

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Metformin Aurobindo 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

Bele, okrogle in bikonveksne filmsko obložene tablete, z vtisnjeno oznako 'A' na eni in '60' na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 zlasti pri bolnikih s prekomerno telesno maso, kadar samo s prehrano in redno vadbo ni mogoče doseči ustrezne glikemične kontrole.

- Pri odraslih se lahko filmsko obložene tablete Metformin Aurobindo uporabljajo kot monoterapija ali v kombinaciji z drugimi peroralnimi antidiabetiki ali insulinom.
- Pri otrocih, starejših od 10 let, in mladostnikih se lahko filmsko obložene tablete Metformin Aurobindo uporabljajo kot monoterapija ali v kombinaciji z insulinom.

Pri odraslih bolnikih s prekomerno telesno maso se je manj zapletov sladkorne bolezni pri zdravljenju sladkorne bolezni tipa 2 z metforminijevim kloridom dokazalo v primerih, ko se je uvedel kot zdravljenje prve izbire, potem ko se je izkazalo, da zgolj dieta ne bo zadoščala (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odrasli:

Monoterapija in kombiniranje z drugimi peroralnimi antidiabetiki:

- Običajni začetni odmerek je 500 ali 850 mg metforminijevega klorida 2-krat ali 3-krat dnevno, in sicer med jedjo ali po jedi.

Po 10 do 15 dneh je potrebno odmerek prilagoditi na osnovi meritev glukoze v krvi. Počasno povečevanje odmerka lahko izboljša prebavno prenosljivost.

Najvišji priporočeni odmerek metforminijevega klorida je 3 g dnevno, ki se jemlje v 3 manjših odmerkih.

Če načrtujete zamenjavo drugega peroralnega antidiabetika z metforminom: drugo zdravilo naj se ukine in se uvede metforminijev klorid skladno z zgoraj navedenim odmerjanjem.

Kombinacija z insulinom:

Metforminijev klorid in insulin se lahko za doseganje boljše kontrole glukoze v krvi uporabljata kot kombinirano zdravljenje. Metforminijev klorid se jemlje v običajnem začetnem odmerku 500 ali 850 mg metforminijevega klorida 2-krat ali 3-krat dnevno, medtem ko se insulin odmerja na osnovi meritev glukoze v krvi.

Starejši:

Zaradi potencialnega zmanjšanja delovanja ledvic je potrebno odmerjanje metforminijevega klorida pri starejših osebah prilagajati glede na delovanje ledvic. Potrebno je redno ocenjevanje delovanja ledvic (glejte poglavje 4.4).

Otroci in mladostniki:

Monoterapija in kombinacija z insulinom

- Filmsko obložene tablete Metformin Aurobindo se lahko uporabljajo pri otrocih, starejših od 10 let, in mladostnikih.
- Običajni začetni odmerek je 500 ali 850 mg metforminijevega klorida enkrat dnevno, ki se jemlje med jedjo ali po jedi.

Po 10 do 15 dneh je potrebno odmerek prilagoditi na osnovi meritev glukoze v krvi. Počasno povečevanje odmerka lahko izboljša gastrointestinalno toleranco. Maksimalni priporočeni odmerek metforminijevega klorida je 2 g dnevno, ki se razdeli v 2 ali 3 manjše odmerke.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na metforminijev klorid ali katerokoli pomožno snov.
- Diabetična ketoacidoza, diabetična predkoma.
- Odpoved ali oslABLJENO delovanje ledvic (kreatininski očistek < 60 ml/min).
- Akutna stanja, ki utegnejo spremeniti delovanje ledvic, kot so:
 - dehidracija,
 - huda infekcija,
 - šok,
 - intravaskularna uporaba jodiranih kontrastnih sredstev (glejte poglavje 4.4).
- Akutna ali kronična obolenja, ki lahko povzročijo hipoksijo tkiv, kot so:
 - srčno popuščanje ali respiratorna odpoved,
 - nedavni miokardni infarkt,
 - šok.
- Jetrna insuficienca, akutna zastrupitev z alkoholom, alkoholizem.
- Dojenje.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Laktatna acidoza:

Laktatna acidoza je redek, vendar resen (visoka umrljivost brez takojšnjega zdravljenja), metabolni zaplet, do katerega lahko pride zaradi kopičenja metforminijevega klorida. Do znanih primerov laktatne acidoze pri bolnikih, ki so jemali metforminijev klorid, je prišlo predvsem pri bolnikih s sladkorno boleznijo s hudo okvaro ledvic. Pojav laktatne acidoze se lahko in se mora zmanjšati tudi z ocenjevanjem drugih, z njo povezanih dejavnikov tveganja, kot so slabo urejena sladkorna bolezen, ketoza, dolgotrajni post, prekomerno uživanje alkohola, hepatična insuficienca in vsako stanje, povezano s hipoksijo.

Diagnoza:

Tveganje za laktatno acidozo je potrebno upoštevati v primeru nespecifičnih znakov, kot so mišični krči s prebavnimi motnjami, kot so abdominalne bolečine in huda astenija.

Za laktatno acidozo so značilne acidotična dispneja, abdominalne bolečine in hipotermija, ki jim sledi koma. Diagnostični laboratorijski izvidi so znižan pH krvi, raven laktata v plazmi nad 5 mmol/l ter povečana anionska vrzel in razmerje laktat/piruvat. Če obstaja sum za metabolično acidozo, se mora jemanje metforminijevega klorida ukiniti in bolnika takoj hospitalizirati (glejte poglavje 4.9).

Delovanje ledvic:

Metforminijev klorid se izloča skozi ledvice, zato je potrebno pred začetkom zdravljenja ugotoviti raven serumskega kreatinina, nato pa jo redno preverjati:

- * pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic vsaj enkrat letno,
- * pri bolnikih, pri katerih je serumska koncentracija kreatinina na zgornji meji normalnih vrednosti, in starejših osebah vsaj dvakrat do štirikrat letno.

Zmanjšano delovanje ledvic pri starejših osebah je pogosto in asimptomatsko. Posebna pozornost je potrebna v situacijah, ko lahko pride do oslabitve delovanja ledvic, recimo ob uvajanju antihipertenzijskega zdravljenja ali diuretične terapije in ob uvedbi terapije z nesteroidnimi protivnetnimi in protirevmatičnimi zdravili.

Uporaba jodiranega kontrastnega sredstva:

Intravaskularna uporaba jodiranih kontrastnih snovi pri radioloških preiskavah lahko vodi do odpovedi ledvic, zato je potrebno metforminijev klorid ukiniti pred preiskavo oziroma v času preiskave. Ponovno se ga sme uvesti 48 ur po koncu preiskave. Pogoji za nadaljevanje jemanja so tudi normalni izvidi ponovne evalvacije delovanja ledvic (glejte poglavje 4.5).

Kirurški poseg:

Metforminijev klorid se mora prenehati jemati 48 ur pred napovedanim kirurškim posegom v splošni, spinalni ali periduralni anesteziji. S terapijo se lahko ponovno začne, ko od posega oziroma ponovnega peroralnega jemanja mine vsaj 48 ur, vendar le če se vzpostavi normalno delovanje ledvic.

Otroci in mladostniki:

Pred začetkom zdravljenja z metforminijevim kloridom je potrebno potrditi diagnozo sladkorne bolezni tipa 2.

Med kontroliranimi enoletnimi kliničnimi študijami ni bil ugotovljen noben vpliv metforminijevega klorida na rast in puberteto, vendar v zvezi s tem ni na voljo dolgoročnih podatkov. Pri otrocih, zdravljenih z metforminijevim kloridom, zlasti tistih, ki so še v

predpubertetnem obdobju, se torej priporoča pozorno spremljanje učinkov metforminijevega klorida na omenjena parametra.

Otroci med 10. in 12. letom starosti:

V kontrolirane klinične študije, opravljene pri otrocih in mladostnikih, je bilo vključenih samo 15 oseb, starih od 10 do 12 let. Čeprav se učinkovitost in varnost jemanja metforminijevega klorida pri teh otrocih ni razlikovala od učinkovitosti in varnosti, ki sta bili ugotovljeni pri starejših otrocih in mladostnikih, se pri predpisovanju zdravila otrokom med 10. in 12. letom starosti priporoča posebna previdnost.

Drugi previdnostni ukrepi:

- Vsi bolniki naj nadaljujejo z dieto s pravilno dnevno porazdelitvijo ogljikovih hidratov. Bolniki s prekomerno telesno maso naj nadaljujejo z dieto z omejenim energetskega vnosa.
- Redno je potrebno opravljati običajne laboratorijske preiskave za spremljanje sladkorne bolezni.
- Metforminijev klorid sam ne povzroča hipoglikemije, kljub temu pa je priporočljiva pozornost, kadar se jemlje v kombinaciji z insulinom ali sulfonilsečninami.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasno jemanje ni priporočljivo

Alkohol:

Povečano tveganje za laktatno acidozo ob akutni zastrupitvi z alkoholom, zlasti v primeru:

- postenja ali podhranjenosti,
- insuficience jeter.

Izogibajte se uživanju alkohola in zdravil, ki vsebujejo alkohol.

Jodirana kontrastna sredstva (glejte poglavje 4.4):

Intravaskularna uporaba jodiranih nasprotnih zdravil lahko vodi v odpoved ledvic, kar ima za posledico kopičenje metforminijevega klorida in povečano tveganje za laktatno acidozo.

Metforminijev klorid se mora prenehati jemati pred testom oziroma v času testa ter se ne sme jemati še 48 ur po koncu preiskave. Pogoji za nadaljevanje jemanja so tudi normalni izvidi ponovne evalvacije delovanja ledvic.

Kombinacije, ki zahtevajo previdnostne ukrepe:

Glukokortikoidi (sistemski in lokalni način uporabe), beta-2 agonisti in diuretiki imajo intrinzično hiperglikemično aktivnost. Bolnike seznanite s tem in pogosteje spremljajte raven glukoze v krvi, zlasti na začetku zdravljenja. Če je potrebno, prilagodite odmerjanje antidiabetičnih zdravil med terapijo z drugimi zdravili in ob njenem prenehanju.

Zaviralci konvertaze (ACE) lahko znižajo raven glukoze v krvi. Po dodatku ali ukinitvi teh zdravil bo odmerek metformina morda potrebno prilagoditi.

4.6 Nosečnost in dojenje

Uporaba med nosečnostjo:

Doslej ni na voljo nobenih relevantnih epidemioloških podatkov. Študije na živalih ne kažejo škodljivih učinkov na nosečnost, razvoj zarodka in ploda, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3).

Kadar ženska načrtuje nosečnost in v času nosečnosti, je potrebno za ohranjanje čim bolj normalne ravni glukoze v krvi namesto zdravljenja z metforminijevim kloridom uporabiti insulin, da se zmanjša tveganje za pojav deformacij pri zarodku, povezano z nenormalno ravniyo glukoze v krvi.

Uporaba med dojenjem:

Med dojenjem je metforminijev klorid kontraindiciran.

Pri doječih podganah se metforminijev klorid izloča v mleko. Za ljudi podobni podatki niso na voljo. Potrebno se je odločiti, ali prenehati z dojenjem ali jemanjem metforminijevega klorida. Pri tem je bistveno upoštevati pomembnost zdravila za mater.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Monoterapija z metforminijevim kloridom ne povzroča hipoglikemije, zato ne vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

Kadar se metforminijev klorid uporablja v kombinaciji z drugimi antidiabetičnimi zdravili (sulfonilsečnine, insulin, repaglinid), pa je bolnike potrebno opozoriti na tveganje za nastanek hipoglikemije.

4.8 Neželeni učinki

Pri zdravljenju z metforminijevim kloridom se lahko pojavijo naslednji neželeni učinki. Njihova pogostnost je definirana, kot sledi:

zelo pogosti ($\geq 1/10$),
pogosti ($\geq 1/100$ in $< 1/10$),
občasni ($\geq 1/1000$ in $< 1/100$),
redki ($\geq 1/10.000$ in $< 1/1000$),
zelo redki ($< 1/10.000$, vključno s posameznimi primeri).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Motnje živčnega sistema

pogosti: motnje okusa

Gastrointestinalne motnje

zelo pogosti: gastrointestinalne motnje, kot so navzea, bruhanje, driska, abdominalne bolečine in izguba apetita. Omenjeni neželeni učinki se najpogosteje pojavijo med uvajanjem terapije in v večini primerov spontano izginejo. Za njihovo preprečitev je priporočljivo jemati metforminijev klorid v 2 ali 3 dnevni odmerkih med jedjo ali po jedi. Počasno povečevanje odmerka lahko izboljša gastrointestinalno toleranco.

Motnje kože in podkožnega tkiva

zelo redki: kožne reakcije, kot so eritem, pruritus in koprivnica.

Presnovne in prehranske motnje

zelo redki: laktatna acidoza (glejte poglavje 4.4).

Zmanjšanje absorpcije vitamina B12 z znižanjem serumske ravni med dolgotrajno uporabo metforminijevega klorida. Na tako etiologijo moramo pomisliti pri bolniku z megaloblastno anemijo.

Hepatobiliarne motnje

zelo redki: posamezna poročila o nenormalnostih pri delovanju jeter ali hepatitisu, ki so se pokazali ob prenehanju jemanja metforminijevega klorida.

Sodeč po podatkih, dobljenih po prihodu zdravila na trg, in rezultatih kontroliranih enoletnih kliničnih študij pri omejenem številu otrok med 10. in 16. letom starosti, so se pri tej populaciji pokazali neželeni učinki, ki so bili po značaju in resnosti podobni tistim pri odraslih.

4.9 Preveliko odmerjanje

Pri odmerkih metforminijevega klorida do 85 g ni bila ugotovljena hipoglikemija, čeprav se je v takšnih okoliščinah pojavila laktatna acidoza. Preveliko odmerjanje metforminijevega klorida s spremljajočimi tveganji lahko povzroči laktatno acidozo. Laktatna acidoza je urgentno stanje in jo je potrebno zdraviti v bolnišnici. Najbolj učinkovita metoda za odstranitev laktata in metforminijevega klorida je hemodializa.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: peroralni antidiabetiki, bigvanidi
Oznaka ATC: A10BA02

Metforminijev klorid je bigvanid z antihiperglikemičnimi učinki, ki znižuje tako bazalno kot postprandialno vrednost glukoze v plazmi. Ne spodbuja izločanja insulina, zato ne povzroča hipoglikemije.

Metforminijev klorid lahko deluje preko 3 mehanizmov:

- (1) zmanjšanje nastajanja glukoze v jetrih z zaviranjem glukoneogeneze in glikogenolize;
- (2) povečanje občutljivosti na insulin, izboljššan periferni privzem in poraba glukoze v mišicah;
- (3) zakasnitev absorpcije glukoze v črevesju.

Metforminijev klorid stimulira intracelularno sintezo glikogena z delovanjem na glikogen-sintazo.

Metforminijev klorid povečuje transportno kapaciteto vseh doslej znanih membranskih prenašalcev glukoze (GLUT-ov).

Pri ljudeh ima metforminijev klorid neodvisno od delovanja na glikemijo še ugoden učinek na presnovo lipidov. Pri terapevtskih odmerkih se je v kontroliranih srednje dolgih ali dolgotrajnih kliničnih študijah tudi pokazalo, da metforminijev klorid znižuje raven skupnega holesterola, LDL holesterola in trigliceridov.

Klinična učinkovitost:

Prospektivna randomizirana (UKPDS) študija je ugotovila dolgoročne koristi intenzivne kontrole glukoze v krvi pri odraslih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2.

Analiza rezultatov pri bolnikih s prekomerno telesno maso, zdravljenih z metforminijevim kloridom, potem ko zgolj dieta ni več zadoščala, je pokazala:

- značilno zmanjšanje absolutnega tveganja za komplikacije, povezane s sladkorno boleznijo, pri skupini, ki je jemala metforminijev klorid (29,8 dogodka/1000 bolnikov-let), v primerjavi s skupino, ki je bila samo na dieti (43,3 dogodka/1000 bolnikov-let, $p = 0,0023$), ter kombinacijo skupin, ki sta bili na monoterapiji s sulfonilsečnino in insulinom (40,1 dogodka/1000 bolnikov-let, $p = 0,0034$);
- značilno zmanjšanje absolutnega tveganja za umrljivost, povezano s sladkorno boleznijo: metforminijev klorid: 7,5 dogodka/1000 bolnikov-let, samo dieta: 12,7 dogodka/1000 bolnikov-let ($p = 0,017$);
- značilno zmanjšanje absolutnega tveganja za umrljivost v celoti: metforminijev klorid: 13,5 dogodka/1000 bolnikov-let, samo dieta: 20,6 dogodka/1000 bolnikov-let ($p = 0,011$), kombinacija skupin, ki sta bili na monoterapiji s sulfonilsečnino in insulinom: 18,9 dogodka/1000 bolnikov-let ($p = 0,021$);
- značilno zmanjšanje absolutnega tveganja za miokardni infarkt: metforminijev klorid: 11 dogodkov/1000 bolnikov-let, samo dieta: 18 dogodkov/1000 bolnikov-let ($p = 0,01$).

Klinično se koristi jemanja metforminijevega klorida niso pokazale, ko se je uporabljal kot drugotna terapija, v kombinaciji s sulfonilsečnino.

Pri sladkorni bolezni tipa 1 se je pri izbranih bolnikih uporabljala kombinacija metforminijevega klorida in insulina, vendar klinične koristi te kombinacije niso formalno ugotovili.

Kontrolirane klinične študije pri omejenem številu otrok med 10. in 16. letom starosti, ki so se zdravili 1 leto, so glede glikemične kontrole pokazale podoben odziv kot pri odraslih.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija:

Po peroralnem odmerku metforminijevega klorida je bila T_{max} dosežena po 2,5 urah. Absolutna biološka uporabnost tablete s 500 ali 850 mg metforminijevega klorida je pri zdravih osebah približno 50 do 60 %. Po peroralnem odmerku je v blato prešlo 20 do 30 % neabsorbirane frakcije.

Po peroralni uporabi je absorpcija metforminijevega klorida nasičena in nepopolna. Domneva se, da je farmakokinetika absorpcije metforminijevega klorida nelinearna.

Pri priporočenih odmerkih in razporedih odmerjanja so plazemske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja dosežene v 24 do 48 urah in so na splošno manjše od 1 mikrograma/ml. Pri kontroliranih kliničnih preizkusih ni maksimalna plazemska raven metforminijevega klorida (C_{max}) nikoli preseгла 4 mikrograme/ml, niti pri maksimalnih odmerkih.

Hrana zmanjša obseg absorpcije metforminijevega klorida in jo nekoliko zadrži. Pri jemanju odmerka 850 mg je bilo opaziti 40 % nižjo zgornjo plazemsko koncentracijo, upad vrednosti v območju pod krivuljo (AUC) za 25 % in 35 minut daljši čas do zgornje plazemske koncentracije. Klinična relevantnost teh izsledkov ni znana.

Distribucija:

Vezava plazemskih proteinov je zanemarljiva. Metforminijev klorid se porazdeli v eritrocite. Zgornja koncentracija v krvi je nižja od zgornje plazemske koncentracije in je dosežena ob približno istem času. Rdeče krvne celice najverjetneje predstavljajo sekundarni prostor distribucije. Srednji volumen distribucije (Vd) je bil od 63 do 276 l.

Metabolizem:

Metforminijev klorid se v seč izloča nespremenjen. Pri ljudeh še niso odkrili nobenih metabolitov.

Izločanje:

Ledvični očistek metforminijevega klorida je > 400 ml/min, pri čemer se metforminijev klorid izloči z glomerularno filtracijo in tubularno sekrecijo. Po peroralnem odmerku je končni eliminacijski razpolovni čas približno 6,5 ur.

Če je delovanje ledvic oslABLjeno, je očistek skozi ledvice manjši v primerjavi z očistkom kreatinina, tako da se razpolovni čas izločanja podaljša, kar vodi v zvišanje ravni metforminijevega klorida v plazmi.

Otroci in mladostniki:

Študija enkratnega odmerka: Po enkratnem odmerku metforminijevega klorida 500 mg je bilo pri pediatričnih bolnikih opaziti podoben farmakokinetični profil kot pri zdravih odraslih.

Študija večkratnih odmerkov: Na voljo so samo podatki iz ene študije. Po jemanju odmerkov 500 mg dvakrat dnevno 7 dni zapored sta se pri pediatričnih bolnikih zgornja plazemska koncentracija (C_{max}) in sistemska izpostavljenost (AUC_{0-t}) zmanjšali za približno 33 oziroma 40 % v primerjavi z odraslimi bolniki s sladkorno boleznijo, ki so jemali odmerke 500 mg dvakrat dnevno 14 dni zapored. Odmerek je individualno titriran na osnovi glikemične kontrole, zato je klinična relevantnost omenjenih izsledkov omejena.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, 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

magnezijev stearat

Filmska obloga:

hipromeloza

makrogol

6.2 Nekompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Metformin Aurobindo 500 mg :

po 20, 28, 30, 40, 42, 50, 56, 60, 70, 80, 84, 90, 98, 100, 120, 180, 200, 300 ali 400 filmsko obloženih tablet v pretisnih oмотih (PVC/PVdC/aluminij), v katerih je po 10 ali 14 filmsko obloženih tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Aurobindo Pharma Limited
Ares, Odyssey Business Park
West End Road
South Ruislip HA4 6QD
Velika Britanija

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

5363-I-47/10 (pakiranje s po 30 filmsko obloženih tablet)

5363-I-48/10 (pakiranje s po 60 filmsko obloženih tablet)

9. DATUM PRVEGA DOVOLJENJA/PODALJŠANJA DOVOLJENJA

06.01.2010

10. DATUM REVIZIJE BESEDILA

22.07.2010