

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

GLUCOPHAGE 500 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 500 mg metforminijevega klorida, kar ustreza 390 mg metformina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta.

Bela, okrogla, konveksna filmsko obložena tableta.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2, zlasti pri bolnikih s prekomerno telesno maso, kadar samo z dieto in telesno vadbo ne dosežete zadostne urejenosti glikemije.

- Pri odraslih lahko zdravilo Glucophage uporabljate kot monoterapijo ali v kombinaciji z drugimi peroralnimi antidiabetičnimi zdravili ali inzulinom.
- Pri otrocih od starosti 10 let naprej in pri mladostnikih lahko zdravilo Glucophage uporabljate kot monoterapijo ali v kombinaciji z inzulinom. Pri odraslih bolnikih s prekomerno telesno maso in sladkorno boleznijo tipa 2, ki so bili zdravljeni z metforminom kot zdravilom prve izbire, potem ko se je dieta izkazala kot neuspešna, so opazili zmanjšanje pogostnosti zapletov, povezanih s sladkorno boleznijo (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odrasli:

Monoterapija in kombinacija z drugimi peroralnimi antidiabetiki:

Običajni začetni odmerek je 500 mg ali 850 mg metforminijevega klorida dvakrat ali trikrat na dan. Bolnik naj ga vzame med obrokom ali po njem.

Na osnovi meritev glukoze v krvi moramo odmerek po 10 do 15 dneh prilagoditi. Postopno povečevanje odmerka lahko izboljša gastrointestinalno toleranco za zdravilo.

Največji priporočeni dnevni odmerek metforminijevega klorida je 3 g, v treh deljenih odmerkih.

V primeru, da nameravate zamenjati drugo peroralno antidiabetično zdravilo: ukinite drugo zdravilo in uvedite metformin v zgoraj navedenem odmerku.

Kombinacija z inzulinom:

Da bi dosegli boljši nadzor ravni glukoze v krvi, lahko pri zdravljenju sočasno uporabljamo metformin in inzulin. Običajni začetni odmerek metforminijevega klorida je 500 mg ali 850 mg 2 ali 3 krat na dan, odmerjanje inzulina pa prilagodimo glede na meritve koncentracije glukoze v krvi.

Starejši bolniki:

Zaradi možnosti zmanjšane delovanja ledvic pri starejših bolnikih moramo odmerjanje metformina prilagoditi glede na njihovo delovanje. Potrebna je redna kontrola delovanja ledvic (glejte poglavje 4.4).

Otroci in mladostniki:

Monoterapija in kombinacija z inzulinom

- Zdravilo Glucophage lahko uporabljate pri otrocih od starosti 10 let naprej in pri mladostnikih.
- Običajni začetni odmerek je 500 mg ali 850 mg metforminijevega klorida enkrat na dan, ki ga bolnik vzame med ali po obroku.

Po 10 do 15 dneh prilagodite odmerek na podlagi meritev glukoze v krvi. Postopno povečevanje odmerka lahko izboljša gastrointestinalno toleranco za zdravilo. Največji priporočeni dnevni odmerek metforminijevega klorida je 2 g, v dveh ali treh deljenih odmerkih.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za metformin ali katerokoli pomožno snov.
- Diabetična ketoacidoza, diabetična predkoma.
- Odpoved ledvic ali zmanjšano delovanje ledvic (očistek kreatinina < 1 ml/s oz. 60 ml/min).
- Akutna stanja, ki lahko vplivajo na delovanje ledvic, na primer: dehidracija, huda okužba, šok.
- Akutna ali kronična bolezen, ki lahko povzroči tkivno hipoksijo, na primer: srčno popuščanje ali respiratorna odpoved, nedaven miokardni infarkt, šok.
- Insuficienca jeter, akutna zastrupitev z alkoholom, alkoholizem.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Laktacidoza:

Laktacidoza je redek, vendar nevaren metabolni zaplet (visoka stopnja smrtnosti, če se zdravljenje ne prične takoj), ki lahko nastane zaradi kopičenja metformina. Laktacidoza se je pojavila predvsem pri sladkornih bolnikih s hudo odpovedjo ledvic, ki so jemali metformin. Pojavnost laktacidoze je mogoče in potrebno zmanjšati s pravilno oceno ostalih dejavnikov tveganja, kot so slabo urejena sladkorna bolezen, ketoza, daljši post, prekomerno uživanje alkohola, jetrna insuficienca in vse bolezni, povezane s hipoksijo.

Diagnoza:

Tveganje za laktacidozo je treba upoštevati v primeru, da se pri bolniku pojavijo nespecifični simptomi, na primer mišični krči s prebavnimi motnjami, kot so bolečine v trebuhu, in huda astenija.

Temu lahko sledijo acidotična dispneja, abdominalne bolečine, znižana telesna temperatura in koma. Diagnostični laboratorijski izvidi so: znižan pH krvi, koncentracija laktata v plazmi nad 5 mmol/l ter povečana anionska vrzel in razmerje laktat/piruvat. Pri sumu na metabolično acidozo moramo metformin ukiniti in bolnika nemudoma hospitalizirati (glejte poglavje 4.9).

Delovanje ledvic:

Metformin se izloča preko ledvic, zato je treba očistek kreatinina (ta je lahko ocenjen iz serumske koncentracije kreatinina z uporabo Crockcroft-Gaultove formule) izmeriti pred začetkom zdravljenja, po uvedbi zdravila pa v rednih presledkih:

- vsaj enkrat na leto pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic,
- vsaj dvakrat do štirikrat na leto pri bolnikih, pri katerih je očistek kreatinina na spodnji meji normalnih vrednosti, ter pri starejših bolnikih.

Okvara delovanja ledvic je pri starejših bolnikih pogosta in asimptomatska. Posebna previdnost je potrebna v primerih, ko lahko pride do okvare delovanja ledvic, na primer na začetku zdravljenja z antihipertenzivi ali diuretiki in ob začetku zdravljenja z nesteroidnim protivnetnim zdravilom (NSAR).

Uporaba jodiranih kontrastnih medijev:

Intravaskularna aplikacija jodiranih kontrastnih medijev pri radioloških preiskavah lahko vodi do odpovedi ledvic. To lahko povzroči kopičenje metformina in lahko vodi do laktacidoze. Metformin je potrebno ukiniti pred preiskavo ali na začetku preiskave. Ponovno se ga sme uvesti šele 48 ur po preiskavi in samo v primeru, da smo delovanje ledvic ponovno ocenili in ugotovili, da je normalno (glejte poglavje 4.5).

Kirurški poseg:

Metformin moramo ukiniti 48 ur pred načrtovanim kirurškim posegom v splošni, spinalni ali periduralni anesteziji. Z zdravljenjem smemo spet začeti šele 48 ur po operaciji ali ponovnem začetku peroralnega prehranjevanja in samo v primeru, da je bilo ugotovljeno normalno delovanje ledvic.

Otroci in mladostniki:

Pred začetkom zdravljenja z metforminom moramo pri bolniku potrditi diagnozo sladkorne bolezni tipa 2.

V kontroliranih kliničnih študijah, ki so trajale eno leto, niso odkrili nikakršnega vpliva metformina na rast in puberteto. Ker pa o tem dolgoročnih podatkov ni na voljo, je priporočljivo skrbno spremljanje vpliva metformina na ta dva parametra pri otrocih, ki se zdravijo z metforminom, še posebno pri tistih pred puberteto.

Otroci, stari od 10 do 12 let:

V kontrolirane klinične študije na otrocih in mladostnikih je bilo vključenih le 15 otrok, starih od 10 do 12 let. Čeprav se učinkovitost in varnost metformina pri teh otrocih nista razlikovali od njegove učinkovitosti in varnosti pri starejših otrocih in mladostnikih, priporočamo posebno previdnost pri predpisovanju zdravila otrokom, starim od 10 do 12 let.

Drugi previdnostni ukrepi:

Vsi bolniki naj nadaljujejo z dieto z enakomerno porazdelitvijo vnosa ogljikovih hidratov tekom dneva. Bolniki s prekomerno telesno maso naj nadaljujejo z nizkokalorično dieto.

Redno je treba opravljati običajne laboratorijske preiskave za spremljanje sladkorne bolezni.

Metformin sam po sebi ne povzroča hipoglikemije, previdnost pa je potrebna pri zdravljenju v kombinaciji z inzulinom ali drugimi peroralnimi antidiabetiki (npr. sulfonilsečninami ali meglitinidi).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Odsvetovane kombinacije z drugimi zdravili:

Alkohol:

Akutna zastrupitev z alkoholom je povezana s povečanim tveganjem za laktacidozo, posebno v primeru: postenja ali podhranjenosti, jetrne insuficience. Izigibajte se uživanju alkohola in zdravilom, ki vsebujejo alkohol.

Jodirani kontrastni mediji:

Intravaskularna aplikacija jodiranih kontrastnih medijev lahko vodi v odpoved ledvic, kar povzroči kopičenje metformina in poveča nevarnost za laktacidozo. Metformin je treba pred preiskavo ali na začetku preiskave ukiniti. Ponovno se ga sme uvesti šele 48 ur po preiskavi in samo v primeru, da smo delovanje ledvic ponovno ocenili in ugotovili, da je normalno (glejte poglavje 4.4).

Kombinacije, pri katerih je potrebna posebna previdnost:

Zdravila z intrinzično hiperglikemično aktivnostjo (npr. glukokortikoidi (sistemska ali lokalna uporaba) in simpatomimetiki):

Lahko bo potrebno pogostejše spremljanje ravni glukoze v krvi, posebno na začetku zdravljenja. Med zdravljenjem z zadevnim zdravilom in po njegovi ukinitvi po potrebi prilagodite odmerjanje metformina.

Diuretiki, še zlasti diuretiki Henlejeve pentlje:

Ta zdravila lahko povečajo tveganje za laktacidozo, ker lahko povzročijo zmanjšano delovanje ledvic.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Nenadzorovana sladkorna bolezen med nosečnostjo (gestacijska ali trajna) je povezana s povečanim tveganjem prirojenih nepravilnosti in perinatalne umrljivosti.

Omejena količina podatkov o uporabi metformina pri nosečnicah ne kaže na povečano tveganje prirojenih nepravilnosti. Študije na živalih niso pokazale škodljivih vplivov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3).

Ko ženska načrtuje nosečnost in med nosečnostjo, diabetesa ni priporočljivo zdraviti z metforminom. Nadomestimo ga z inzulinom, da raven glukoze v krvi vzdržujemo čim bliže normalni. Tako zmanjšamo tveganje za malformacije fetusa.

Dojenje

Metformin se izloča v materino mleko. Pri dojenih novorojenčkih/dojenčkih niso opazili neželenih učinkov. Vendar pa so na voljo le omejeni podatki, zato dojenje med zdravljenjem z metforminom ni priporočljivo. Odločitev o prenehanju dojenja mora biti sprejeta na osnovi upoštevanja koristi dojenja in možnosti tveganja neželenih učinkov pri otroku.

Plodnost

Plodnost samcev in samic podgan je bila nespremenjena pri aplikaciji metformina v visokih odmerkih, kot je 600 mg/kg/dan, kar je približno trikratni maksimalni priporočeni odmerek za ljudi, na podlagi primerjave telesne površine.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravljenje z metforminom v monoterapiji ne povzroča hipoglikemije in zato ne vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

Kadar bolniki jemljejo metformin skupaj z drugimi peroralnimi antidiabetiki (npr. sulfonilsečnine, inzulin ali meglitinidi), jih moramo opozoriti na tveganje za pojav hipoglikemije.

4.8 Neželeni učinki

Med začetkom zdravljenja so najpogostejši neželeni učinki slabost, bruhanje, driska, bolečine v trebuhu in izguba teka, ki v večini primerov spontano izzvenijo. Za njihovo preprečevanje je priporočljivo jemati metformin v 2 ali 3 dnevni odmerkih in počasi povečevati odmerke.

Pri zdravljenju z metforminom se lahko pojavijo naslednji neželeni učinki. Pogostnosti so opredeljene takole: zelo pogosti: $\geq 1/10$; pogosti $\geq 1/100$, $< 1/10$; občasni $\geq 1/1.000$, $< 1/100$; redki $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$; zelo redki $< 1/10.000$.

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Presnovne in prehranske motnje:

Zelo redki:

Laktacidoza (glejte poglavje 4.4).

Zmanjšanje absorpcije vitamina B₁₂ z znižanjem njegove serumske koncentracije med dolgotrajno uporabo metformina. Na tako etiologijo moramo pomisliti pri bolniku z megaloblastno anemijo.

Bolezni živčevja:

Pogosti: motnje okušanja.

Bolezni prebavil:

Zelo pogosti: težave s prebavili, na primer slabost, bruhanje, driska, bolečine v trebuhu in izguba teka. Ti neželeni učinki se najpogosteje pojavljajo na začetku zdravljenja in v večini primerov sami od sebe izzvenijo. Za njihovo preprečevanje je priporočljivo, da bolnik jemlje metformin v 2 ali 3 dnevni odmerkih, med jedjo ali po jedi. Tudi počasno povečevanje odmerka lahko izboljša prenašanje zdravila v prebavilih.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:

Zelo redki: Posamezna poročila o nenormalnih testih jetrnih funkcij ali hepatitisu, ki se po ukinitvi metformina normalizira.

Bolezni kože in podkožja:

Zelo redki: kožne reakcije, kot so eritem, srbenje, koprivnica.

Pediatrična populacija

V objavljenih podatkih in podatkih, pridobljenih po prihodu zdravila na trg, ter v kontroliranih kliničnih študijah na omejenem številu otrok, starih od 10 do 16 let, zdravljenih 1 leto, so poročali o neželenih učinkih, ki so bili po vrsti in resnosti podobni tistim pri odraslih.

4.9 Preveliko odmerjanje

Hipoglikemija se ni pojavila pri jemanju metforminijevega klorida v odmerkih do 85 g, je pa v takšnih primerih nastopila laktacidoza. Znatno prevelik odmerek metformina ali spremljajoči dejavniki tveganja lahko privedejo do laktacidoze. Laktacidoza je urgentno stanje in zahteva zdravljenje v bolnišnici. Laktat in metformin najučinkoviteje odstranimo s hemodializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: peroralni antidiabetiki, bigvanidi; ATC koda: A10BA02

Metformin je bigvanid z antihiperglikemičnim delovanjem, ki znižuje tako bazalno kot postprandialno glukozo v plazmi. Ne spodbuja izločanja inzulina, zato ne povzroča hipoglikemije.

Metformin lahko deluje preko treh mehanizmov:

- (1) zmanjšanje nastajanja glukoze v jetrih z zaviranjem glukoneogeneze in glikogenolize;
- (2) v mišicah s povečanjem občutljivosti za inzulin, s čimer se izboljšata periferni privzem in koriščenje glukoze;
- (3) in upočasnitev absorpcije glukoze v črevesju.

Metformin spodbuja intracelularno sintezo glikogena z delovanjem na glikogen sintazo. Metformin povečuje kapaciteto prenosa vseh doslej znanih membranskih prenašalcev glukoze (GLUT).

V kliničnih študijah so ugotovili povezavo med uporabo metformina in vzdrževanjem stabilne telesne mase ali zmernim zmanjšanjem telesne mase.

Neodvisno od učinka na glikemijo, metformin pri ljudeh ugodno vpliva na metabolizem lipidov, kar je bilo dokazano s kontroliranimi, srednje dolgimi ali dolgotrajnimi kliničnimi študijami terapevtskih odmerkov: metformin znižuje ravni skupnega holesterola, LDL holesterola in trigliceridov.

Klinična učinkovitost:

V prospektivni randomizirani študiji (UKPDS) so ugotovili, da ima intenzivno uravnavanje glukoze v krvi pri odraslih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 dolgoročne koristi.

Analiza rezultatov pri bolnikih s prekomerno telesno maso, ki so bili zdravljeni z metforminom, potem ko se je samo dieta izkazala kot neuspešna, je pokazala:

- značilno zmanjšanje absolutnega tveganja za katerikoli zaplet, povezan s sladkorno boleznijo, v skupini, zdravljeni z metforminom (29,8 dogodkov/1000 bolnikov-let) v primerjavi z bolniki, ki so bili zdravljeni samo z dieto (43,3 dogodkov/1000 bolnikov-let), $p=0,0023$, in v primerjavi z dvema združenima skupinama bolnikov, ki so se zdravili samo s sulfonilsečnino ali samo z inzulinom (40,1 dogodkov/1000 bolnikov-let), $p=0,0034$;
- značilno zmanjšanje absolutnega tveganja za smrtnost, povezano s sladkorno boleznijo: metformin 7,5 dogodkov/1000 bolnikov-let, samo dieta 12,7 dogodkov/1000 bolnikov-let, $p=0,017$;

- značilno zmanjšanje absolutnega tveganja za smrtnost ne glede na vzrok: metformin 13,5 dogodkov/1000 bolnikov-let v primerjavi s samo dieto 20,6 dogodkov/1000 bolnikov-let ($p=0,011$), in v primerjavi z dvema združenima skupinama bolnikov, ki so se zdravili samo s sulfonilsečnino ali samo z inzulinom 18,9 dogodkov/1000 bolnikov-let ($p=0,021$);
- značilno zmanjšanje absolutnega tveganja za miokardni infarkt: metformin 11 dogodkov/1000 bolnikov-let, samo dieta 18 dogodkov/1000 bolnikov-let ($p=0,01$).

Za metformin, uporabljen kot zdravilo druge izbire v kombinaciji s sulfonilsečnino, koristnega učinka glede kliničnega izida niso dokazali.

Pri sladkorni bolezni tipa 1 so pri izbranih bolnikih uporabljali kombinacijo metformina in inzulina, vendar klinične koristi te kombinacije niso formalno dokazali.

Pediatrična populacija

Kontrolirane klinične študije pri omejeni skupini pediatričnih bolnikov, starih od 10 do 16 let, ki so bili zdravljeni 1 leto, so pokazale podoben odziv glede urejenosti glikemije kot pri odraslih.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija:

Po peroralno zaužitem odmerku tablete metforminijevega klorida je bila najvišja plazemska koncentracija (C_{max}) dosežena v približno 2,5 urah (t_{max}). Absolutna biološka uporabnost 500 mg ali 850 mg tablete metforminijevega klorida pri zdravih preiskovancih je približno 50-60 %. Po peroralnem odmerku je neabsorbirani delež v blatu znašal 20-30 %.

Po peroralni uporabi se absorpcija metformina povečuje do nasičenja in je nepopolna. Domnevajo, da farmakokinetika absorpcije metformina ni linearna.

Ob jemanju metformina v priporočenih odmerkih in shemah odmerjanja so plazemske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja dosežene v 24 do 48 urah in so večinoma nižje od 1 mikrograma/ml. V kontroliranih kliničnih preskušanjih najvišja koncentracija metforminav plazmi (C_{max}) niti pri največjih odmerkih ni preseгла 5 mikrogramov/ml.

Hrana zmanjša obseg in rahlo upočasni absorpcijo metformina. Po peroralnem zaužitju 850 mg tablete so ugotovili za 40 % nižjo najvišjo plazemsko koncentracijo, za 25-odstotno zmanjšanje AUC (površina pod krivuljo) in 35 minutno podaljšanje časa za doseg najvišje plazemske koncentracije. Klinični pomen teh ugotovitev ni znan.

Porazdelitev:

Vezava na plazemske beljakovine je zanemarljiva. Metformin prehaja v eritrocite. Najvišja koncentracija v krvi je nižja od najvišje koncentracije v plazmi, obe pa sta doseženi približno sočasno. Eritrociti najverjetneje predstavljajo sekundarni prostor porazdelitve. Srednja vrednost volumna porazdelitve (V_d) se je gibala med 63-276 l.

Presnova:

Metformin se izloča nespremenjen v urinu. Presnovkov pri ljudeh niso identificirali.

Izločanje:

Ledvični očistek metformina je $> 6,67$ ml/s oz. 400 ml/min, kar kaže, da se metformin odstranjuje iz telesa z glomerulno filtracijo in tubulno sekrecijo. Po peroralnem odmerku je navidezni končni razpolovni čas odstranjevanja iz telesa približno 6,5 ure.

Če je delovanje ledvic zmanjšano, se ledvični očistek zmanjša sorazmerno z očistkom kreatinina, zato se razpolovni čas odstranjevanja iz telesa podaljša, kar povzroči zvišanje koncentracije metformina v plazmi.

Pediatrična populacija

Študija z enkratnimi odmerki: po posameznih 500 mg odmerkih metforminijevega klorida je bil farmakokinetični profil pri pediatričnih bolnikih podoben tistemu pri zdravih odraslih.

Študija z večkratnimi odmerki: podatki so omejeni na eno študijo. Pri pediatričnih bolnikih se je najvišja plazemska koncentracija (C_{max}) po jemanju večkratnih odmerkov 500 mg dvakrat na dan, 7 dni, zmanjšala za približno 33 %, sistemska izpostavljenost (AUC_{0-t}) pa za približno 40 % v primerjavi z odraslimi bolniki s sladkorno boleznijo, ki so prejeli večkratne 500-miligramske odmerke dvakrat na dan, 14 dni. Ker odmerek titriramo individualno na podlagi urejenosti glikemije, ima ta izsledek omejen klinični pomen.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij varnosti, farmakologije, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

povidon K 30

magnezijev stearat

Filmska obloga:

hipromeloza

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

1 (x100), 9, 20, 21, 30, 40, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 120, 200, 500, 600 ali 1000 tablet v pretisnih oмотih (PVC/Al).

21, 30, 40, 50, 60, 100, 120, 300, 400, 500, 600 ali 1000 tablet v plastenkah (polietilen visoke gostote) z za otroke varnimi zaporkami (polipropilen).

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Merck, d.o.o. Ljubljana
Ameriška ulica 8
1000 Ljubljana
Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

5363-I-736/12

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

19.05.2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

01.05.2011