

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

Glucophage<sup>®</sup> XR, 500 mg, tableta sa produženim oslobađanjem  
Glucophage<sup>®</sup> XR, 750 mg, tableta sa produženim oslobađanjem  
Glucophage<sup>®</sup> XR, 1000 mg, tableta sa produženim oslobađanjem

INN: metformin

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Glucophage XR, 500 mg:

Jedna tableta sa produženim oslobađanjem sadrži 500 mg metformin-hidrohlorida (što odgovara 390 mg metformina).

Glucophage XR, 750 mg:

Jedna tableta sa produženim oslobađanjem sadrži 750 mg metformin-hidrohlorida (što odgovara 585 mg metformina).

Glucophage XR, 1000 mg:

Jedna tableta sa produženim oslobađanjem sadrži 1000 mg metformin-hidrohlorida (što odgovara 780 mg metformina).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta sa produženim oslobađanjem.

*Glucophage XR, 500 mg:*

duguljaste, bikonveksne tablete, zaobljenih ivica, bele do skoro bele boje, sa utisnutom oznakom „500” sa jedne strane tablete.

*Glucophage XR, 750 mg:*

duguljaste, bikonveksne tablete, bele do skoro bele boje, sa utisnutom oznakom „750” sa jedne strane tablete i utisnutom oznakom „MERCK” sa druge strane tablete.

*Glucophage XR, 1000 mg:*

duguljaste, bikonveksne tablete, bele do skoro bele boje, sa utisnutom oznakom „1000” sa jedne strane tablete i utisnutom oznakom „MERCK” sa druge strane tablete.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

- Smanjenje rizika za pojavu ili odlaganje ispoljavanja tip 2 dijabetes melitusa kod odraslih, pacijenata sa povišenom telesnom masom ili predijabetesom (registrovanom hiperglikemijom natašte, (*Impaired Fasting Glucose*, IFG) i/ili abnormalnim testom tolerancije na glukozu po tipu

intolerancija na glukozu (*Impaired Glucose Tolerance*, IGT) i/ili povećanom koncentracijom glikoziliranog hemoglobina (HbA1C)), a kod:

- povećanog rizika za razvoj tip 2 dijabetes melitusa (videti odeljak 5.1) i
- stanja koja prethode ispoljavanju tip 2 dijabetes melitusa, uprkos preporučenoj izmeni životnog stila u periodu od 3 do 6 meseci.

Terapija lekom Glucophage XR u ovoj grupi pacijenata mora da bude zasnovana na proceni rizika koja obuhvata odgovarajuće mere glikemijske kontrole uključujući i dokaze o povećanom kardiovaskularnom riziku (videti odeljak 5.1).

Sa izmenom životnog stila treba nastaviti i kada se započne terapija metforminom, osim ako pacijent nije u stanju da to učini iz zdravstvenih razloga.

- Terapija tip 2 dijabetes melitusa kod odraslih, pogotovu kod gojaznih pacijenata kod kojih dijetetski režim i vežba ne daju adekvatnu kontrolu glikemije. Lek Glucophage XR može da se koristi kao monoterapija ili u kombinaciji sa drugim oralnim antidijabeticima ili sa insulinom.

## 4.2. Doziranje i način primene

### Doziranje

*Odrasli sa normalnom bubrežnom funkcijom (GFR (brzina glomerularne filtracije)  $\geq 90$  mL/min)*

*Monoterapija kod snižavanja rizika za pojavu ili odlaganja ispoljavanja tip 2 dijabetes melitusa kod odraslih, pacijenata sa povećanom telesnom masom ili predijabetesom:*

- Metformin treba razmotriti u slučaju kada preporučena izmena životnog stila u periodu od 3 do 6 meseci nije dovela do adekvatne glikemijske kontrole.
- Terapiju treba započeti sa jednom tabletom leka Glucophage XR 500 mg jednom dnevno uz večernji obrok.
- Nakon 10 do 15 dana, dozu treba prilagoditi na osnovu izmerenih vrednosti koncentracije šećera u krvi (vrednosti OGTT i/ili FPG i/ili HbA1C treba da su u okviru normalnih granica). Postepeno povećavanje doze može povoljno da deluje na gastrointestinalnu podnošljivost. Maksimalna preporučena doza je 2000 mg jednom dnevno uz večernji obrok.
- Preporučuje se redovno praćenje (svakih 3 do 6 meseci) glikemijskog statusa (vrednosti OGTT i/ili FPG i/ili HbA1C) kao i faktore rizika kako bi se procenilo da li terapija treba da se nastavi, promeni ili prekine.
- Odluka da se ponovo proceni terapija je takođe neophodna ako pacijent naknadno sprovede poboljšanja u ishrani i/ili fizičku aktivnost, ili ako promene u zdravstvenom stanju dozvoljavaju povećane intervencije na životni stil.

*Monoterapija kod tip 2 dijabetes melitusa i kombinacija sa drugim oralnim antidijabeticima:*

- Uobičajena početna doza leka Glucophage XR je jedna tableta jednom dnevno uz večernji obrok.
- Nakon 10 do 15 dana, dozu treba prilagoditi na osnovu izmerenih vrednosti koncentracije šećera u krvi. Postepeno povećavanje doze može povoljno delovati na gastrointestinalnu podnošljivost. Maksimalna preporučena doza je 2000 mg dnevno.
- Dozu treba povećavati sa 500 mg svakih 10-15 dana, do maksimalno 2000 mg jednom na dan, uz večernji obrok. Ukoliko se glikemijska kontrola ne postigne sa 2000 mg Glucophagea XR dnevno, potrebno je razmotriti uzimanje Glucophage XR 1000 mg dva puta na dan, obe doze uz hranu. Ukoliko se glikemijska kontrola ni tada ne postigne, pacijente treba prebaciti na standardne metformin tablete od 3000 mg na dan.
- Kod pacijenata koji su već uzimali metformin tablete, uobičajena doza Glucophage XR treba da bude ekvivalentna dnevnoj dozi metformin tableta sa trenutnim oslobađanjem. Kod pacijenata

koji primaju metformin u dozi većoj od 2000 mg na dan, prelazak na Glucophage XR se ne preporučuje.

- Ukoliko se namerava prelazak sa nekog drugog oralnog antidiijabetika, potrebno je prekinuti terapiju i početi sa Glucophageom XR u gore navedenim dozama.
- Glucophage XR 750 mg i Glucophage XR 1000 mg su namenjeni pacijentima koji su već na terapiji metformin tabletama (sa produženim ili sa trenutnim oslobađanjem).
- Doza Glucophage XR 750 mg, odnosno Glucophage XR 1000mg, treba da je ekvivalentna dnevnoj dozi tableta metformina (sa produženim ili trenutnim oslobađanjem), do maksimalno 1500 mg ili 2000 mg, dato uz večernji obrok.

#### *Kombinacija sa insulinom:*

Metformin i insulin mogu biti korišćeni u kombinovanoj terapiji radi postizanja bolje regulacije glikemije. Uobičajena početna doza leka Glucophaga XR je jedna tableta jednom dnevno sa večernjim obrokom, dok se insulin dozira prema koncentraciji šećera u krvi.

Za pacijente koji su već na kombinovanoj terapiji metforminom i insulinom, doza Glucophage XR 750 mg ili Glucophage XR 1000 mg treba da bude ekvivalentna dnevnoj dozi metformin tableta, do maksimalno 1500 mg ili 2000 mg, dato uz večernji obrok, dok se insulin dozira prema koncentraciji šećera u krvi.

#### *Stariji pacijenti:*

S obzirom na to da renalna funkcija kod starijih pacijenata može biti smanjena, doziranje metformina bi trebalo prilagođavati u odnosu na renalnu funkciju. Neophodna je redovna procena renalne funkcije (videti odeljak 4.4).

Korist u prevenciji ili odlaganju ispoljavanja tip 2 dijabetes melitusa nije utvrđena kod pacijenata od 75 godina i starijih (videti odeljak 5.1) pa se započinjanje terapije metforminom ne preporučuje kod ovih pacijenata (videti odeljak 4.4).

#### *Oštećenje renalne funkcije:*

Potrebno je izmeriti GFR (brzinu glomerularne filtracije) pre početka terapije lekovima koji sadrže metformin i najmanje jednom godišnje nakon toga. Kod pacijenata sa povećanim rizikom od dalje progresije oštećenja renalne funkcije i kod starih pacijenata, kontrola renalne funkcije bi trebalo da se radi češće, npr. svakih 3-6 meseci.

GFR (mL/min)	Ukupna maksimalna dnevna doza	Dodatna razmatranja
60 - 89	2000 mg	Može se razmotriti smanjenje doze povezano sa smanjenjem bubrežne funkcije.
45 - 59	2000 mg	Potrebno je razmotriti faktore koji mogu povećati rizik od laktatne acidoze (vidjeti odeljak 4.4), pre nego što se terapija metforminom uzme u obzir.  Početna doza je najviše polovina maksimalne doze.
30 - 44	1000 mg	
< 30	-	Metformin je kontraindikovano.

#### *Pedijatrijska populacija:*

Zbog nedostatka relevantnih podataka Glucophage XR ne treba davati deci.

### **4.3. Kontraindikacije**

- Preosetljivost na metformin ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Bilo koji tip akutne metaboličke acidoze (kao što je laktatna acidoza, dijabetesna ketoacidoza)
- Dijabetesna prekoma.
- Teška insuficijencija bubrega (GFR < 30mL/min).
- Akutna stanja sa potencijalom da promene renalnu funkciju kao što su:

- Dehidracija,
- Teška infekcija,
- Šok.
- Bolesti koje mogu da izazovu hipoksiju tkiva (naročito akutne bolesti, ili pogoršanje hronične bolesti) kao što su:
  - Dekompenzovana srčana insuficijencija
  - Respiratorna insuficijencija,
  - Nedavni infarkt miokarda,
  - Šok.
- Insuficijencija jetre, akutna intoksikacija alkoholom, alkoholizam.

#### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

##### Laktatna acidoza:

Laktatna acidoza je veoma retka ali ozbiljna metabolička komplikacija, najčešće nastaje kod akutnog pogoršanja bubrežne funkcije ili kardiorespiratorne bolesti ili sepse. Nakupljanje metformina nastaje kod akutnog pogoršanja bubrežne funkcije i povećava rizik od laktatne acidoze.

U slučaju dehidracije (teška dijareja ili povraćanje, febrilno stanje ili smanjen unos tečnosti), potrebno je privremeno obustaviti metformin, a preporuka je da se kontaktira zdravstveni radnik.

Lekovi koji mogu da dovedu do akutnog oštećenja bubrežne funkcije (kao što su antihipertenzivi, diuretici i NSAIL (nesteroidni antiinflamatorni lekovi) treba oprezno da se daju pacijentima na terapiji metforminom. Ostali faktori rizika za laktatnu acidozu su prekomerni unos alkohola, hepatička insuficijencija, neadekvatno regulisan dijabetes, ketoza, produženo gladovanje i bilo koje drugo stanje povezano sa hipoksijom, kao i istovremeno korišćenje lekova koji mogu da prouzrokuju laktatnu acidozu (vidjeti odjeljke 4.3 i 4.5).

Potrebno je informisati pacijente i/ili osobe koje neguju pacijente o rizicima od laktatne acidoze. Laktatna acidoza se karakteriše acidoznom dispnejom, abdominalnim bolom, mišićnim grčevima, astenijom i hipotermijom, koji su praćeni komom. U slučaju pojave sumnjivih simptoma, pacijent treba da prekine uzimanje metformina i potraži hitnu medicinsku pomoć. Dijagnostički laboratorijski nalazi su: snižen pH krvi (< 7,35), povećane vrednosti laktata u plazmi (> 5 mmol/L) i povećan anjonski „gap” i odnos vrednosti laktata i piruvata.

##### Renalna funkcija:

Potrebno je izmeriti GFR (brzinu glomerularne filtracije) pre početka terapije i redovno ga pratiti posle toga (vidjeti odjeljak 4.2). Metformin je kontraindikovano kod pacijenata kod kojih je GFR < 30 mL/min, i treba da se privremeno obustavi kod stanja koja menjaju bubrežnu funkciju (vidjeti odjeljak 4.3).

##### Srčana funkcija

Pacijenti sa srčanom insuficijencijom imaju veći rizik za nastanak hipoksije i renalne insuficijencije. Kod pacijenata sa stabilnom hroničnom srčanom insuficijencijom, metformin se može koristiti uz redovno praćenje srčane i renalne funkcije.

Kod pacijenata sa akutnom i nestabilnom srčanom insuficijencijom, metformin je kontraindikovano (videti odeljak 4.3).

##### Stariji pacijenti:

Usled ograničenih podataka o terapijskoj efikasnosti u prevenciji ili odlaganju ispoljavanja tip 2 dijabetesa melitusa kod pacijenata od 75 godina i starijih, započinjanje terapije metforminom se ne preporučuje kod ovih pacijenata.

#### Primena kontrastnih sredstava sa jodom:

Intravaskularna primena kontrastnih sredstava sa jodom može dovesti do kontrastom indukovane nefropatije, što može izazvati akumulaciju metformina i povećati rizik za nastanak laktatne acidoze. Uzimanje metformina treba prekinuti pre, odnosno za vreme snimanja, i ne treba ga ponovo uzimati najmanje 48 sati nakon snimanja, a uvesti ga ponovo u terapiju tek nakon reevaluacije renalne funkcije i potvrde da je renalna funkcija normalna (vidjeti odjeljke 4.2 i 4.5).

#### Operacija:

Metformin-hidrochlorid treba isključiti iz upotrebe za vreme operacije koja podrazumeva upotrebu opšte, spinalne ili epiduralne anestezije i ne treba ga ponovo koristiti 48 sati posle operacije ili do potpunog uspostavljanja unosa hrane oralnim putem pod uslovom da je procenjena funkcija bubrega i da je utvrđeno da je stabilna.

#### Ostale mere opreza:

Svi pacijenti treba da nastave sa svojim režimom ishrane koji uključuje ravnomeran raspored unosa ugljenih hidrata u toku dana. Gojazni pacijenti treba da nastave sa svojom niskokalorijskom dijetom.

Dijabetes treba redovno pratiti uobičajenim laboratorijskim testovima.

Metformin sam po sebi nikada ne izaziva hipoglikemiju, mada se preporučuje oprez kada se koristi u kombinaciji sa insulinom ili drugim oralnim antidijabeticima (npr. derivatima sulfonilureje ili meglitinidima).

Omotič tablete se može naći u fecesu. Pacijentima treba objasniti da je to normalna pojava.

### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

#### Ne preporučuje se istovremena upotreba sa:

##### *Alkoholom:*

Intoksikacija alkoholom je povezana sa povećanim rizikom od laktatne acidoze posebno u slučajevima gladovanja, malnutricije ili hepatičke insuficijencije.

##### *Kontrastna sredstva koja sadrže jod:*

Metformin se mora isključiti iz upotrebe pre ili u vreme procedure snimanja i ne treba ga ponovo koristiti najmanje 48 sati posle procedure snimanja, pod uslovom da je ponovo procenjena funkcija bubrega i da je utvrđeno da je stabilna (videti odeljak 4.2 i 4.4).

#### Kombinacije koje zahtevaju oprez prilikom istovremene upotrebe:

Neki lekovi mogu negativno uticati na bubrežnu funkciju, što može povećati rizik od laktatne acidoze, npr. NSAID (nesteroidni antiinflamatorni lekovi), uljučujući inhibitore selektivne ciklooksigenaze (COX) II, ACE inhibitore, antagonist angiotenzin II receptora i diuretike, naročito one koji deluju na nivou Henleove petlje. Kad se počinje uzimanje, ili se već koriste ovakvi lekovi u kombinaciji sa metforminom, neophodna je stroga kontrola bubrežne funkcije.

*Lekovi koji imaju intrinzičku hiperglikemijsku aktivnost, npr. glukokortikoidi (sistemska i lokalna primjena), i simpatomimetici*

Potrebna je češća kontrola koncentracije šećera u krvi, pogotovo na početku terapije. Ukoliko je neophodno, dozu metformina treba prilagoditi tokom terapije odgovarajućim lekom i posle prestanka upotrebe tog leka.

##### *Transporteri organskih katjona (OCT)*

Metformin je supstrat i za OCT1 i za OCT2 transportere.

Istovremena primena metformina sa

- Inhibitorima OCT1 (kao što je verapamil) može smanjiti efikasnost metformina.
- Induktorima OCT1 (kao što je rifampicin) može povećati gastrointestinalnu resorpciju i efikasnost metformina.
- Inhibitorima OCT2 (kao što su cimetidin, dolutegravir, ranolazin, trimetoprim, vandetanib, izavukonazol) može smanjiti eliminaciju metformina putem bubrega i tako dovesti do porasta koncentracije metformina u plazmi.
- Inhibitorima i OCT1 i OCT2 (kao što su krizotinib, olaparib) može izmijeniti efikasnost i renalnu eliminaciju metformina.

Stoga se savetuje oprez, naročito kod pacijenata sa oštećenjem bubrežne funkcije, kad se ovi lekovi primenjuju istovremeno sa metforminom, pošto se može povećati koncentracija metformina u plazmi. Ukoliko je to potrebno, može se razmotriti prilagođavanje doze metformina, s obzirom da inhibitori/induktori OCT-a mogu izmeniti efikasnost metformina.

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Nekontrolisan dijabetes tokom trudnoće (gestacioni ili stalni) je udružen sa povećanim rizikom od kongenitalnih poremećaja ili perinatalnog mortaliteta.

Ograničeni podaci upotrebe metformina kod trudnica ne ukazuju na povećan rizik od kongenitalnih poremećaja. Studije na životinjama ne pokazuju štetne efekte kada je reč o trudnoći, embrionalnom ili fetalnom razvoju, porođaju ili postnatalnom razvoju (videti deo 5.3).

Terapija metforminom se ne preporučuje pacijentima koji planiraju trudnoću ili tokom trudnoće. Kod dijabetesa je preporučeno da se insulinom održava koncentracija šećera u krvi u granicama normale koliko god da je to moguće kako bi se smanjio rizik od fetalnih malformacija.

##### Dojenje

Metformin se izlučuje u mleko dojilja. Nisu primećena neželjena dejstva kod novorođenčadi/odojčadi koja doje. Ipak, usled ograničenih podataka, dojenje nije preporučeno tokom terapije metforminom. Odluku o prekidu dojenja treba doneti uzimajući u obzir važnost dojenja i potencijalna neželjena dejstva na dete.

##### Plodnost

Fertilitet kod pacova muškog i ženskog pola nije bio promenjen u slučaju visokih doza metformina, kao što je 600 mg/kg/dan, što je aproksimativno tri puta više od maksimalnih dnevno preporučenih doza kod čoveka, računato prema površini tela.

#### **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Metformin kao monoterapija ne izaziva hipoglikemiju, tako da ne utiče na sposobnost upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama.

Međutim, pacijente treba upozoriti na rizik od hipoglikemije, kada se metformin koristi u kombinaciji sa drugim antidijabeticima (npr. derivatima sulfonilureje, insulinom, meglitinidom).

#### **4.8. Neželjena dejstva**

Podaci prikupljeni u periodu nakon puštanja leka u promet i iz kontrolisanih kliničkih ispitivanja, su pokazali da su neželjena dejstva kod pacijenata lečenih lekom Glucophage XR bila slična onim kod pacijenata lečenih lekom Glucophage, film tableta sa trenutnim oslobađanjem.

Na početku terapije, najčešće neželjene reakcije su mučnina, povraćanje, dijareja, abdominalni bol i gubitak apetita, i prolaze spontano u većini slučajeva.

Sledeće neželjene reakcije su moguće tokom terapije lekom Glucophage XR.

Učestalost je definisana kao: veoma često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); povremeno ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); retko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ); veoma retko ( $< 1/10000$ ).

U okviru svake grupe, neželjene reakcije su poredane od ozbiljnijih ka manje ozbiljnim neželjenim reakcijama.

#### Poremećaji metabolizma i ishrane:

*Veoma retko:*

- Laktatna acidoza (videti odeljak 4.4).
- Smanjena resorpcija vitamina B12 sa smanjenom koncentracijom u serumu tokom dugotrajne upotrebe metformina. Ovu etiologiju treba uzeti u obzir ukoliko pacijent dobije megaloblastnu anemiju.

#### Poremećaji nervnog sistema:

*Često:*

- Poremećaj čula ukusa

#### Gastrointestinalni poremećaji:

*Veoma često:*

- Gastrointestinalni poremećaji kao što su mučnina, povraćanje, dijareja, abdominalni bol i gubitak apetita. Ova neželjena dejstva se javljaju najčešće tokom početka terapije i prolaze spontano u većini slučajeva. Postepeno povećavanje doze može poboljšati gastrointestinalnu podnošljivost.

#### Hepatobilijarni poremećaji:

*Veoma retko:*

- Izolovani slučajevi poremećaja testova funkcije jetre ili hepatitisa koji prolaze nakon isključenja metformina iz upotrebe.

#### Poremećaji kože i potkožnog tkiva:

*Veoma retko:*

- Reakcije kože kao što je eritem, svrab, urtikarija

#### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije psrole dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

Fax: +381 (0)11 39 51 131

website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)

e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

#### **4.9. Predoziranje**

Hipoglikemija nije primećena pri dozama metformina do 85 g, iako je dolazilo do pojave laktatne acidoze. Predoziranje sa metforminom ili pridruženi faktori rizika mogu dovesti do laktatne acidoze. Laktatna acidoza

je urgentno stanje i mora se tretirati u bolnici. Najefikasniji metod uklanjanja laktata i metformina je hemodijaliza.

## 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** Lekovi koji se upotrebljavaju u dijabetesu (antidijabetici); Bigvanidini

**ATC šifra:** A10BA02

Metformin je bigvanid sa antihiperglikemijskim dejstvima koji smanjuje i bazalnu i postprandijalnu koncentraciju glukoze. Ne stimuliše insulinsku sekreciju zbog čega ne izaziva hipoglikemiju.

#### Mehanizam dejstva

Metformin može da deluje preko 3 mehanizma:

- (1) smanjenjem proizvodnje hepatske glukoze putem inhibicije glukoneogeneze i glikogenolize.
- (2) u mišiću, pojačavanjem osetljivosti na insulin, poboljšavajući preuzimanje i iskoristljivost glukoze na periferiji
- (3) odlaganjem resorpcije glukoze u intestinumu.

Metformin stimuliše intracelularnu sintezu glikogena preko glikogen sintaze.

Metformin povećava kapacitet transporta svih tipova membranoznih glukoznih transportera (GLUT).

#### Farmakodinamski efekti

U kliničkim studijama je upotreba metformina bila povezana sa stabilnom telesnom masom ili neznatnim smanjenjem u telesnoj masi.

Kod ljudi, nezavisno od njegovog dejstva na glikemiju, metformin sa trenutnim oslobađanjem ima povoljna dejstva na metabolizam lipida. Ovo se pokazalo pri terapijskim dozama u kontrolisanim kliničkim studijama srednjeg trajanja ili dugog trajanja: metformin sa trenutnim oslobađanjem smanjuje vrednost ukupnog holesterola, LDL holesterola i triglicerida. Slična aktivnost nije registrovana kod formulacije sa produženim delovanjem, moguće zbog uzimanja leka u večernjim satima, a može se pojaviti povećanje vrednosti triglicerida.

#### Klinička efikasnost:

#### ***Snižavanje rizika za pojavu ili odlaganje ispoljavanja tip 2 dijabetes melitusa***

**Program prevencije dijabetesa** (engl. *Diabetes Prevention Program*, DPP) je bilo multicentrično, randomizovano kontrolisano kliničko ispitivanje kod odraslih čiji je cilj bio procena efikasnosti intenzivne intervencije u izmeni životnog stila ili metformina, u cilju prevencije ili odlaganja ispoljavanja tip 2 dijabetes melitusa. Kriterijumi za uključivanje u ispitivanje su bili starosna dob  $\geq 25$ , indeks telesne mase (BMI)  $\geq 24$  kg/m<sup>2</sup> ( $\geq 22$  kg/m<sup>2</sup> za azijske Amerikance) i abnormalni test tolerancije na glukozu uz glukozu u plazmi natašte od 95 - 125 mg/dL (ili  $\leq 125$  mg/dL za američke Indijance). Pacijenti su ili bili tretirani intenzivnim intervencijama na način života, 2x850 mg metformina plus standardna promena načina života ili placebo plus standardna promena načina života.

Prosečne početne vrednosti učesnika u DPP (n=3234 za 2,8 godine) bile su starost  $50,6 \pm 10,7$  godina, glukoza u plazmi natašte  $106,5 \pm 8,3$  mg/dL, glukoza u plazmi nakon drugog sata u testu oralnim opterećenjem glukozom  $164,6 \pm 17,0$  mg/dL, uz indeks telesne mase (BMI)  $34,0 \pm 6,7$  kg/m<sup>2</sup>. Intenzivna intervencija u izmeni životnog stila kao i metformin značajno su smanjili rizik za razvoja dijabetesa u odnosu na placebo, 58% (95% CI 48-66%) odnosno 31% (95% CI 17-43%).



Prednost intervencije u izmeni životnog stila u odnosu na metformin bila je veća kod starijih osoba.

Pacijenti koji su imali najviše koristili od terapije metforminom bili su stariji od 45 godina, sa indeksom telesne mase jednakim ili iznad  $35 \text{ kg/m}^2$ , početnom vrednošću glukoza u plazmi nakon drugog sata od 9,6-11,0 mmol/L, početnim HbA1C jednakim ili iznad 6,0% ili sa anamnezom gestacionog dijabetesa.

Da bi se sprečio jedan slučaj novog dijabetesa tokom tri godine u celoj populaciji DPP, 6,9 pacijenta je moralo da učestvuje u grupi sa intenzivnom intervencijom u izmeni životnog stila i 13,9 u grupi sa metforminom. Tačka postizanja kumulativne incidence dijabetesa koja je jednaka 50% je odložena za oko tri godine u grupi sa metformin u poređenju sa grupom sa placebo.

**Studija ishoda Programa prevencije dijabetesa (DPPOS)** je dugoročna studija praćenja DPP koja je uključila više od 87% originalne DPP populacije za dugoročno praćenje.

Među učesnicima DPPOS ( $n = 2776$ ), kumulativna učestalost dijabetesa u 15 godini je 62% u grupi sa placebo, 56% u grupi sa metforminom i 55% u grupi sa intenziviranom intervencijom u izmeni životnog stila. Neobrađene stope dijabetesa su 7,0; 5,7 i 5,2 slučaja na 100 osoba -godina među učesnicima sa placebo, metforminom odnosno sa intenziviranom intervencijom u izmeni životnog stila. Smanjenje rizika za razvoj dijabetesa bilo je 18% (odnos rizika (HR) 0,82; 95% CI 0,72-0,93;  $p = 0,001$ ) za grupu sa metforminom i 27% (HR 0,73; 95% CI 0,65-0,83;  $p < 0,0001$ ) za grupu sa intenziviranom intervencijom u izmeni životnog stila, u poređenju sa grupom sa placebo. Za agregatnu mikrovaskularnu krajnju tačku nefropatije, retinopatije i neuropatije, ishod nije bio značajno različit između lečenih grupa, ali među učesnicima koji nisu razvili dijabetes tokom DPP / DPPOS, prevalencija ukupnog mikrovaskularnog ishoda bila je za 28% niža u poređenju sa onima koji su razvili dijabetes (odnos rizika 0,72; 95% CI 0,63-0,83;  $p < 0,0001$ ). Nema dostupnih komparativnih podataka za metformin na makrovaskularnim ishodima kod pacijenata sa IGT i/ili IFG i / ili povišenim HbA1C.

Objavljeni faktori rizika za razvoj tip 2 dijabetesa uključuju: azijsku ili crnu etničku pripadnost, starosnu dob od 40 godina, dislipidemiju, hipertenziju, gojaznost ili prekomernu telesnu masu, starost, porodičnu istoriju dijabetesa, istoriju gestacionog dijabetesa melitusa i sindrom policističnog jajnika (PCOS) .

Potrebno je primeniti nacionalne smernice o prevenciji ili odlaganju ispoljavanja tip 2 dijabetes melitusa i predijabetesa.

Pacijente sa visokim rizikom treba identifikovati primenom Nacionalnog vodiča o prevenciji ili odlaganju ispoljavanja tip 2 dijabetes melitusa i predijabetesa.

### ***Terapija tip 2 dijabetes melitusa***

Prospektivna randomizovana (UKPDS) studija je ustanovila dugoročnu korist intenzivne kontrole glikemije kod gojaznih pacijenata sa tip 2 dijabetesom koji su bili na terapiji sa metformin-hidrohloridom sa trenutnim oslobađanjem, kao terapije prvog izbora nakon što dijeta nije dala rezultate.

Analiza rezultata gojaznih pacijenata koji su bili na terapiji sa metformin-hidrohloridom sa trenutnim oslobađanjem nakon što dijeta nije dala rezultate je pokazala:

- značajno sniženje apsolutnog rizika bilo koje komplikacije vezane za dijabetes u grupi sa metformin-hidrohloridom (29,8 događaja / 1000 pacijent-godina) u odnosu na grupu koja je bila samo na dijeti (43,3 događaja / 1000 pacijent-godina);  $p=0,0023$  i u odnosu na grupu koja je primala kombinaciju sulfonilureje i insulina (40,1 događaja / 1000 pacijent-godina);  $p=0,0034$ ;
- značajno sniženje apsolutnog rizika od mortaliteta vezanog za dijabetes: metformin-hidrohlorid 7,5 događaja / 1000 pacijent-godina, dijeta 12,7 događaja/1000 pacijent-godina;  $p=0,017$ ;
- značajno sniženje apsolutnog rizika od sveukupnog mortaliteta: metformin-hidrohlorid 13,5 događaja / 1000 pacijent-godina u odnosu na dijetu 20,6 događaja / 1000 pacijent-godina ( $p=0,011$ ), i u odnosu na kombinovanu terapiju sulfonilureje sa insulinom 18,9 događaja / 1000 pacijent-godina ( $p=0,021$ );

- značajno sniženje apsolutnog rizika od infarkta miokarda: metformin 11 događaja / 1000 pacijent-godina, dijeta 18 događaja / 1000 pacijent-godina ( $p=0,01$ ).

Za upotrebu metformina kao terapije drugog izbora, u kombinaciji sa sulfonilurejom, korist u smislu kliničkog ishoda se nije pokazala.

Kod tip 1 dijabetesa kombinacija metformina i insulina se koristila kod određenih pacijenata ali klinička korist ove kombinacije nije zvanično utvrđena.

## 5.2. Farmakokinetički podaci

### Resorpcija:

Posle uzimanja jednokratne oralne doze tableta sa produženim oslobađanjem, resorpcija metformina je značajno odložena u odnosu na tablete sa trenutnim oslobađanjem, sa  $T_{max}$  7 sati ( $T_{max}$  za tablete sa trenutnim oslobađanjem je 2,5 sati).

U stanju ravnoteže, kao i kod tableta sa trenutnim oslobađanjem,  $C_{max}$  i PIK se ne povećavaju proporcionalno u odnosu na primenjenu dozu. PIK je nakon primene jedne tablete od 2000 mg sa produženim oslobađanjem slična onoj nakon primene 1000 mg tablete sa trenutnim oslobađanjem dva puta dnevno.

Interindividualna varijabilnost  $C_{max}$  i PIK metformin tableta sa produženim oslobađanjem je uporediva sa tabletama sa trenutnim oslobađanjem.

Kada se tableta sa produženim oslobađanjem primenjuju u uslovima gladovanja, PIK je smanjena za 30% ( $C_{max}$  i  $T_{max}$  ostaju nepromenjene).

Prosečna resorpcija metformina sa produženim oslobađanjem se skoro ne menja nakon obroka.

Nije zabeležena akumulacija nakon primene ponovljenih doza 2000 mg tableta sa produženim oslobađanjem.

Nakon oralne primene 1500 mg Glucophage XR, 750 mg, tableta, srednja vrednost koncentracije u plazmi od 1193 nanograma/mL se dostiže u proseku za 5 sati (raspon od 4 do 12 sati).

Na osnovu parametara na  $C_{max}$  i PIK, Glucophage XR 750 mg tableta sa produženim oslobađanjem je bioekvivalentna sa Glucophage XR 500 mg tabletom, u dozi od 1500 mg, kod zdravih pacijenata nakon uzimanja obroka.

Nakon oralne primene leka Glucophage XR 1000 mg, srednja vrednost koncentracije u plazmi od 1214 nanograma/mL se dostiže u proseku za 5 sati (raspon od 4 do 10 sati).

Na osnovu parametara  $C_{max}$  i PIK, Glucophage XR 1000 mg je bioekvivalentna sa Glucophage XR 500 mg tabletom, u dozi od 1000 mg, kod zdravih pacijenata nakon uzimanja obroka.

Kada se tableta sa produženim oslobađanjem od 1000 mg produženo da nakon obroka, PIK se povećava za 77% ( $C_{max}$  se povećava za 26%, a  $T_{max}$  se neznatno produži za oko 1 sat).

### Distribucija

Vezivanje za proteine plazme je zanemarljivo. Metformin ulazi u eritrocite. Maksimalna koncentracija u krvi je niža od maksimuma koncentracije u plazmi i pojavljuje se otprilike u isto vreme. Crvena krvna zrnca najverovatnije predstavljaju sekundarni odeljak distribucije. Srednji volumen distribucije ( $V_d$ ) se kreće između 63-276 L.

### Biotransformacija

Metformin se izlučuje nepromenjen urinom. Kod ljudi nisu identifikovani metaboliti.

### Eliminacija

Renalni klirens metformina je  $> 400$  mL/min što ukazuje da se metformin eliminiše glomerularnom filtracijom i tubularnom sekrecijom. Posle oralne doze poluvreme eliminacije je oko 6,5 sati.

Kada je oštećena renalna funkcija, renalni klirens se smanjuje proporcionalno klirensu kreatinina tako da se poluvreme eliminacije produžava, što dovodi do povećane koncentracije metformina u plazmi.

### Karakteristike kod posebnih grupa pacijenata:

#### Oštećenje renalne funkcije

Raspoloživi podaci kod pacijenata sa umerenom renalnom insuficijencijom su skromni i nema pouzdanih podataka sistemske izloženosti metforminu u ovoj podgrupi pacijenata u poređenju sa pacijentima sa normalnom renalnom funkcijom. Prema tome, podešavanje doze treba da bude u skladu sa uzimanjem u obzir kliničke efikasnosti/podnošljivosti (videti odeljak 4.2).

### **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, gentoksičnosti, karcinogenog potencijala i reproduktivne toksičnosti, ne ukazuju na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

Karmeloza-natrijum  
Hipromeloza  
Magnezijum-stearat

### **6.2. Inkompatibilnost**

Nisu poznate.

### **6.3. Rok upotrebe**

3 godine.

### **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

### **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

*Glucophage XR, 500 mg:*

Unutrašnje pakovanje leka je PVC/PVDC-aluminijumski blister.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 2 blistera sa po 15 tableta i Uputstvo za lek.

*Glucophage XR, 750 mg:*

Unutrašnje pakovanje leka je PVC/PVDC-aluminijumski blister.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 2 blistera sa po 15 tableta i Uputstvo za lek.

*Glucophage XR, 1000 mg:*

Unutrašnje pakovanje leka je PVC/PVDC-aluminijumski blister.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 3 blistera sa po 10 tableta i Uputstvo za lek.

#### **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima

#### **7. NOSILAC DOZVOLE**

MERCK D.O.O. BEOGRAD

Omladinskih brigada 90 v

Beograd - Novi Beograd

#### **8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

*Glucophage XR, tableta sa produženim oslobađanjem, 500 mg:* 515-01-02257-18-001

*Glucophage XR, tableta sa produženim oslobađanjem, 750 mg:* 515-01-02261-18-001

*Glucophage XR, tableta sa produženim oslobađanjem, 1000 mg:* 515-01-02263-18-001

#### **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole:

*Glucophage XR, tableta sa produženim oslobađanjem, 500 mg:* 29.10.2013.

*Glucophage XR, tableta sa produženim oslobađanjem, 750 mg:* 29.10.2013.

*Glucophage XR, tableta sa produženim oslobađanjem, 1000 mg:* 29.10.2013.

Datum poslednje obnove dozvole:

*Glucophage XR, tableta sa produženim oslobađanjem, 500 mg:* 01.04.2019.

*Glucophage XR, tableta sa produženim oslobađanjem, 750 mg:* 01.04.2019.

*Glucophage XR, tableta sa produženim oslobađanjem, 1000 mg:* 01.04.2019.

#### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

April, 2019.