

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

GLUFORMIN ER 500 mg

Gluformin ER 500 mg filmom obložena tableta sa produženim oslobađanjem metformin-hidrochlorid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta s produženim oslobađanjem sadrži 500 mg metformina u obliku hidroklorida.

Za cjelovit popis pomoćnih supstanci vidjeti poglavlje 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta s produženim oslobađanjem.

Bijela do bjelkasta tableta ovalnog oblika, s oznakom „93“ na jednoj i „7267“ na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Liječenje dijabetesa melitusa tipa 2 kod odraslih, naročito kod bolesnika s prekomjernom tjelesnom težinom, kada se samo dijetom i tjelesnom aktivnošću ne postiže primjereni nadzor nad glikemijom. Metformin se može davati kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim antidijabeticima, ili s inzulinom.

4.2. Doziranje i način primjene

Monoterapija i kombinacija s drugim antidijabeticima

- Uobičajena početna doza je jedna tableta jedanput na dan.
- Nakon 10 do 15 dana dozu treba prilagoditi na temelju izmjerenih vrijednosti glukoze u krvi. Sporim povećavanjem doze može se poboljšati podnošljivost u probavnom sistemu. Najveća preporučena doza su 4 tablete na dan.
- Dozu treba povećavati za po 500 mg svakih 10-15 dana, do najviše 2000 mg jedanput na dan, uzeto uz večeru. Ako se nadzor nad glikemijom ne postigne dozom od 2000 mg metformina jedanput na dan, treba razmotriti primjenu 1000 mg metformina dvaput na dan, pri čemu obje doze treba uzeti uz jelo. Ako se ni tada ne postigne nadzor nad glikemijom, bolesnik može prijeći na standardne tablete metformina, u dozi do najviše 3000 mg na dan. Kod bolesnika koji već uzimaju tablete metformina, početna doza treba biti jednaka dnevnoj dozi metformina u tabletama s trenutnim oslobađanjem. Bolesnicima koji uzimaju više od 2000 metformina na dan, ne preporučuje se prijelaz na liječenje Gluforminom ER 500 mg
- Ako se planira prijelaz s liječenja drugim peroralnim antidiabeticima: obustaviti drugi lijek i uvesti Gluformin ER 500 mg u gore navedenoj dozi.

Kombinacija s inzulinom

Metformin i inzulin mogu se davati u kombinaciji, da se postigne bolji nadzor nad glukozom u krvi. Uobičajena početna doza Gluformin ER 500 mg je jedna tableta jedanput na dan, a dozu inzulina treba prilagoditi na temelju izmjerenih vrijednosti glukoze u krvi.

Stariji

Zbog mogućnosti da bubrežna funkcija kod starijih osoba bude oslabljena, doziranje metformina treba prilagoditi bubrežnoj funkciji. Nužno je redovito praćenje bubrežne funkcije (vidjeti poglavlje 4.4).

Djeca

Budući da nema podataka, Gluformin ER 500 mg ne smije se davati djeci.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na metformin ili na bilo koji od pomoćnih sastojaka lijeka.
- Dijabetička ketoacidoza, dijabetička pred-koma.
- Zatajenje bubrega ili disfunkcija bubrega (klirens kreatinina <60 ml/min).
- Akutna stanja koja bi mogla oštetiti bubrežnu funkciju, npr:
 - dehidracija,
 - teška infekcija,
 - šok,
 - intravaskularna primjena jodnih kontrastnih sredstava (vidjeti poglavlje 4.4).

- Akutna ili kronična bolest koja može izazvati hipoksiju tkiva, npr:
 - zatajenje srca ili dišnog sistema,
 - nedavni infarkt miokarda,
 - šok.
- Insuficijencija jetre, akutna intoksikacija alkoholom, alkoholizam.
- Dojenje.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Laktična acidoza

Laktična acidoza je rijetka, ali ozbiljna (stopa smrtnosti je visoka ako se hitno ne započne liječenje) metabolička komplikacija koja može nastupiti zbog nakupljanja metformina. Među prijavljenim slučajevima laktične acidoze kod bolesnika s dijabetesom, koji su uzimali metformin, bili su prvenstveno oni sa značajnim zatajenjem bubrega. Pojava laktične acidoze može se i mora smanjiti i uočavanjem drugih povezanih faktora rizika, poput slabog nadzora nad dijabetesom, ketoze, produženog gladovanja, prekomjernog uživanja alkohola, insuficijencije jetre i svih stanja povezanih s hipoksijom.

Dijagnoza

Laktičnu acidozu obilježavaju acidozna dispneja, bol u truhu i hipotermija, poslije kojih slijedi koma. Dijagnostički laboratorijski nalazi su snižen pH krvi, razine laktata u plazmi više od 5 mmol/L, te manjak anjona i povećani omjer laktat/piruvat. Posumnja li se na metaboličku acidozu, metformin treba obustaviti i bolesnika odmah hospitalizirati (vidjeti poglavlje 4.9).

Bubrežna funkcija

Budući da se metformin izlučuje putem bubrega, prije početka liječenja treba odrediti klirens kreatinina i/ili razinu serumskog kreatinina, i potom ih nastaviti određivati:

- najmanje jedanput na godinu kod bolesnika s urednom bubrežnom funkcijom,
- najmanje dva do četiri puta na godinu kod bolesnika s graničnim vrijednostima klirensa kreatinina, kao i kod starijih bolesnika.

Oslabljena bubrežna funkcija kod starijih je osoba često asimptomatska. Nužan je poseban oprez u situacijama u kojima bi bubrežna funkcija mogla biti oslabljena, npr. pri uvođenju antihipertenziva i na početku liječenja nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAID).

Primjena jodnih kontrastnih sredstava

Budući da intravaskularna primjena jodnih kontrastnih sredstava pri radiološkim pretragama može izazvati zatajenje bubrega, metformin treba obustaviti prije ili u vrijeme pretrage, i ponovno ga uvesti najranije 48 sati nakon pretrage, ali tek nakon što se provjeri bubrežna funkcija, te se ona pokaže urednom.

Kirurški zahvat

Metformin treba obustaviti 48 sati prije elektivnog kirurškog zahvata u općoj, spinalnoj ili epiduralnoj anesteziji. Lijek se smije ponovno uvesti najranije 48 sati nakon operacije ili nakon ponovne uspostave prehrane na usta, i nakon što se pokaže da je bubrežna funkcija uredna.

Ostale mjere opreza

Svi bolesnici moraju nastaviti dijetu s pravilno raspoređenim unosom ugljikohidrata tokom dana. Bolesnici s prekomjernom tjelesnom težinom moraju nastaviti dijetu sa smanjenim unosom energije.

Redovito treba obavljati uobičajene laboratorijske pretrage za praćenje dijabetesa.

Metformin sam po sebi nikada ne izaziva hipoglikemiju, premda se savjetuje oprez kada ga se daje u kombinaciji s inzulinom ili sulfonilureama.

U fecesu se mogu naći ovojnice tableta. Bolesnicima treba objasniti da je to normalno.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcije

Istodobna primjena koja se ne preporučuje

Alkohol

Pri akutnoj intoksikaciji alkoholom povećava se rizik od laktične acidoze, napose u slučaju:

- gladovanja ili malnutricije,
- insuficijencije jetre.

Treba izbjegavati uzimanje alkohola i lijekova koji sadrže alkohol.

Jodna kontrastna sredstva

Intravaskularna primjena jodnih kontrastnih sredstava može izazvati zatajenje bubrega, s posljedičnim nakupljanjem metformina i rizikom od laktične acidoze.

Metformin treba obustaviti prije ili u vrijeme pretrage, i ponovno ga uvesti najranije 48 sati nakon pretrage, ali tek nakon što se provjeri bubrežna funkcija, te se pokaže urednom (vidjeti poglavlje 4.4).

Istodobne primjene pri kojima su nužne mjere opreza

Glukokortikoidi (primijenjeni sistemski ili lokalno), beta-2-agonisti i diuretici pokazuju intrinzičnu hiperglikemijsku aktivnost. Bolesnika treba s tim upoznati i češće određivati glukozu u krvi, napose na početku liječenja. Bude li potrebno, pri primjeni drugog lijeka i nakon njegove obustave, dozu antidijabetika treba prilagoditi.

ACE-inhibitori mogu sniziti razine glukoze u krvi. Zatreba li, pri primjeni drugog lijeka i nakon njegove obustave, dozu antidijabetika treba prilagoditi.

4.6. Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Zasad nema mjerodavnih epidemioloških podataka. Ispitivanja kod životinja ne upućuju na štetne učinke na trudnoću, embrionalni i fetalni razvoj, porođaj ni postnatalni razvoj (vidjeti također poglavlje 5.3).

Kada bolesnica planira zatrudnjeti, i tokom trudnoće, dijabetes se ne smije liječiti metforminom, već za održavanje glukoze u krvi na razini što bližoj normalnim razinama treba davati inzulin, kako bi se smanjio rizik od malformacija ploda povezanih s nenormalnim razinama glukoze.

Dojenje

Metformin se izlučuje u mlijeko štakorica koje doje. Slični podaci za dojilje ne postoje, tako da treba odlučiti hoće li se prekinuti dojenje ili primjena metformina, imajući u vidu njegovu važnost za majku.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Monoterapija Gluformin ER 500 mg ne izaziva hipoglikemiju, te stoga ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima ni rada na mašinama.

Bolesnike treba upozoriti na rizik od hipoglikemije kada se metformin uzima u kombinaciji s drugim antidijabetcima (sulfonilureama, inzulinom, repaglinidom).

4.8. Neželjeni efekti

Prema podacima nakon stavljanja lijeka u promet i onima iz nadziranih kliničkih ispitivanja, neželjeni efekti prijavljeni kod bolesnika liječenih metforminom s produženim oslobađanjem, bile su po svojoj naravi i težini slične onima prijavljenima kod bolesnika liječenih metforminom s trenutnim oslobađanjem.

Neželjeni efekti koje su moguće pri liječenju metforminom navedeni su niže.

Njihova učestalost definirana je na sljedeći način: vrlo česti: $\geq 1/10$; česti: $\geq 1/100$, $< 1/10$; manje česti: $\geq 1/1000$, $< 1/100$; rijetki: $\geq 1/10.000$, $< 1/1000$; vrlo rijetki: $< 1/10.000$; nepoznato (na temelju dostupnih podataka učestalost se ne može odrediti).

Poremećaji metabolizma i prehrane

Vrlo rijetki:

- Smanjena apsorpcija vitamina B12 i njegove snižene razine u serumu pri dugotrajnoj primjeni metformina. Preporučuje se razmotriti tu etiologiju ako je kod bolesnika prisutna i megaloblastična anemija.

- Laktična acidoza.

Poremećaji nervnog sistema

Česti: poremećaji osjeta okusa.

Poremećaji probavnog sistema

Vrlo česti: poremećaji probavnog sistema poput mučnine, povraćanja, proljeva, boli u trbuhu i gubitka apetita. Ti su neželjeni efekti najčešći na početku liječenja i u većini slučajeva spontano prolaze. Sporim povećavanjem doze može se poboljšati podnošljivost u probavnom sistemu.

Poremećaji jetre i žuči

Izolirane prijave:

- Nenormalnosti pretraga jetrene funkcije i hepatitis, koji prolaze nakon obustave metformina;

- Poremećaji kože i potkožnih tkiva.

Vrlo rijetki: kožne reakcije poput eritema, pruritusa i urtikarije.

4.9. Predoziranje

Pri dozama do 85 g hipoglikemije nije bilo, no u tim se okolnostima javila laktična acidoza. Jako predoziranje ili drugi rizici od uzimanja metformina mogu prouzročiti laktičnu acidozu. Laktična acidoza je medicinski hitno stanje i mora se liječiti u bolnici. Najučinkovitija metoda uklanjanja laktata i metformina je hemodijaliza.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina:

A10BA02 - Pripravci koji djeluju na probavni sistem i metabolizam; Pripravci za liječenje šećerne bolesti (antidijabetici); Oralni lijekovi za snižavanje glukoze u krvi (oralni antidijabetici); Bigvanidi.

Metformin je bigvanid s antihiperглиkemijskim učincima, koji snižava glukozu u plazmi u bazalnim uvjetima i nakon jela. Ne stimulira izlučivanje inzulina, te stoga ne izaziva hipoglikemiju.

Metformin može djelovati putem tri mehanizma:

- Inhibicijom glukoneogeneze i glikogenolize smanjuje proizvodnju glukoze u jetri.
- Povećanjem osjetljivosti na inzulin, u mišićima poboljšava perifernu pohranu i iskorištavanje glukoze.
- Usporava apsorpciju glukoze u crijevu.

Djelovanjem na sintetazu glikogena, metformin stimulira unutarstaničnu sintezu glikogena.

Metformin povećava prijenosni kapacitet svih vrsta membranskih prijenosnika glukoze (*glucose transporters*, GLUT).

Neovisno o svom djelovanju na glikemiju, metformin s trenutnim oslobađanjem kod čovjeka povoljno utječe na metabolizam lipida. Taj je učinak dokazan pri terapijskim dozama u nadziranom, srednjoročnim i dugoročnim kliničkim ispitivanjima. Metformin s trenutnim oslobađanjem snižava razine ukupnog kolesterola, LDL-kolesterola i triglicerida. Nije dokazano da formulacija s produženim oslobađanjem ima slično djelovanje, vjerojatno zbog uzimanja navečer, a razina triglicerida može se i povisiti.

Klinička učinkovitost

Prospektivnim, randomiziranim ispitivanjem (UKPDS) dokazana je dugoročna korist intenzivnog nadzora nad glukozom u krvi bolesnika s prekomjernom tjelesnom težinom i dijabetesom tipa 2 koji su uzimali metformin s trenutnim oslobađanjem kao lijek prvog izbora, nakon neuspjeha dijeta. Analiza rezultata kod bolesnika s prekomjernom tjelesnom težinom liječenih metforminom nakon neuspjeha dijeta same pokazala je:

- značajno smanjenje apsolutnog rizika od bilo koje komplikacije povezane s dijabetesom pri uzimanju metformina (29,8 događaja/1000 bolesnik-godina) u odnosu na dijetu samu (43,3 događaja/1000 bolesnik-godina), $p=0,0023$ i u odnosu kombinaciju sulfonilureje i inzulina kao monoterapije (40,1 događaj/1000 bolesnik-godina), $p=0,0034$,
- značajno smanjenje apsolutnog rizika od smrtnosti povezane s dijabetesom: metformin 7,5 događaja/1000 bolesnik-godina, samo dijeta 12,7 događaja/1000 bolesnik-godina, $p=0,017$,
- značajno smanjenje apsolutnog rizika od ukupne smrtnosti: metformin 13,5 događaja/1000 bolesnik-godina, samo dijeta 20,6 događaja/1000 bolesnik-godina ($p=0,011$), a kombinacija sulfonilureje i inzulina kao monoterapije 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 ($p=0,01$).

S obzirom na klinički ishod, nije dokazana korist od metformina kao lijeka drugog izbora u kombinaciji sa sulfonilureom.

Kombinacija metformina i inzulina davala se odabranim bolesnicima s dijabetesom tipa 1, no korist od te kombinacije nije formalno dokazana.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon peroralne doze u tableti s produženim oslobađanjem, apsorpcija metformina je značajno usporena u usporedbi s apsorpcijom nakon uzimanja tablete s trenutnim oslobađanjem, te T_{max} iznosi 7 sati (T_{max} nakon uzimanja tablete s trenutnim oslobađanjem je 2,5 sata).

U stanju ravnoteže, koje je slično onom u formulaciji s trenutnim oslobađanjem, C_{max} i AUC se ne povećavaju razmjerno primijenjenoj dozi. AUC nakon doze od 2000 mg metformin tableta s produženim oslobađanjem primijenjene jednokratno slična je onoj nakon doze od 1000 mg metformin tableta s produženim oslobađanjem primijenjene dvaput na dan.

Varijabilnost C_{max} i AUC kod istog ispitanika nakon primjene metformin tableta s produženim oslobađanjem slična je onoj nakon primjene metformin tableta s trenutnim oslobađanjem.

Kada se tablete s produženim oslobađanjem uzimaju natašte, AUC se smanjuje za 20 % (to ne utječe na C_{max} ni na AUC).

Sastav hrane ne utječe na apsorpciju metformina iz formulacije s produženim oslobađanjem.

Nakupljanje se ne uočava nakon opetovane primjene do 2000 mg metformina u tabletama s produženim oslobađanjem.

Distribucija

Vežanje za proteine plazme je zanemarljivo. Metformin ulazi u eritrocite. Vršna koncentracija u krvi manja je od one u plazmi, a javlja se nakon približno jednako vremena. Eritrociti vjerojatno predstavljaju drugi odjeljak distribucije. Srednji V_d kreće se u rasponu od 63 do 276 litara.

Metabolizam

Metformin se izlučuje u nepromijenjenu obliku u urin. U čovjeka nisu nađeni metaboliti.

Eliminacija

Bubrežni klirens metformina iznosi > 400 ml/min, što pokazuje da se metformin eliminira glomerularnom filtracijom i izlučivanjem u bubrežne kanaliće. Očigledno terminalno vrijeme polueliminacije nakon peroralno primijenjene doze iznosi oko 6,5 sati.

Kada je bubrežna funkcija oslabljena, bubrežni je klirens smanjen u odnosu na klirens kreatinina, te je stoga i vrijeme polueliminacije produženo, zbog čega se povisuju razine metformina u plazmi.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci, zasnovani na konvencionalnim ispitivanjima farmakologije neškodljivosti, toksičnosti opetovanih doza, genotoksičnosti, kancerogenosti i reprodukcijskoj toksičnosti ne upućuju ni na kakvu posebnu opasnost za ljude.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih supstanci

Hipromeloza

Etilceluloza

Celuloza, mikrokristalna

Magnezij stearat

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok trajanja

30 mjeseci od datuma proizvodnje.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Za čuvanje lijeka nisu potrebni posebni uvjeti.

6.5. Narav i sadržaj spremnika

30 (3x10) i 100 (10x10) filmom obloženih tableta u blister pakovanju, u kutiji.

6.6. Posebne mjere pri odlaganju

Nepotrošeni lijek i otpadni materijal moraju se odložiti u skladu s lokalnim propisima.

6.7. Režim izdavanja lijeka

Lijek se izdaje na ljekarski recept.

PROIZVOĐAČ

Pliva Hrvatska d.o.o.

Prilaz baruna Filipovića 25, Zagreb, Republika Hrvatska

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA

Teva Pharmaceutical Industries Ltd.

Hashikma St, Industrial Zone, Kfar Saba, Izrael

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pliva d.o.o.

Trg heroja 10, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Film obložene tablete sa produženim oslobađanjem 30/500 mg; datum: 29.12.2010; broj rješenja: 04-07.1-611-4/10

Film obložene tablete sa produženim oslobađanjem 100/500 mg; datum: 29.12.2010; broj rješenja: 04-07.1-611-5/10