

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Gluformin[®] 850 mg

Gluformin[®] 1000 mg

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Gluformin 850 mg

Jedna filmom obložena tableta sadrži 850 mg metforminklorida, što odgovara 662.9 mg metformina.

Gluformin 1000 mg

Jedna filmom obložena tableta sadrži 1000 mg metforminklorida što odgovara 780,00 mg metformina.

Za cjelovit popis pomoćnih supstanci vidjeti poglavlje 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložene tablete.

Gluformin 850 mg su bijele do skoro bijele, ovalne, filmom obložene tablete, koje s jedne strane imaju oznaku "93", a sa druge "49".

Gluformin 1000 mg su bijele, ovalne, filmom obložene tablete, koje s jedne strane imaju oznaku "9/3", a sa druge "72/14".

Tablete imaju razdjelnu crtu, koja omogućava lomljenje tablete radi lakšeg gutanja, a ne radi dijeljenja na dvije jednake doze

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Metformin je indiciran u liječenju inzulinske neovisnog dijabetes melitusa (tip 2), posebno u pretilih bolesnika u kojih dijetalne mjere i tjelovježba nisu bile dovoljne za adekvatnu kontrolu bolesti.

Odrasli

Metformin se primjenjuje kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim oralnim antidijabetikom ili s inzulinom.

Djeca starija od 10 godina i adolescenti

Metformin se primjenjuje kao monoterapija ili u kombinaciji s inzulinom.

Smanjenje dijabetičkih komplikacija pokazalo se u pretilih bolesnika koji su liječeni s metforminom kao lijekom prvog odabira nakon što dijeta nije bila uspješna.

4.2. Doziranje i način primjene

Odrasli

Monoterapija i kombinacija s drugim antidijabeticima:

- Uobičajena početna doza je 500 mg ili 850 mg dva do tri puta dnevno za vrijeme ili nakon obroka.
- Nakon 10 do 15 dana doza se podešava na temelju vrijednosti glukoze. Postupni porast doze smanjuje gastrointestinalne neželjene efekte.
- Bolesnici koji dobivaju visoke doze metformina (2-3g dnevno) mogu uzeti tabletu od 1g dva ili tri puta dnevno. Maksimalna doza je 3g dnevno.
- Kad se s nekog drugog antidijabetika prelazi na metformin, taj drugi lijek se prestane uzimati i metformin se započne prema navedenoj shemi.

Kombinacija s inzulinom:

Metformin i inzulin se daju u kombinaciji radi postizanja bolje kontrole glukoze u krvi. Doza metformina je uobičajena početna doza od 500 mg ili 850 mg 2-3 puta dnevno, dok se doza inzulina podešava prema vrijednostima glukoze.

Stariji bolesnici: dozu metformina treba podesiti na temelju bubrežne funkcije koja kod tih bolesnika može biti smanjena. Redovito praćenje bubrežne funkcije je neophodno (vidi. 4.4. *Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri upotrebi*).

Djeca i adolescenti:

Monoterapija i kombinacija s inzulinom:

- **Gluformin** tablete mogu se davati djeci starijoj od 10 godina i adolescentima.
- Uobičajena početna doza je 500 mg ili 850 mg jednom dnevno tokom ili nakon obroka.
- Nakon 10 do 15 dana doza se podešava na temelju vrijednosti glukoze. Postupni porast doze smanjuje gastrointestinalne neželjene efekte. Maksimalna preporučena doza metformina je 2g dnevno podijeljeno u 2 ili 3 doze.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na metformin hidroklorid ili na bilo koji sastojak lijeka;
- Dijabetička ketoacidoza, dijabetička pretkoma;
- Zatajenje bubrega ili smanjena funkcija bubrega (npr. serumski kreatinin >135 µmol/L u muškaraca, > 110 µmol/L u žena);
- Akutna stanja koja mogu poremetiti bubrežnu funkciju kao što su: dehidracija, teška infekcija, šok;
- Intravaskularna primjena ionskih kontrastnih sredstava (vidi 4.4. *Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri uporabi*);
- Akutne i kronične bolesti koje mogu uzrokovati hipoksiju tkiva: zatajenje srca ili disanja, nedavno preboljeli infarkt miokarda, šok;
- Insuficijencija jetre, akutna alkoholna intoksikacija, 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 u 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.

Laktičnu acidozu obilježavaju acidozna dispneja, bol u trbuhu i hipotermija, poslije kojih slijedi koma. Dijagnostički laboratorijski nalazi su snižen pH krvi, razine laktata u plazmi više od 5 mmol/L, te manjak aniona 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 u bolesnika s urednom bubrežnom funkcijom,
- najmanje dva do četiri puta na godinu u bolesnika s graničnim vrijednostima klirensa kreatinina, kao i u starijih bolesnika.

Oslabljena bubrežna funkcija u 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

Metforminklorid 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 valja objasniti da je to normalno.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istodobna primjena koja se ne preporučuje

Alkohol

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

- gladovanja ili malnutricije,
- insuficijencije jetre.

Treba izbjegavati uzimanje alkohola i lijekova koji sadržavaju 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 hipereglikemijsku aktivnost. Bolesnika treba s tim upoznati i češće određivati glukozu u krvi, naročito 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 u 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. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Monoterapija metforminom ne izaziva hipoglikemiju te stoga ne utiče na sposobnost upravljanja vozilima ni rada na mašinama.

No bolesnike valja upozoriti na rizik od hipoglikemije kada se metformin uzima u kombinaciji s drugim antidijabeticima (sulfonilureama, inzulinom, repaglinidom).

4.8. Neželjeni efekti

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

Neželjeni efekti koji su mogući pri liječenju metforminom navedene 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: $< 1/10.000$; nepoznati (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 u bolesnika prisutna i megaloblastična anemija.

Vrlo rijetki : Laktična acidoza.

Poremećaji nervnog sistema

Česti: poremećaji osjeta okusa.

Poremećaji probavnog sistema

Vrlo česti: poremećaji probavnog sistema poput mučnine, povraćanja, proljeva, boli u truhu i gubitka apetita. Ti su neželjeni efekti najčešće na početku liječenja i u većini slučajeva spontano prolaze. Da bi se spriječili, preporučljivo je metformin uzeti u 2 ili 3 dnevne doze tokom ili nakon obroka. 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 glukoze u plazmi u bazalnim uvjetima i nakon jela. Ne stimulira izlučivanje inzulina te stoga ne izaziva hipoglikemiju.

Metformin može djelovati trima mehanizmima.

- (1) Inhibicijom glukoneogeneze i glikogenolize smanjuje proizvodnju glukoze u jetri.
- (2) Povećavanjem osjetljivosti na inzulin, u mišićima poboljšava perifernu pohranu i iskorištavanje glukoze.
- (3) 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 u čovjeka povoljno utiče 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 dijete. Analiza rezultata u bolesnika s prekomjernom tjelesnom težinom liječenih metforminom nakon neuspjeha dijete 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

dogadaja/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 oralne primjene metformina vršna koncentracija postiže se za oko 2.5 h (T_{max}). Apsolutna bioraspoloživost metformina nakon doze od 500 mg ili 850 mg je 50-60% u zdravih dobrovoljaca. Ne apsorbirana frakcija izlučuje se u stolici i iznosi od 20-30%. Apsorpcija metformina nakon oralne primjene je saturabilna i nekompletna. Smatra se da farmakokinetika metformina nije linearna.

Pri uobičajenoj dozi i režimu doziranja, stanje dinamičke ravnoteže postiže se unutar 24 do 48 sati i iznosi $<1 \mu\text{g/ml}$. U kontroliranim kliničkim ispitivanjima maksimalna koncentracija u plazmi (C_{max}) ne prelazi $4 \mu\text{g/ml}$, čak i pri maksimalnoj dozi.

Hrana smanjuje opseg i blago odgađa apsorpciju metformina. Kliničko značenje toga nije poznato.

Distribucija

Vežanje za proteine plazme je zanemarivo. Metformin prodire u eritrocite. Vršna koncentracija u krvi je niža nego u plazmi i javlja se otprilike u isto vrijeme. Crvene krvne stanice

predstavljaju drugi put distribucije metformina. Prosječni prividni volumen raspodjele je između 63-276 L.

Metabolizam

Metformin se izlučuje nepromijenjen u urinu. Nema identificiranih metabolita.

Eliminacija

Renalni klirens metformina je >400 ml/min, ukazujući na to da se metformin eliminira glomerularnom filtracijom i tubularnom sekrecijom. Nakon oralne doze metformina, poluvrijeme eliminacije je oko 6.5 h.

Kad je bubrežna funkcija smanjena, renalni klirens metformina smanjuje se proporcionalno onome kreatinina i stoga je poluvrijeme eliminacije produženo što dovodi do viših koncentracija metformina u plazmi.

Djeca

Studija nakon jednokratne primjene metformina u dozi od 500 mg u djece pokazala je sličan farmakokinetički profil onome u odraslih zdravih dobrovoljaca.

Podaci o višekratnom doziranju u djece vezani su uz jednu studiju. Nakon primjene metformina u dozi od 500 mg dva puta dnevno tokom 7 dana, vršna koncentracija (C_{max}) i sistemska bioraspodjeljivost (AUC_{0-t}) smanjena je za 33% i 40%, u usporedbi s podacima u odraslih dijabetičara koji su istu dozu dobivali tokom 14 dana. Obzirom na to da se doza individualno podešava prema razini glukoze ovi podaci su ograničenog kliničkog značenja.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra:

Povidon K 30,

Povidon K 90,
Silicij dioksid, koloidni, bezvodni
Magnezij stearat.

Film ovojnica:

Opadry Y-1-7000 H (white):

Hipromeloza (E464)

Titanij dioksid (E171)

Makrogol 400.

6.2. Inkompatibilitosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok trajanja

Gluformin 850 mg tablete: 36 mjeseci.

Gluformin 1000 mg tablete: 36 mjeseci.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Za čuvanje lijeka nisu potrebni posebni uvjeti.

6.5. Vrsta i sadržaj unutarnjeg pakovanja (spremnika)

Gluformin 850 mg

30 (3x10) filmom obloženih tableta u prozirnrom blisteru (PVC/PVDC//Al), u kutiji
i/ili

30 (3x10) filmom obloženih tableta u bijelom neprozirnrom blisteru (PVC/PVDC//Al), u kutiji

60 (6x10) filmom obloženih tableta u prozirnrom blisteru (PVC/PVDC//Al), u kutiji
i/ili

60 (6x10) filmom obloženih tableta u bijelom neprozirnrom blisteru (PVC/PVDC//Al), u kutiji

Gluformin 1000 mg

30 (3x10) filmom obloženih tableta u prozirnrom blisteru (PVC/PVDC//Al), u kutiji
i/ili

30 (3x10) filmom obloženih tableta u bijelom neprozirnrom blisteru (PVC/PVDC//Al), u kutiji

6.6. Upute za uporabu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potječu od lijeka

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

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljekarski recept , u apoteci

PROIZVOĐAČ

PLIVA Hrvatska d.o.o.

Prilaz baruna Filipovića 25, Zagreb, Republika Hrvatska

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA

Teva Pharmaceutical Industries Ltd.

18 Eli Hurvitz St., Industrial Zone, Kfar Saba, Izrael

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PLIVA d.o.o. Sarajevo,

Trg heroja 10, Sarajevo, BiH

DATUM I BROJ RJEŠENJA

Film-tablete 30x850 mg, prozirni blister; Datum:15.11.2010.god; broj rješenja: 04-07.1-611-7/10

Film-tablete 30x850 mg, neprozirni blister; Datum:15.11.2010.god; broj rješenja: 04-07.1-611-1/10

Film-tablete 60x850 mg, prozirni blister; Datum:15.11.2010.god; broj rješenja: 04-07.1-611-8/10

Film-tablete 60x850 mg, neprozirni blister; Datum:15.11.2010.god; broj rješenja: 04-07.1-611-2/10

Film-tablete 30x1000 mg, prozirni blister; Datum:16.11.2010.god; broj rješenja: 04-07.1-611-9/10

Film-tablete 30x1000 mg, neprozirni blister; Datum:16.11.2010.god; broj rješenja: 04-07.1-611-3/10