

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Glucophage[®], 500 mg, film tablete
Glucophage[®], 850 mg, film tablete
Glucophage[®], 1000 mg, film tablete

INN: metformin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Glucophage, film tablete, 500 mg:

Jedna film tableta sadrži 500 mg metformin-hidrohlorida, što odgovara 390 mg metformina (baze).

Glucophage, film tablete, 850 mg:

Jedna film tableta sadrži 850 mg metformin-hidrohlorida, što odgovara 662,9 mg metformina (baze).

Glucophage, film tablete, 1000 mg:

Jedna film tableta sadrži 1000 mg metformin-hidrohlorida, što odgovara 780 mg metformina (baze).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Glucophage, film tablete, 500 mg:

Okrugle, bikonveksne film tablete bele boje.

Glucophage, film tablete, 850 mg:

Okrugle, bikonveksne film tablete bele boje.

Glucophage, film tablete, 1000 mg:

Bele, ovalne, bikonveksne film tablete, sa podeonom linijom na obe strane i utisnutom oznakom „1000“ na jednoj strani. Tableta se može podeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Terapija dijabetes melitusa tip 2, pogotovu kod gojaznih pacijenata kod kojih dijetetski režim i vežba ne daju adekvatnu kontrolu glikemije.

- Kod odraslih, lek Glucophage može da se koristi kao monoterapija ili u kombinaciji sa drugim oralnim antidijabeticima ili sa insulinom.
- Kod dece uzrasta od 10 godina i adolescenata, lek Glucophage se može koristiti kao monoterapija ili u kombinaciji sa insulinom.

Pokazalo se da je kod odraslih gojaznih pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 koji su koristili metformin kao terapiju prvog izbora, nakon što dijetetski režim nije dao rezultata, došlo do redukcije komplikacija dijabetesa (videti odeljak 5.1).

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Odrasli sa normalnom renalnom funkcijom ($GFR \geq 90 \text{ mL/min}$):

Monoterapija i kombinacija sa drugim oralnim antidijabeticima

Uobičajena početna doza je 500 mg ili 850 mg metformin-hidrohlorida 2 do 3 puta dnevno koja se uzima za vreme ili posle obroka.

Posle 10 do 15 dana dozu treba prilagoditi na osnovu izmerenih koncentracija glukoze u krvi. Postepeno povećavanje doze može poboljšati gastrointestinalnu podnošljivost.

Kod pacijenata koji uzimaju visoke doze metformin-hidrohlorida (2 do 3 grama dnevno), moguće je dve film tablete leka Glucophage jačine 500 mg zameniti sa jednom film tabletom leka Glucophage jačine 1000 mg.

Maksimalna preporučena doza metformin-hidrohlorida je 3 g dnevno, uzeta podeljena u tri pojedinačne doze.

Ukoliko se namerava prelazak sa jednog oralnog antidijabetika na drugi: prekinuti sa upotrebom leka koji je trenutno u upotrebi i započeti sa prethodno navedenim dozama metformina.

Kombinacija sa insulinom

Metformin i insulin mogu biti korišćeni u kombinovanoj terapiji da bi se postigla bolja kontrola glikemije. Metformin-hidrohlorid se daje u uobičajenoj početnoj dozi od 500 mg ili 850 mg 2 do 3 puta dnevno, dok se doza insulina prilagođava prema koncentraciji glukoze u krvi.

Stariji pacijenti:

S obzirom na to da renalna funkcija kod starijih pacijenata može biti oslabljena, doziranje metformina je potrebno prilagođavati na osnovu renalne funkcije. Neophodna je redovna procena renalne funkcije (videti odeljak 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega:

Potrebno je ispitati glomerularnu filtraciju pre započinjanja terapije lekovima koji sadrže metformin i najmanje jednom godišnje nakon početka terapije. Kod pacijenata sa povećanim rizikom za progresiju oštećenja renalne funkcije i kod starijih pacijenata, renalnu funkciju treba proveravati i češće, npr. svakih 3-6 meseci.

GFR (mL/min)	Maksimalna dnevna doza (treba da bude podeljena u 2-3 dnevne doze)	Dodatna pažnja
60-89	3000 mg	Može se razmotriti redukcija doze u odnosu na slabljenje bubrežne funkcije
45-59	2000 mg	Faktori koji mogu da povećaju rizik od laktatne acidoze (videti odeljak 4.4) moraju biti razmotreni pre započinjanja terapije metforminom. Početna doza može biti najviše pola od maksimalne doze
30-44	1000 mg	
<30	-	Metformin je kontraindikovano.

Pedijatrijska populacija:

Monoterapija i kombinacija sa insulinom

- Lek Glucophage mogu da koriste deca uzrasta od 10 godina i adolescenti.
- Uobičajena početna doza je jedna tableta od 500 mg ili 850 mg jednom dnevno, koja se uzima tokom ili posle obroka.

Posle 10 do 15 dana dozu treba prilagoditi na osnovu izmerenih koncentracija glukoze u krvi. Postepeno povećavanje doze može poboljšati gastrointestinalnu podnošljivost. Maksimalna preporučena doza metformin-hidrohlorida je 2 g dnevno, podeljena na 2 do 3 pojedinačne doze.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na metformin ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Bilo koji tip metaboličke acidoze (kao što su laktatna acidoza, dijabetesna ketoacidoza)
- Dijabetesna prekoma
- Teška renalna insuficijencija (GFR <30 mL/min)
- Akutna stanja sa potencijalom da promene renalnu funkciju kao što su: dehidracija, teška infekcija, šok.
- Oboljenje koje može da izazove 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 koje najčešće nastaje zbog akutnog pogoršanja renalne funkcije ili kardiorespiratorne bolesti ili sepse. Kumulacija metformina se javlja pri aktinom pogoršanju renalne funkcije i povećava rizik od nastanka laktatne acidoze.

U slučaju dehidracije (teška dijareja ili povraćanje, povišena telesna temperatura ili smanjeni unos tečnosti), metformin treba privremeno isključiti i preporučuje se obratiti se zdravstvenom radniku.

Terapiju lekovima koji mogu akutno da oštete renalnu funkciju (kao što su antihipertenzivi, diuretici i NSAIL) treba započeti sa oprezom kod pacijenata na terapiji metforminom. Drugi faktori rizika za laktatnu acidozu su prekomeran unos alkohola, hepatička insuficijencija, neadekvatno kontrolisani dijabetes, ketoza, produženo gladovanje i druga stanja povezana sa hipoksijom, kao i istovremena primena lekova koji mogu da izazovu laktatnu acidozu (videti odeljke 4.3 i 4.5).

Pacijenti i/ili negovatelji treba da budu obavešteni o riziku za nastanak laktatne acidoze. Laktatna acidoza se karakteriše acidotičnom dispnejom, abdominalnim bolom, grčevima u mišićima, astenijom i hipotermijom praćenom komom. U slučaju sumnje na ove simptome, pacijent treba da prestane sa upotrebom metformina i potraži hitnu medicinsku pomoć. Laboratorijski nalazi su povećani pH krvi ($< 7,35$), povećana koncentracija laktata u plazmi (>5 mmol/L) i povećan anjonski „gap” i odnos laktata i piruvata.

Renalna funkcija

GFR treba utvrditi pre početka terapije i redovno ga pratiti nakon toga, videti odeljak 4.2. Metformin je kontraindikovan kod pacijenata sa $GFR < 30$ mL/min i treba ga privremeno isključiti u slučaju pojave stanja koja ukazuju na oštećenje renalne funkcije, videti odeljak 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 kontraindikovan (videti odeljak 4.3).

Primena kontrastnih sredstava sa jodom

Intravaskularna primena kontrastnih sredstava sa jodom može dovesti do nefropatije, koja rezultuje nagomilavanjem metformina i povećanim rizikom od laktatne acidoze. Upotreba metformina treba da bude prekinuta pre ili u vreme ispitivanja i s njegovom primenom ne treba započeti najmanje 48 sati posle, pod uslovom da je renalna funkcija ponovo ispitana i utvrđeno da je stabilna, videti odeljke 4.2 i 4.5.

Operacija

Metformin treba isključiti iz upotrebe u 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 ukoliko je renalna funkcija ponovo ispitana i utvrđeno da je stabilna.

Pedijatrijska populacija

Pre početka terapije metforminom treba potvrditi dijagnozu dijabetes melitusa tip 2. Tokom kontrolisane kliničke studije, upotrebom metformina tokom jedne godine nije ustanovljen uticaj na rast i pubertet, ali podaci o dejstvu metformina na rast i pubertet pri dužoj upotrebi nisu dostupni. Prema tome, potrebno je pažljivo pratiti dejstvo metformina na rast i pubertet, posebno kod dece koja su pred pubertetom.

Deca uzrasta od 10 do 12 godina:

Svega 15-oro dece uzrasta između 10 i 12 godina je učestvovalo u kontrolisanoj kliničkoj studiji koja je sprovedena među decom i adolescentima. Iako se efikasnost i bezbednost upotrebe metformina kod ove dece nije razlikovala od efikasnosti i bezbednosti upotrebe metformina kod starije dece i adolescenata, posebnu pažnju treba obratiti kada se propisuje metformin kod dece uzrasta između 10 i 12 godina.

Ostale mere opreza:

Svi pacijenti treba da nastave sa svojim režimom ishrane koji uključuje pravilan 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 ne izaziva hipoglikemiju, mada se preporučuje oprez kada se koristi u kombinaciji sa insulinom ili drugim oralnim antidijabeticima (npr. derivatima sulfonilureje ili meglitinidima)

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Istovremena upotreba koja se ne preporučuje:

Alkohol:

Intoksikacija alkoholom je povezana sa povećanim rizikom od pojave laktatne acidoze, naročito prilikom gladovanja, neuhranjenosti i oštećenja funkcije jetre.

Kontrastna sredstva koja sadrže jod:

Metformin se mora isključiti iz upotrebe pre ili u vreme procedure snimanja sa kontrastnim sredstvom i ne treba ga ponovo uvesti u terapiju najmanje 48 sati kasnije, pod uslovom da je renalna funkcija ponovo ispitana i utvrđeno da je stabilna, videti odeljke 4.2 i 4.4.

Kombinacije čija primena zahteva oprez:

Neki lekovi mogu nepovoljno uticati na renalnu funkciju što može povećati rizik od laktatne acidoze npr. NSAIL, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze (COX) II, ACE inhibitore, antagoniste receptora angiotenzina II i diuretike, naročito diuretike Henelove petlje. Kada se započinje terapija ili se takvi lekovi koriste u kombinaciji sa meforminom, pažljivo praćenje renalne funkcije je neophodno.

Lekovi sa intrinzičkom hiperglikemijskom aktivnošću (npr. glukokortikoidi (sistemska i lokalna primena), i simpatomimetici)

Potrebna je češća kontrola koncentracije glukoze u krvi, pogotovo na početku terapije. Ukoliko je neophodno, dozu metformina treba prilagoditi, tokom terapije ili posle prekida terapije navedenim lekovima.

Transporteri organskih katjona (engl. organic cation transporters, OCT)

Metformin je supstrat oba transportera OCT1 i OCT2.

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 i isavukonazol) može smanjiti renalnu eliminaciju metformina i ovo može dovesti do povećanja koncentracije metformina u plazmi.
- inhibitorima OCT1 i OCT2 (kao što su krizotinib, olaparib) može promeniti efikasnost i renalnu eliminaciju metformina.

Savetuje se oprez, posebno kod pacijenata sa oštećenjem renalne funkcije, kada se ovi lekovi primenjuju istovremeno sa meforminom, i koncentracija metformina u plazmi se može povećati. Ukoliko je potrebno, može se razmotriti prilagođavanje doze metformina s obzirom na to da OCT inhibitori/induktori mogu promeniti efikasnost metformina.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nekontrolisan dijabetes tokom trudnoće (gestacioni ili stalni), povezan je sa povećanjem rizika od pojave kongenitalnih anomalija i perinatalnog mortaliteta.

Ograničen broj podataka o upotrebi metformina kod trudnica ne ukazuje na povećan rizik od pojave kongenitalnih anomalija. Studije na životinjama ne ukazuju na štetna dejstva vezana za trudnoću, razvoj embriona i fetusa, porođaj i postnatalni razvoj (videti odeljak 5.3).

Kada pacijentkinja planira trudnoću ili tokom trudnoće, preporuka je da se dijabetes ne leči metforminom, već treba koristiti insulin za održavanje koncentracije glukoze u krvi u granicama normale koliko god je to moguće, kako bi se smanjio rizik od malformacije fetusa.

Dojenje

Metformin se izlučuje u majčino mleko. Nisu primećena neželjena dejstva kod dojene novorođenčadi/odojčadi. Ipak, kako su dostupni ograničeni podaci, ne preporučuje se dojenje tokom terapije metforminom. Odluka o tome da li prekinuti dojenje, treba biti doneta, uzimajući u obzir važnost dojenja i potencijalnog rizika od neželjenih dejstava na dete.

Plodnost

Plodnost mužjaka i ženki pacova nije bila promenjena u slučaju primene visokih doza metformina, kao što je 600 mg/kg/dan, što je približno tri puta više od maksimalnih preporučenih dnevnih doza kod ljudi, računato prema telesnoj površini.

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, meglitinidima).

4.8. Neželjena dejstva

Tokom uvođenja terapije, najčešće neželjene reakcije su: mučnina, povraćanje, dijareja, bol u abdomenu, gubitak apetita, koje se u većini slučajeva spontano povlače. Kako bi se sprečila pojava ovih neželjenih reakcija, preporučuje se upotreba metformina u 2 ili 3 dnevne doze, kao i postepeno povećanje doze.

Sledeće neželjene reakcije se mogu pojaviti tokom terapije metforminom. 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 navedene prema opadajućoj ozbiljnosti.

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 kod pacijenata sa megaloblastnom anemijom.

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 prilikom započinjanja terapije i povlače se spontano u većini slučajeva. Da bi ih izbegli, preporučuje se uzimanje metformina u 2 do 3 dnevne doze tokom ili posle obroka. Postepeno povećavanje doze može takođe poboljšati gastrointestinalnu podnošljivost.

Hepatobilijarni poremećaji

Veoma retko:

- Izolovani slučajevi poremećaja testova funkcije jetre ili hepatitisa koji se povlače nakon obustave terapije metforminom.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Veoma retko:

- Reakcije na koži kao što su eritem, svrab, urtikarija

Pedijatrijska populacija

U objavljenim i postmarketinškim podacima, kao i u kontrolisanim kliničkim studijama sa ograničenom pedijatrijskom populacijom uzrasta od 10 do 16 godina koja je primala terapiju tokom jedne godine, neželjena dejstva su, po prirodi i težini, bila slična kao i ona kod odraslih.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle 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
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Hipoglikemija nije primećena pri dozama metformina do 85 g, iako je dolazilo do pojave laktatne acidoze. Izraženo predoziranje metforminom ili pridruženi faktori rizika mogu dovesti do laktatne acidoze. Laktatna acidoza je urgentno stanje i mora se lečiti u bolnici. Najefektivniji 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

Mehanizam dejstva

Metformin je bigvanidin sa antihiperglikemijskim dejstvima koji smanjuje i bazalnu i postprandijalnu koncentraciju glukoze u plazmi. Ne stimuliše sekreciju insulina zbog čega ne izaziva hipoglikemiju.

Metformin može da deluje preko 3 mehanizma:

- smanjenjem stvaranja glukoze u jetri putem inhibicije glukoneogeneze i glikogenolize.
- u mišiću, povećanjem osetljivosti na insulin, poboljšavajući preuzimanje i iskoristljivost glukoze na periferiji.
- odlaganjem resorpcije glukoze u intestinumu.

Metformin stimuliše intracelularnu sintezu glikogena preko glikogen sintaze. Metformin povećava kapacitet transporta svih do sada poznatih tipova membranskih transportera glukoze (GLUT).

Farmakodinamska dejstva

U kliničkim studijama je upotreba metformina bila povezana sa stabilnom telesnom masom ili umerenim smanjenjem telesne mase.

Kod ljudi, nezavisno od njegovog dejstva na glikemiju, metformin ima povoljna dejstva na metabolizam lipida. Ovo se pokazalo pri terapijskim dozama u kontrolisanim kliničkim studijama srednjeg ili dugog trajanja: metformin smanjuje vrednost ukupnog holesterola, LDL holesterola i triglicerida.

Klinička efikasnost:

U prospektivnoj randomizovanoj (UKPDS) studiji, ustanovljena je dugoročna korist intenzivne kontrole glikemije kod odraslih pacijenata sa dijabetesom tip 2.

Analiza rezultata gojaznih pacijenata koji su bili na terapiji metforminom nakon što dijeta nije dala rezultate je pokazala:

- značajno smanjenje apsolutnog rizika bilo koje komplikacije povezane sa dijabetesom u grupi sa metforminom (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 kombinovanu grupu koja je primala monoterapiju sulfonilureje ili insulina (40,1 događaja/1000 pacijent-godina), $p=0,0034$;
- značajno smanjenje apsolutnog rizika od mortaliteta vezanog za dijabetes: metformin 7,5 događaja/1000 pacijent-godina, samo dijeta 12,7 događaja/1000 pacijent-godina, $p=0,017$;
- značajno smanjenje apsolutnog rizika od sveukupnog mortaliteta: metformin 13,5 događaja/ 1000 pacijent-godina u odnosu na grupu koja je bila samo na dijeti 20,6 događaja/1000 pacijent-godina ($p=0,011$), i u odnosu na kombinovanu grupu koja je primala monoterapiju sulfonilureje ili insulina 18,9 događaja/1000 pacijent-godina ($p=0,021$);
- značajno smanjenje apsolutnog rizika od infarkta miokarda: metformin 11 događaja/1000 pacijent-godina, samo 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 dijabetesa tip 1, kombinacija metformina i insulina se koristila kod određenih pacijenata, ali klinička korist ove kombinacije nije zvanično utvrđena.

Pedijatrijska populacija

Kontrolisane kliničke studije u ograničenoj pedijatrijskoj populaciji uzrasta od 10 do 16 godina tokom jedne godine, pokazale su sličan odgovor u kontroli glikemije kao kod odraslih.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Posle uzimanja oralne doze metformina, maksimalna koncentracija u plazmi (C_{max}) se dostiže za oko 2,5 sata (t_{max}). Apsolutna bioraspoloživost tablete metformin-hidrohlorida od 500 mg ili 850 mg je oko 50-60% kod zdravih pojedinaca. Posle oralne doze, 20-30% frakcije koja se ne resorbuje izluči se fecesom.

Posle oralne primene, resorpcija metformina je saturabilna i nepotpuna. Pretpostavlja se da farmakokinetika resorpcije metformina nije linearna.

Tokom uobičajenog doziranja metformina, koncentracija u plazmi u stanju ravnoteže se dostiže između 24 i 48 sati i generalno je manja od 1 mikrogram/mL. U kontrolisanim kliničkim studijama, maksimalna koncentracija metformina u plazmi (C_{max}) nije prešla 5 mikrogram/mL čak ni pri maksimalnim dozama.

Hrana blago usporava i smanjuje stepen resorpcije metformina. Posle primene doze od 850 mg, primećeno je smanjenje maksimalne koncentracije u plazmi za 40%, smanjenje vrednosti PIK za 25% (engl. *area under the curve*, AUC) i produženje vremena za 35 minuta do pojave maksimalnih koncentracija u plazmi u odnosu na vrednosti natašte. Klinički značaj ovih saznanja je nepoznat.

Distribucija

Vezivanje za proteine plazme je zanemarljivo. Metformin ulazi u eritrocite. Vrednost PIK u krvi je niža od vrednosti PIK u plazmi i dešava se otprilike u isto vreme. Crvena krvna zrnca najverovatnije predstavljaju sekundarni prostor distribucije. Srednji volumen distribucije (Vd) 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 terminalno poluvreme eliminacije je oko 6,5 sati.

Sa oštećenom renalnom funkcijom, renalni klirens se smanjuje proporcionalno sa klirensom kreatinina tako da se poluvreme eliminacije produžava, što dovodi do povećanih koncentracija metformina u plazmi.

Karakteristike posebnih populacija pacijenata

Oštećenje renalne funkcije

Raspoloživi podaci kod pacijenata sa umerenom renalnom insuficijencijom su skromni i nema pouzdane procene sistemske izloženosti metforminu u ovoj podgupi pacijenata u poređenju sa pacijentima sa normalnom renalnom funkcijom. Prema tome, prilagođavanje doze treba da bude nakon razmatranja kliničke efikasnosti/podnošljivosti (videti odeljak 4.2).

Pedijatrijska populacija

Studija sa pojedinačnom dozom: posle pojedinačne doze metformina od 500 mg kod pedijatrijskih pacijenta zabeležen je sličan farmakokinetički profil kao kod odraslih zdravih osoba.

Studija sa ponovljenim dozama: podaci su ograničeni na podatke iz jedne studije. Posle primene ponovljenih doza od 500 mg dva puta dnevno tokom 7 dana kod pedijatrijskih pacijenata vrednosti maksimalne koncentracije u plazmi (C_{max}) i sistemske izloženosti (PIK_{0-t}) smanjile su se za oko 33% odnosno 40% u odnosu na odrasle sa dijabetesom koji su uzimali dva puta dnevno 500 mg metformina tokom 14 dana. Pošto su doze individualno titrirane na osnovu kontrole glikemije, ovi rezultati imaju ograničen klinički značaj.

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

Glucophage, film tablete, 500 mg:

Jezgro film tablete:

Povidon K 30,
Magnezijum-stearat.

Film obloga tablete:

Hipromeloza.

Glucophage, film tablete, 850 mg:

Jezgro fim tablete:

Povidon K 30,
Magnezijum-stearat.

Film obloga tablete:

Hipromeloza.

Glucophage, film tablete, 1000 mg:

Jezgro film tablete:

Povidon K 30,
Magnezijum-stearat.

Film obloga tablete:

Opadry clear, YS-1-7472 (sastav: hipromeloza, makrogol 400, makrogol 8000).

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

Glucophage, film tablete, 500 mg: 5 godina.

Glucophage, film tablete, 850 mg: 5 godina.

Glucophage, film tablete, 1000 mg: 3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Glucophage, film tablete, 500 mg, ukupno 30 kom, blister, 2x15kom:

Unutrašnje pakovanje je PVC/Al blister sa 15 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 blistera (ukupno 30 film tableta) i Uputstvo za lek.

Glucophage, film tablete, 500 mg, ukupno 60 kom, blister, 4x15kom:

Unutrašnje pakovanje je PVC/Al blister sa 15 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 4 blistera (ukupno 60 film tableta) i Uputstvo za lek.

Glucophage, film tablete, 850 mg, ukupno 30 kom, blister, 2x15 kom:

Unutrašnje pakovanje je PVC/Al blister sa 15 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 blistera (ukupno 30 film tableta) i Uputstvo za lek.

Glucophage, film tablete, 1000 mg, ukupno 30 kom, blister, 2x15 kom:

Unutrašnje pakovanje je PVC/Al blister sa 15 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 blistera (ukupno 30 film tableta) i Uputstvo za lek.

Glucophage, film tablete, 1000 mg, ukupno 60 kom, blister, 4x15 kom:

Unutrašnje pakovanje je PVC/Al blister sa 15 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 4 blistera (ukupno 60 film 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, film tablete, 500 mg, ukupno 30 kom, blister, 2x15 kom:

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-02206-19-001

Glucophage, film tablete, 500 mg, ukupno 60 kom, blister, 4x15 kom:

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-02208-19-001

Glucophage, film tablete, 850 mg, ukupno 30 kom, blister, 2x15 kom:

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-00688-18-002

Glucophage, film tablete, 1000 mg, ukupno 30 kom, blister, 2x15 kom:

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-02209-19-001

Glucophage, film tablete, 1000 mg, ukupno 60 kom, blister, 4x15 kom:

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-02210-19-001

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

Glucophage, film tablete, 500 mg, ukupno 30 kom, blister, 2x15 kom:

Datum prve dozvole: 19.12.2013.

Datum poslednje obnove: 12.02.2020.

Glucophage, film tablete, 500 mg, ukupno 60 kom, blister, 4x15 kom:

Datum prve dozvole: 19.12.2013.
Datum poslednje obnove: 12.02.2020.

Glucophage, film tablete, 850 mg, ukupno 30 kom, blister, 2x15 kom:
Datum prve dozvole: 20.12.2002.
Datum poslednje obnove: 09.04.2019.

Glucophage, film tablete, 1000 mg, ukupno 30 kom, blister, 2x15 kom:
Datum prve dozvole: 02.07.2004.
Datum poslednje obnove: 12.02.2020.

Glucophage, film tablete, 1000 mg, ukupno 60 kom, blister, 4x15 kom:
Datum prve dozvole: 19.12.2013.
Datum poslednje obnove: 12.02.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Februar, 2020