Kroz usta.

Prije rukovanja ili primjene lijeka treba poduzeti mjere opreza.

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 suspektom 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 $GFR < 30$ 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 zatajenja imaju povećan rizik od hipoksije i bubrežnog zatajenja.

Kod bolesnika sa stabilnim kroničnim srčanim zatajenjem, 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.).

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 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 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.

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.

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 (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. Ako 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 (metaanalize, 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 podaci 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/dojenčadi nisu zabilježene nuspojave. Međutim, budući da su podaci ograničeni, dojenje se ne preporučuje tijekom liječenja 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

Metformin kao monoterapija ne uzrokuje hipoglikemiju i stoga nema učinka na sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima. Međutim, bolesnici trebaju biti upozoreni na rizik od hipoglikemije kada se metformin uzima u kombinaciji s drugim antidijabeticima (npr. preparatima sulfonilureje, inzulinom ili meglitinidima).

4.8 Nuspojave

Tijekom početka terapije, 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 ($< 1/10\,000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su poredane od ozbiljnih prema manje ozbiljnim.

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 se spontano povlače. Za sprječavanje ovih simptoma preporučljivo je metformin uzimati u 2 do 3 dnevne doze, za vrijeme ili nakon obroka. Postupno povećavanje doze također može povećati gastrointestinalnu podnošljivost.

Poremećaji jetre i žuči

Vrlo rijetko

Izolirani slučajevi poremećenih vrijednosti testova funkcije jetre ili hepatitisa koji su se povukli nakon prestanka terapije metforminom.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Vrlo rijetko

Kožne reakcije kao što su eritem, pruritis, urtikarija.

Pedijatrijska populacija

U objavljenim i postmarketinškim podacima te u 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 opisanima 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: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Hipoglikemija nije zamijećena niti kod doza metforminklorida do 85 g, iako se u takvim okolnostima pojavila laktacidoza. Jako predoziranje metforminom ili popratni rizici mogu dovesti do laktacidoze.

Laktacidoza je hitno medicinsko stanje i mora se liječiti u bolnici. 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

Mehanizam djelovanja

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

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

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.

U kliničkim studijama, primjena metformina povezuje se 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

Prospektivnom, randomiziranom studijom (UKPDS) utvrđena je dugoročna korist stroge kontrole glukoze u krvi kod odraslih bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti.

Analiza rezultata kod pretilih bolesnika koji su liječeni metforminom nakon što se liječenje samo dijetom pokazalo neuspješno 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 i 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 nije pokazana kada se metformin koristio kao drugi lijek u kombinaciji sa sulfonilurejom.

Kod nekih je bolesnika sa šećernom bolesti tipa 1 korištena 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 kod odraslih.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon oralne primjene tablete metforminklorida, maksimalna koncentracija u plazmi (C_{max}) postiže se za otprilike 2,5 sata (t_{max}). Apsolutna bioraspoloživost za tablete od 500 mg ili 850 mg metforminklorida kod zdravih osoba je približno 50-60%. Nakon oralne primjene, neapsorbirana frakcija u fecesu iznosi 20-30%.

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

Kod preporučenih doza metformina i uobičajenog rasporeda uzimanja, koncentracija u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže postiže se za 24 do 48 sati i općenito iznosi manje od 1 $\mu\text{g/ml}$. U kontroliranim kliničkim studijama, maksimalna razina metformina u plazmi (C_{max}) nije prešla 5 $\mu\text{g/ml}$, čak i kod maksimalnih doza.

Hrana smanjuje veličinu i lagano odgađa apsorpciju metformina. Nakon oralne primjene tablete od 850 mg, bilježi se 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 podataka nije poznato.

Distribucija

Vezanje za proteine plazme je zanemarivo. Metformin se raspodjeljuje u eritrocite. Vršna vrijednost u krvi je manja od one u plazmi, a dostiže se gotovo istodobno. Crvene krvne stanice najvjerojatnije predstavljaju sekundarni odjeljak distribucije.

Srednji volumen distribucije (V_d) je u rasponu 63 do 276 l.

Biotransformacija

Metformin se izlučuje mokraćom nepromijenjen. Kod ljudi nisu nađeni metaboliti.

Eliminacija

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

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

Karakteristike u posebnim skupinama bolesnika

Oštećenje bubrežne funkcije

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

Pedijatrijska populacija

Studija jednokratne doze: Nakon jednokratne doze od 500 mg metforminklorida, pedijatrijski bolesnici pokazali su farmakokinetički profil sličan onom uočenom u zdravih odraslih ispitanika.

Studija višekratne doze: Podaci su ograničeni na jednu studiju. Nakon ponovljene doze 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 približno 33% odnosno 40% u usporedbi s odraslim bolesnicima sa šećernom bolesti koji su primali ponovljene doze od 500 mg dva puta dnevno, tijekom 14 dana. Budući da je ova doza individualno titrirana ovisno o kontroli glikemije, ovi rezultati imaju ograničeno kliničko značenje.

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

Jezgra tablete:

Umrežena karmelozanatrij
Povidon K 30
Mikrokristalična celuloza
Magnezijev stearat

Film ovojnica:

500 mg i 1000 mg:
Poli(vinilni alkohol)
Titanijev dioksid (E171)
Makrogoli
Talk

850 mg:

Željezov oksid žuti (E172)
Poli(vinilni alkohol)
Titanijev dioksid (E171)
Makrogoli
Talk

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

500 mg tablete:

9, 20, 21, 30, 40, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 120, 200, 500, 600 ili 1000 tableta u blister pakiranjima (PVC-aluminij)

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

850 mg i 1000 mg tablete:

8, 9, 10, 14, 20, 21, 30, 40, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 120, 300, 600 ili 1000 tableta u blister pakiranjima (PVC-aluminij)

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Medochemie Ltd.
1-10 Constantinoupoleos Str.
3011 Limassol
Cipar

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Brotmin 500 mg filmom obložene tablete: HR-H-921461745
Brotmin 850 mg filmom obložene tablete: HR-H-602590784
Brotmin 1000 mg filmom obložene tablete: HR-H-813349303

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/ DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 03.09.2021.
Datum obnove odobrenja: /

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

03/2025