

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Glucophage 1000 mg filmom obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 filmom obložena tableta sadržava 1000 mg metforminklorida što odgovara 780 mg metformina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Bijela, ovalna, bikonveksna, filmom obložena tableta, s razdjelnim urezom na obje strane i utisnutim "1000" na jednoj strani. Tableta se može podijeliti na dvije jednake polovice.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Liječenje šećerne bolesti tipa 2, posebice pretilih bolesnika, kada dijeta i tjelovježba sami za sebe ne dovode do zadovoljavajuće kontrole glikemije.

- Odrasli Glucophage mogu uzimati kao monoterapiju ili u kombinaciji s drugim peroralnim antidijabeticima ili inzulinom.
- Djeca starija od 10 godina te adolescenti Glucophage mogu uzimati kao monoterapiju ili u kombinaciji s drugim peroralnim antidijabeticima ili inzulinom.

Kod pretilih odraslih bolesnika 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

##### Odrasli:

*Kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim oralnim antidijabeticima:*

Uobičajena početna doza je 500 mg ili 850 mg metforminklorida, 2 ili 3 puta dnevno, uzeto tijekom ili na kraju obroka.

Nakon 10 do 15 dana, dozu treba prilagoditi u skladu s rezultatom glikemije. Postepeno povećavanje doze može poboljšati gastrointestinalnu podnošljivost.

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

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 metforminklorid 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. Potrebna je redovita procjena bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.4).

### Djeca i adolescenti:

*Kao monoterapija ili u kombinaciji s inzulinom*

- Glucophage se može primjenjivati kod djece starije od 10 godina 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 nalazu glikemije. Postepeno povećavanje doze može poboljšati gastrointestinalnu podnošljivost. Najviša preporučena doza metforminklorida je 2 grama dnevno, uzetih u 2 ili 3 individualne doze.

### **4.3. Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na metformin ili na neku od pomoćnih tvari.
- Dijabetička ketoacidoza, dijabetička predkoma.
- Bubrežno zatajenje ili bubrežna disfunkcija (klirens kreatinina < 60 ml/min).
- Akutna stanja koja mogu promijeniti bubrežnu funkciju poput: dehidracije, teške infekcije, šoka.
- Akutna ili kronična bolest koja može izazvati tkivnu hipoksiju poput: srčanog ili respiratornog zatajivanja, nedavno preboljenog infarkta miokarda, šoka.
- Jetrena insuficijencija, akutna alkoholna intoksikacija, alkoholizam.

### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Laktična acidoza:

Laktična acidoza je rijetka, ali ozbiljna (visoka smrtnost ukoliko se ne liječi odmah) metabolička komplikacija koja se može pojaviti zbog akumulacije metformina. Opisani slučajevi laktične acidoze u bolesnika liječenih meforminom, prvenstveno su se dogodila kod bolesnika sa šećernom bolesti koji su imali i značajno bubrežno zatajivanje. Učestalost laktične acidoze može i treba biti smanjena procjenom drugih povezanih čimbenika rizika kao što su slabo kontrolirana šećerna bolest, ketoza, produljeno gladovanje, prekomjerni unos alkohola, jetrena insuficijencija i svako stanje koje je povezano s hipoksijom.

#### *Dijagnoza:*

Rizik od laktične acidoze treba uzeti u obzir u slučaju nespecifičnih znakova kao što su grčevi u mišićima s poremećajima probave, bol u abdomenu i teška astenija. Ovo može biti praćeno acidoznom dispnejom, abdominalnom boli, hipotermijom i komom. Dijagnostički laboratorijski nalazi su smanjeni pH krvi, razina laktata u plazmi iznad 5 mmol/l, povećanje manjka aniona i povišeni omjer laktata i piruvata. Kod sumnje na metaboličku acidozu, treba prestati uzimati metformin i bolesnika trenutno hospitalizirati (vidjeti dio 4.9.).

#### Bubrežna funkcija:

Kako se metformin izlučuje bubrežima, klirens kreatinina (koji se može odrediti iz razine serumskog kreatinina primjenom Cockcroft-Gault-ove formule) treba odrediti prije početka liječenja te redovito tijekom liječenja:

- najmanje jednom godišnje kod bolesnika s urednom bubrežnom funkcijom;
- najmanje 2 do 4 puta godišnje kod bolesnika čiji klirens kreatinina je na donjoj granici te kod starijih osoba.

Smanjena bubrežna funkcija kod starijih bolesnika je česta i asimptomatična. Poseban oprez treba imati u situacijama gdje bubrežna funkcija može postati smanjena, na primjer kod uvođenja antihipertenzivne terapije, diuretske terapije ili početka liječenja nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAID).

#### Primjena kontrastnih sredstava na bazi joda:

Intravaskularna primjena kontrastnih sredstava na bazi joda kod radioloških pretraga može dovesti do bubrežnog zatajivanja. Ovo može potaknuti nakupljanje meformina i bolesnika izložiti laktičnoj acidozi. Metformin se mora prekinuti uzimati prije ili u vrijeme radiološke pretrage. Ne smije se ponovo uvoditi do 48 sati nakon pretrage i to samo nakon što se ponovnom procjenom bubrežna funkcija ocijeni normalnom (vidjeti dio 4.5.).

#### Kirurške intervencije:

Metformin se mora isključiti iz terapije 48 sati prije planiranog kirurškog zahvata u općoj, spinalnoj ili periduralnoj anesteziji. Terapiju se može ponovo uvoditi najranije 48 sati nakon operacije, ponovnog uspostavljanja prehrane oralnim putem i samo ako je ustanovljena normalna bubrežna funkcija.

#### Djeca i adolescenti:

Dijagnoza šećerna bolest tipa 2 treba biti potvrđena prije započinjanja liječenja metforminom. Tijekom kontroliranih kliničkih studija u trajanju od godinu dana nije primijećen učinak na rast i pubertet, međutim dugoročni podaci o ovim specifičnim svojstvima nisu na raspolaganju. 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 kontrolirane kliničke studije kod djece i adolescenata bilo je uključeno samo 15 osoba starosti između 10 i 12 godina. Iako se učinkovitost i sigurnost metformina kod ove djece nije razlikovala od učinkovitosti i sigurnosti 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 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, sam za sebe, ne uzrokuje hipoglikemiju, ali se kod primjene u kombinaciji s inzulinom ili drugim lijekovima za liječenje šećerne bolesti (npr. preparatima sulfonilureje ili meglitinida) savjetuje oprez.

## **4.5. Interakcije s drugim lijekovima ili drugi oblici interakcija**

### Kombinacije koje se najbolje izbjegavati:

#### *Alkohol*

Akutna intoksikacija s alkoholom povezana je s povećanim rizikom od laktične acidoze, posebno u slučaju: gladovanja ili malnutricije, jetrene insuficijencije. Izbjegavati uzimanje alkohola ili lijekova koji sadržavaju alkohol.

#### *Kontrastna sredstva na bazi joda*

Intravaskularna primjena kontrastnih sredstva na bazi joda može dovesti do bubrežnog zatajenja, što može rezultirati nakupljanjem metformina i povećanim rizikom od laktične acidoze.

Uzimanje metformina mora biti prekinuto prije ili u vrijeme radiološke pretrage i ne smije ga se uvoditi 48 sati nakon pretrage i to samo nakon što se ponovnom procjenom bubrežna funkcija ocijeni normalnom (vidjeti dio 4.4).

#### Kombinacije koje zahtijevaju oprez pri primjeni:

*Lijekovi s intrinzičnim hiperglikemičnim djelovanjem (npr. glukokortikoidi (sistemska i lokalna) i simpatomimetici)*

Može biti potrebno provoditi češću kontrolu glikemije, posebno na početku terapije. Ako je potrebno, prilagoditi dozu metformina tijekom ili nakon prekida terapije navedenim drugim lijekom.

*Diuretici, naročito diuretici Henleyeve petlje*

Mogu povećati rizik od laktične acidoze radi njihovog potencijala za smanjivanje funkcije bubrega.

#### **4.6. Trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Šećerna bolest tijekom trudnoće koja nije pod kontrolom (gestacijska ili permanentna), povezana je s povećanim rizikom od kongenitalnih anomalija i perinatalnog mortaliteta.

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

Kada bolesnica planira trudnoću i za vrijeme trudnoće, preporučuje se da se šećerna bolest ne liječi metforminom, nego da se za održavanje razine glukoze u krvi, što je moguće bliže normalnim vrijednostima, koristi inzulin, kako bi se smanjio rizik od malformacija fetusa.

##### Dojenje

Metformin se izlučuje u majčino mlijeko. Kod dojene novorođenčadi/male djece nisu zabilježene nuspojave. Međutim, budući da su podaci ograničeni, tijekom dojenja se ne preporučuje liječenje metforminom. Odluka da li prekidati dojenje, treba biti donesena uzevši u obzir koristi dojenja i mogućeg rizika od nuspojava za dijete.

##### Fertilitet

Primjena visokih doza od 600 mg/kg/dan, što je otprilike odgovara tri puta većoj maksimalnoj preporučenoj 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 na 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**

Tijekom uvođenja metformina najčešće nuspojave su mučnina, povraćanje, proljev, bol u trbuhu i gubitak apetita koji se u većini slučajeva nestaju 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, a procjena njihove učestalosti temeljena je na sljedećoj podjeli: vrlo često:  $\geq 1/10$ ; često  $\geq 1/100, < 1/10$ ; manje često  $\geq 1/1000, < 1/100$ ; rijetko  $\geq 1/10\ 000, < 1/1000$ , vrlo rijetko:  $< 1/10\ 000$ .

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

### Poremećaji metabolizma i prehrane:

*Vrlo rijetko:*

Laktična acidoza (vidjeti dio 4.4.)

Smanjenje apsorpcije vitamina B<sub>12</sub> sa smanjenjem serumskih vrijednosti kod dugotrajne primjene metformina. Ovu etiologiju treba uzeti u obzir kod bolesnika s megaloblastičnom anemijom.

### 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. 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 izvještaji o poremećenim vrijednostima testova jetrene funkcije ili hepatitisa koji su povukli nakon prestanka terapije metforminom.

### Poremećaji kože i potkožnog tkiva:

*Vrlo rijetko:* Kožne reakcije kao što su eritem, pruritis, urtikarija.

## **Pedijatrijska populacija**

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

## **4.9. Predoziranje**

Hipoglikemija nije zamijećena niti kod doza metforminklorida do 85 g, iako se u takvim okolnostima pojavila laktična acidoza. Jako predoziranje ili dodatni rizici od metformina mogu dovesti do laktične acidoze. Laktična je acidoza 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:** Lijekovi za snižavanje razine glukoze u krvi. Bigvanidi; ATK oznaka: A10 BA 02.

Metformin je bigvanid s antihyperglikemijskim djelovanjem koje snižava i bazalni i postprandijalni sadržaj glukoze. Ne potiče sekreciju inzulina i stoga ne uzrokuje hipoglikemiju.

Metformin može djelovati putem 3 mehanizama:

- (1) redukcija proizvodnje glukoze u jetri inhibicijom glukoneogeneze i glikogenolize;
- (2) u mišiću, povećanjem osjetljivosti na inzulini, poboljšanjem ulaska i iskorištenja glukoze u perifernoj stanici;
- (3) odgađanjem apsorpcije glukoze u crijevu.

Metformin potiče unutarstaničnu sintezu glikogena djelovanjem na glikogen sintetazu. Metformin povećava transportni kapacitet svih do sada poznatih tipova membranskih transportera glukoze (GLUTs).

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

Kod ljudi, neovisno o svojem djelovanju na razinu glukoze u krvi, metformin ima pozitivan učinak na metabolizam lipida. To je, u terapijskim dozama, prikazano u kontroliranim srednjoročnim i dugoročnim kliničkim studijama: metformin snižava razinu ukupnog kolesterola, LDL-a i triglicerida.

#### Klinička učinkovitost:

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

Analiza rezultata kod pretilih bolesnika koji su, nakon što se dijeta pokazala nedostatnom, liječeni metforminkloridom 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.

#### Pedijatrijska populacija

Kontrolirane kliničke studije u ograničenoj pedijatrijskoj populaciji starosti 10-16 godina 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 ( $C_{max}$ ) se postiže za otprilike 2,5 sata ( $t_{max}$ ). Apsolutna bioraspodivnost tablete od 500 mg ili 850 mg metforminklorida kod zdravih osoba je približno 50-60%. Nakon oralne primjene, u fecesu se nađe 20-30% neapsorbirane frakcije.

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

Kod preporučenih doza metformina i uobičajenog rasporeda primjene, stabilna koncentracija u plazmi se postiže za 24 do 48 sati i općenito iznosi manje od 1 mikrogram/ml. U kontroliranim kliničkim pokusima, maksimalna razina metformina u plazmi ( $C_{max}$ ) ne prelazi 5 mikrograma/ml, čak i kod maksimalnih doza.

Hrana smanjuje 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:

Vežanje 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. Crvena krvna zrnca najvjerojatnije predstavljaju sekundarni odjeljak distribucije. Srednji volumen distribucije je u rasponu 63-276 l.

#### Metabolizam:

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 primjene, vrijeme poluživota je oko 6,5 sati.

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

#### Pedijatrijska populacija

Studija jednokratne doze: nakon jednokratne doze od 500 mg metforminklorida, pedijatrijski bolesnici pokazali su sličan farmakokinetički profil kao i zdravi odrasli ispitanici.

Studija višekratne doze: podaci su ograničeni na jednu studiju. Nakon ponovljene doze od 500 mg dva puta dnevno, tijekom 7 dana kod djece i adolescenata, vršna koncentracija u plazmi (C max) i sistemska izloženost (AUC<sub>0-t</sub>) bili su smanjeni za približno 33% i 40% u odnosnoj usporedbi s odraslim bolesnicima sa šećernom bolesti koji su primali ponovljenu dozu 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**

Preklinički podaci temeljeni na konvencionalnim studijama farmakološke sigurnosti, toksičnosti ponovljene doze, genotoksičnosti, karcinogenog potencijala i reproduktivne toksičnosti ne ukazuju na poseban rizik za ljude.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

#### Jezgra tablete:

povidon K30  
magnezijev stearat

#### Ovojnica:

hipromeloza  
makrogol 400  
makrogol 8000

### **6.2. Inkompatibilnost**

Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok valjanosti**

3 godine.

#### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

#### **6.5. Vrsta i sadržaj unutarnjeg pakovanja (spremnika)**

1(x30) filmom obloženih tableta u blister (PVC/Al) pakovanju.  
30 (2x15) filmom obloženih tableta u blister (PVC/Al) pakovanju.  
60 (4x15) filmom obloženih tableta u blister (PVC/Al) pakovanju.  
120 (8x15 ili 12x10) filmom obloženih tableta u blister (PVC/Al) pakovanju.

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

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

#### **7. Naziv i adresa nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

Merck d.o.o., Ulica Andrije Hebranga 32-34, 10000 Zagreb, Hrvatska.

#### **8. Klasa rješenja o odobrenju za stavljanje gotovog lijeka u promet**

UP/I-530-09/11-02/233

#### **9. Datum prvog odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet/datum obnove odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet**

31.3.2003. /19.3.2012.

#### **10. Datum revizije Sažetka opisa svojstava lijeka**

Ožujak, 2012.