

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. IME LIJEKA, INTERNACIONALNO NEZAŠTIĆENO IME LIJEKA (INN)

Glucophage 500 mg, film tablete  
INN: metformin

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Glucophage, tablete, 500mg:

Jedna film tableta sadrži 500 mg metformin-hidrohlorida što odgovara 390 mg metformina (baze).  
Za listu ekscipijenasa vidjeti odjeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta

Glucophage, tablete, 500mg:

Okrugle, bikonveksne film tablete bijele boje.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

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

- Kod odraslih Glucophage se može koristiti kao monoterapija ili u kombinaciji sa drugim oralnim antidijabetičima ili sa insulinom.
- Kod djece preko 10 godina starosti i adolescenata 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 dijabetičkih komplikacija (vidjeti odjeljak 5.1.).

#### 4.2. Doziranje i način primjene

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

*Monoterapija i kombinacija sa drugim oralnim antidijabetičima:*

Uobičajena početna doza je 500mg ili 850mg metformin-hidrohlorida 2 do 3 puta dnevno koja se uzima za vrijeme ili poslije obroka. Nakon 10 do 15 dana dozu treba prilagoditi na osnovu izmjerenih vrijednosti nivoa šećera u krvi. Postepeno povećavanje doze može poboljšati gastrointestinalnu podnošljivost. Maksimalna doza metformin-hidrohlorida koja se preporučuje je 3 g dnevno, uzeta u tri pojedinačne doze.

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

*Kombinacija sa insulinom:*

Metformin i insulin mogu biti korišteni u kombinovanoj terapiji da bi se postigla bolja glikoregulacija. Metformin se daje pri uobičajenoj početnoj dozi od 500mg ili 850 mg 2 do 3 puta dnevno, dok se insulin dozira prema nivou glukoze u krvi.

Starija populacija: s obzirom na to da renalna funkcija kod starijih pacijenata može biti oslabljena, doziranje metformina bi trebalo prilagođavati na osnovu procjene oštećenja renalne funkcije. Neophodna je redovna procjena renalne funkcije (vidjeti odjeljak 4.4).

Pacijenti sa oslabljenom renalnom funkcijom:

Prije početka terapije sa preparatima koji sadrže metformin potrebno je odrediti GFR te najmanje jednom godišnje nakon početka terapije. Kod pacijenata sa povišenim rizikom od dalje progresije renalnog oštećenja i kod starijih pacijenata, renalnu funkciju bi trebalo provjeravati češće, na primjer svakih 3-6 mjeseci.

GFR (mL/min)	Ukupna maksimalna dnevna doza (podijeljena u dvije do tri	Dodatna razmatranja
--------------	---	---------------------

	dnevne doze)	
60-89	3000 mg	Smanjenje doze bi se trebalo razmotriti u slučaju smanjenja renalne funkcije
46-59	2000 mg	Faktori koji mogu povećati rizik od laktatne acidoze (vidjeti odjeljak 4.4.) se trebaju procijeniti prije razmatranja početka terapije sa metforminom
30-44	1000 mg	Početna doza iznosi najviše polovinu od maksimalne doze
<30	-	Metformin je kontraindiciran

#### Djeca i adolescenti:

##### *Monoterapija i kombinacija sa insulinom*

- Glucophage mogu koristiti djeca od 10 godina starosti i adolescenti.
- Uobičajena početna doza je jedna tableta od 500 mg ili 850 mg jednom dnevno, koja se uzima tokom ili poslije obroka.

Poslije 10 do 15 dana dozu treba prilagoditi na osnovu izmjerenih nivoa šećera u krvi. Postepeno povećavanje doze može poboljšati gastrointestinalnu podnošljivost. Maksimalna doza metformin hidrohlorida koja se preporučuje je 2 g dnevno podijeljena na 2 do 3 pojedinačne doze.

#### **4.3. Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na metformin ili na bilo koji od ekscipijenasa navedenih u odjeljku 6.1 .
- Bilo koji tip akutne metaboličke acidoze (kao što su laktatna acidoza, dijabetička ketoacidoza)
- Dijabetička prekoma
- Ozbiljna renalna oštećenja (GFR <30ml/min)
- Akutna stanja sa potencijalom da promijene renalnu funkciju kao što su: dehidracija, teška infekcija, šok,
- Akutna ili hronična bolest koja može izazvati hipoksiju tkiva kao što su: srčana insuficijencija ili respiratorna insuficijencija, nedavni infarkt miokarda, šok.
- Insuficijencija jetre, akutna intoksikacija alkoholom, alkoholizam.

#### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka**

##### Laktatna acidoza:

Laktatna acidoza je rijetka ali ozbiljna metabolička komplikacija koja najčešće nastaje kod akutnog pogoršanja renalne funkcije ili kardiorespiratorne bolesti ili sepse. Akumulacija metformina se javlja kod akutnog pogoršanja renalne funkcije i povećava rizik od laktatne acidoze. U slučaju dehidracije (teška dijareja ili povraćanje, rjeđe ili smanjeno uzimanje tečnosti) treba privremeno prekinuti sa uzimanjem metformina i preporuka je potražiti liječničku pomoć.

Lijekove koji mogu akutno oštetiti renalnu funkciju (antihipertenzivi, diuretici i NSAIL) treba davati sa oprezom kod pacijenata koji su na terapiji metforminom. Ostali faktori rizika za nastanak laktatne acidoze su prekomjerno uzimanje alkohola, insuficijencija jetre, neadekvatno kontrolisan dijabetes, ketoza, produženo gladovanje i bilo koja stanja povezana sa hipoksijom kao i sa istovremenom upotrebom lijekova koji mogu uzrokovati laktatnu acidozu (vidjeti odjeljak 4.3. i 4.5.)

Pacijenti i/ili medicinski radnici trebaju biti informisani o riziku nastanka laktatne acidoze. Karakteristike laktatne acidoze su acidozna dispnea, abdominalni bol, grčenje mišića, astnija i hipotermija praćeni komom. U slučaju sumnje na simptome, pacijent treba prestati uzimati metformin i odmah potražiti liječničku pomoć. Laboratorijski nalazi pokazuju smanjen pH krvi (< 7,35), povećane nivoe laktata u plazmi (> 5 mmol/l) i povećan anjon gap i odnos laktata i piruvata.

##### Pacijenti sa poznatim ili sumnjom na mitohondrijska oboljenja

Kod pacijenata sa poznatim mitohondrijskim oboljenjima, kao što su mitohondrijska encefalopatija sa laktatnom acidozom i epizodama sličnim moždanom udaru (MELAS) i dijabetes naslijeđen od majke uz gluhoću (MIDD), primjena metformina se ne preporučuje zbog rizika od pogoršanja laktatne acidoze i neuroloških komplikacija koje mogu dovesti do pogoršanja bolesti.

U slučaju pojave znakova i simptoma koji sugerišu MELAS sindrom ili MIDD nakon uzimanja metformina, primjenu metformina treba odmah prekinuti i izvršiti hitnu dijagnostičku procjenu.

#### Renalna funkcija:

Prije početka terapije i redovno nakon toga potrebno je odrediti GFR, vidjeti odjeljak 4.2. Metformin je kontraindiciran kod pacijenata sa GFR<30mL/min i u prisustvu stanja koja mijenjaju renalnu funkciju, treba ga privremeno prestati uzimati, vidjeti odjeljak 4.3.

#### Srčana funkcija

**Pacijenti sa zatajenjem srca imaju veći rizik od nastanka hipoksije i renalne insuficijencije. Kod pacijenata sa stabilnim hroničnim zatajenjem srca metformin se može koristiti uz redovno praćenje srčane i renalne funkcije.**

**Metformin je kontraindiciran kod pacijenata sa akutnim nestabilnim srčanim zatajenjem (vidjeti odjeljak 4.3.)**

#### Administracija kontrastnih sredstava sa jodom:

Intravaskularna primjena kontrastnih sredstava sa jodom u radiološkim ispitivanjima može dovesti do kontrastom indicirane nefropatije koja za posljedicu ima akumulaciju metformina i povećan rizik od laktatne acidoze. Metformin treba isključiti iz upotrebe prije ili tokom ispitivanja i ne treba ga uzimati sljedećih 48 sati, a uvesti ga ponovo u terapiju tek nakon reevaluacije renalne funkcije i potvrde da je renalna funkcija normalna (vidjeti odjeljak 4.2. i 4.5).

#### Operacija:

Metformin treba isključiti iz upotrebe za vrijeme operacije koja podrazumijeva upotrebu opšte, spinalne ili epiduralne anestezije i ne treba ga ponovo koristiti 48 sati poslije operacije ili do potpunog uspostavljanja unosa hrane oralnim putem i to samo onda ako je uspostavljeno normalno funkcionisanje bubrega.

#### Djeca i adolescenti:

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

#### Djeca starosti od 10 do 12 godina:

Svega 15-oro djece između 10 i 12 godina starosti je učestvovalo u kontrolisanoj kliničkoj studiji koja je provedena među djecom i adolescentima. Iako se efikasnost i bezbjednost upotrebe metformina kod djece ispod 12 godina starosti ne razlikuje od efikasnosti i bezbjednosti upotrebe metformina kod starije djece, specijalnu pažnju treba obratiti kada se propisuje metformin kod djece između 10 i 12 godina starosti.

#### Ostale mjere opreza:

Svi pacijenti trebaju nastaviti sa svojim režimom ishrane koji uključuje ravnomjeran raspored unosa ugljenih hidrata u toku dana. Gojazni pacijenti trebaju nastaviti 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 (na primjer derivatima sulfonilureje ili meglitinidima).

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

Ne preporučuje se istovremena upotreba sa:

#### Alkoholom:

Intoksikacija alkoholom je povezana sa povećanim rizikom od pojave laktatne acidoze, posebno u sljedećim slučajevima: gladovanje ili neuhranjenost, hepatička insuficijencija.

*Kontrastna sredstva koja sadrže jod :*

Potrebno je prekinuti terapiju metforminom prije ili za vrijeme medicinskih testova i ne počinjati sa ponovnom upotrebom lijeka 48h nakon testova a uz potvrdu da je renalna funkcija reevaluirana i da je potvrđeno da je stabilna, vidjeti odjeljak 4.2.i 4.4.

Kombinacije koje zahtijevaju oprez prilikom istovremene upotrebe:

*Neki lijekovi mogu negativno uticati na renalnu funkciju što može povećati rizik od nastanka laktatne acidoze, na primjer NSAIL uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze (COX) 2, ACE inhibitore, antagoniste angiotenzin II receptora i diuretike, naročito loop diuretike. Na početku i u toku upotrebe ovih lijekova u kombinaciji sa metforminom potrebno je pažljivo praćenje renalne funkcije.*

*Lijekovi sa intrinzičkom hiperglikemijskom aktivnošću (na primjer glukokortikoidi (sistemska i lokalna primjena), i simpatomimetici).*

Potrebna je češća kontrola nivoa šećera u krvi, pogotovo na početku terapije. Ukoliko je neophodno, dozu metformina treba prilagoditi, tokom terapije sa ostalim lijekovima, i poslije prestanka upotrebe.

Transporteri organskih jona (OCT)

Metformin je supstrat oba transportera OCT1 i OCT2.

Istovremena primjena metformina sa:

- Inhibitorima OCT1 (kao što je verapamil) može smanjiti efikasnost metformina
- Induktorima OCT 1 (kao što je rifampicin) može povećati gastrointestinalnu apsorpciju i efikasnost metformina
- Inhibitorima OCT2 (kao što su cimetidin, dolutegravir, ranolazin, trimetoprim, vandetanib, isavukonazol) može smanjiti renalnu eliminaciju metformina i ovo može dovesti do povećanja plazma koncentracije metformina
- Inhibitorima OCT1 i OCT2 (kao što su krizotinib, olaparib) može promijeniti efikasnost i renalnu eliminaciju metformina

Savjetuje se oprez posebno kod pacijenata sa renalnim oštećenjem kada se ovi lijekovi primjenjuju istovremeno sa metforminom - koncentracija metformina u plazmi se može povećati. Ukoliko je potrebno, može se razmotriti podešavanje doze metformina, obzirom da OCT inhibitori/induktori mogu promijeniti efikasnost metformina.

#### **4.6. Primjena u periodu trudnoće i dojenja**

Trudnoća

Nekontrolisan dijabetes tokom trudnoće (gestacioni ili stalni) povećava rizik od pojave kongenitalnih anomalija i perinatalne smrti.

Mali broj podataka o upotrebi metformina kod trudnica ne ukazuje na povećan rizik od pojave kongenitalnih anomalija. Studije na životinjama ne ukazuju na neželjene efekte vezano za trudnoću, razvoj embriona i fetusa, porođaj i postnatalni razvoj (vidjeti odjeljak 5.3).

Kada pacijent planira trudnoću ili tokom trudnoće, preporuka je da se dijabetes ne liječi metforminom, već treba koristiti insulin za održavanje nivoa šećera u krvi u granicama normale koliko god da je to moguće, kako bi se smanjio rizik malformacije fetusa.

Laktacija

Metformin se izlučuje u mlijeko dojilje. Nisu primijećena neželjena dejstva kod odojčadi. Ipak, kako se raspolaže sa vrlo malo podataka, ne preporučuje se upotreba metformina tokom dojenja. Potrebno je odlučiti se o nastavku dojenja, uzimajući u obzir važnost dojenja i potencijalna neželjena dejstva na dijete.

Fertilitet

Fertilitet kod pacova muškog i ženskog pola nije bio promijenjen u slučaju primjene visokih doza metformina, kao što je 600 mg/kg/dan, što je približno tri puta više od maksimalnih dnevno preporučenih doza kod čovjeka, računato prema površini tijela.

#### **4.7. Utjecaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama**

Metformin kao monoterapija ne izaziva hipoglikemiju, tako da ne utiče na sposobnost upravljanja motornim vozilom ili rukovanje mašinama.

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

#### 4.8. Neželjena dejstva

Na početku terapije najčešća neželjena dejstva su: mučnina, povraćanje, dijareja, bol u abdomenu, gubitak apetita, koja u većini slučajeva spontano prestaju. Kako bi se ona spriječila, preporučuje se upotreba metformina u 2 ili 3 dnevne doze, kao i postepeno povećanje doze.

Sljedeća neželjena dejstva su moguća tokom terapije sa metforminom.

Učestalost se definiše sljedećim: veoma česti:  $\geq 1/10$ ; česti  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ; povremeni  $\geq 1/1,000$ ,  $< 1/100$ ; rijetki  $\geq 1/10,000$ ,  $< 1/1,000$ ; veoma rijetki  $< 1/10,000$

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

##### Metabolički poremećaji i poremećaji ishrane:

###### *Veoma rijetki:*

Laktatna acidoza (vidjeti dio 4.4).

Smanjena resporpcija vitamina B12 sa smanjenim nivoom u serumu tokom dugotrajne upotrebe metformina. Ovu etiologiju treba uzeti u obzir ukoliko pacijent dobije megaloblastnu anemiju.

##### Poremećaji nervnog sistema:

Česti: poremećaj čula ukusa

##### Gastrointestinalni poremećaji:

*Veoma česti:* 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. Da bi ih izbjegli, preporučuje se uzimanje metformina u 2 do 3 dnevne doze tokom ili poslije obroka. Postepeno povećavanje doze može također poboljšati gastrointestinalnu podnošljivost.

##### Hepatobilijarni poremećaji:

*Veoma rijetki:* izolovani slučajevi poremećaja testova funkcije jetre ili hepatitisa koji prolaze nakon isključenja metformina iz upotrebe.

##### Poremećaji kože i potkožnog tkiva:

*Veoma rijetki:* reakcije kože kao što je eritem, svrab, urtikarija

##### Pedijatrijska populacija:

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

*Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstava lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.*

*Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:*

*]] putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili*

*]] putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i*

medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: b.tubic@almbih.gov.ba).

#### 4.9. Predoziranje

Hipoglikemija nije primijećena 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:** Antidijabetici, bigvanidini

**ATC kod:** A10BA02

#### Mehanizam djelovanja

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

Metformin djeluje preko 3 mehanizma:

- (1) snižavanjem proizvodnje hepatičke glukoze putem inhibicije glukoneogeneze i glikogenolize.
- (2) u mišiću, pojačavanjem osjetljivosti na insulin, poboljšava preuzimanje i iskorištenje glukoze na periferiji
- (3) odlaganjem apsorpcije glukoze u intestinumu.

Metformin stimuliše intracelularnu sintezu glikogena preko glikogen sintaze. Metformin povećava kapacitet transporta svih poznatih tipova membranoznih glukoznih transportera (GLUT).

#### Farmakodinamski efekti

U kliničkim studijama je upotreba metformina bila povezana sa stabilnom tjelesnom masom ili neznatnim smanjenjem tjelesne 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 snižava nivo ukupnog holesterola, LDL holesterola i triglicerida.

#### Klinička efikasnost:

Prospektivna randomizovana (UKPDS) studija je ustanovila dugoročnu korist intenzivne kontrole glikemije kod odraslih pacijenata sa tip 2 dijabetesom.

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

- značajno sniženje apsolutnog rizika bilo koje komplikacije vezane za dijabetes 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 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 7.5 događaja / 1000 pacijent-godina, dijeta 12.7 događaja/1000 pacijent-godina,  $p=0.017$ ;
- značajno sniženje apsolutnog rizika od sveukupnog mortaliteta: metformin 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 pokazana.

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

#### Pedijatrijska populacija

Kontrolisane kliničke studije u ograničenoj pedijatrijskoj populaciji starosti od 10 do 16 godina koji su primali terapiju tokom jedne godine pokazala je sličan odgovor kontrole glikemije kao kod odraslih.

## 5.2. Farmakokinetički podaci

### Resorpcija:

Poslije uzimanja oralne doze metformina, maksimalna koncentracija u plazmi ( $C_{max}$ ) se se dostiže za otprilike 2.5 sata ( $t_{max}$ ). Apsolutna bioraspoloživost tablete metformin hidrohlorida od 500 mg ili 850 mg je oko 50-60% kod zdravih pojedinaca. Poslije oralne doze, 20-30% frakcije koja se ne resorbuje izlučeno je u fecesu.

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

Tokom uobičajenog doziranja i doznih rasporeda metformina, koncentracija ravnoteže u plazmi se dostiže između 24 i 48 sati i generalno su manje od  $1\mu\text{g/mL}$ . U kontrolisanim kliničkim studijama, maksimalna koncentracija metformina u plazmi ( $C_{max}$ ) nije prešla  $5\mu\text{g/mL}$  čak ni pri maksimalnim dozama.

Hrana blago usporava i smanjuje stepen resorpcije metformina. Poslije administracije doze od 850 mg, primijećeno je smanjenje najveće plazma koncentracije za 40%, smanjenje za 25% PIK-površina ispod krive (*eng. AUC-area under the curve*) i produženje vremena za 35 minuta do pojave najvećih koncentracija u plazmi u odnosu na vrijednosti natašte. Klinički značaj ovih saznanja je nepoznat.

### Distribucija:

Veživanje za proteine plazme je zanemarljivo. Metformin ulazi u eritrocite. Pik u krvi je niži od pika u plazmi i dešava se otprilike u isto vrijeme. Crvena krvna zrnca najvjerovatnije predstavljaju sekundarni prostor distribucije. Srednji volumen distribucije ( $V_d$ ) se kreće između 63-276 L.

### Metabolizam:

Metformin se izlučuje nepromijenjen u urinu. Kod ljudi nisu identifikovani metaboliti.

### Eliminacija:

Renalni klirens metformina je  $> 400\text{ ml/min}$  što ukazuje da se metformin eliminiše glomerularnom filtracijom i tubularnom sekrecijom. Poslije oralne doze terminalno poluvrijeme eliminacije je oko 6.5 sati.

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

### Posebne grupe pacijenata:

#### Oštećenje renalne funkcije:

Raspoloživi podaci kod pacijenata sa umjerenom 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 (vidjeti odjeljak 4.2).

### Pedijatrijska populacija:

Studija sa pojedinačnom dozom: poslije pojedinačne doze metformin hidrohlorida od 500 mg kod pedijatrijskih pacijenata je zabilježen sličan farmakokinetički profil kao kod odraslih zdravih osoba.

Studija primjene više doza: podaci su ograničeni na podatke iz jedne studije. Poslije ponavljanja doza od 500 mg dva puta dnevno tokom 7 dana kod pedijatrijskih pacijenata pik plazma koncentracije ( $C_{max}$ ) i sistemska izloženost ( $PIK_{0-t}$ ) smanjili su se za oko 33% odnosno 40% u odnosu na odrasle sa dijabetesom koji su uzimali ponovljene doze od dva puta dnevno (500 mg) metformin hidrohlorida tokom 14 dana. Pošto su doze individualno titrirane na osnovu kontrole glikemije, ovo je od ograničenog kliničkog značaja.

## 5.3. Predklinički podaci o bezbjednosti lijeka

Predklinički podaci o bezbjednosti lijeka, zasnovani na konvencionalnim farmakološkim studijama o bezbjednosti, toksičnosti pri ponovljenim dozama, genotoksičnosti, karcinogenom potencijalu i reproduktivnoj toksičnosti, nisu otkrili posebnu opasnost za ljude.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### **6.1. Lista ekscipijenasa**

#### Jezgro

Povidon K 30,  
Magnezijum-stearat.

#### Film

Hipromeloza

### **6.2. Inkompatibilnost**

Nema je.

### **6.3. Rok upotrebe**

5 godina.

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

Ovaj lijek čuvati na temperaturi ispod 30°C.

### **6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže**

30 film tableta (2×15) i 60 film tableta (4×15) u prozirnim blister pakovanjima (PVC-aluminijum).

### **6.6. Posebne mjere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primjene lijeka**

Neupotrebljen lijek ili ostatak lijeka se uništava u skladu sa važećim propisima.

### **6.7. Režim izdavanja**

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

## **7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište)**

Merck Healthcare KGaA  
Frankfurter Strasse 250  
Darmstadt  
Njemačka

### **7.1. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (mjesto puštanja lijeka u promet)**

- Merck S.L, Mollet des Valles, Poligono Merck, Španija
- Merck Sante s.a.s., 2 rue du Pressoir Vert-45400, Semoy, Francuska
- Famar Lyon, 29 avenue Charles de Gaulle, Saint-Genis Laval, Francuska
- Merck Healthcare KGaA, Frankfurter Str. 250, Postcode 31/003, Darmstadt, Njemačka

### **7.2. NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE U PROMET GOTOVOG LIJEKA**

Glosarij CD d.o.o, Sarajevo  
Rajlovačka 14B  
Bosna i Hercegovina

## **8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE U PROMET GOTOVOG LIJEKA**

Glucophage, film tablete, 30x500: 04-07.3-2-8453/20 od 11.03.2022.

Glucophage, film tablete, 60x500: 04-07.3-2-8454/20 od 11.03.2022.

## **9. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

30.07.2025.