

REZIME KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA I INTERNACIONALNI NEZAŠTIĆENI NAZIV (INN)

GLUCONORM

film tableta, 500 mg
film tableta, 850 mg
metformin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV LIJEKA

GLUCONORM 500 mg

Svaka tableta sadrži 500 mg metformina u obliku metformin hidrohlorida.

GLUCONORM 850 mg

Svaka tableta sadrži 850 mg metformina u obliku metformin hidrohlorida.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tablete.

4. KLINIČKE POJEDINOSTI

4.1. Terapijske indikacije

Liječenje tip 2 dijabetes melitusa, posebno kod pretilih pacijenata kada posebna ishrana i vježba nisu dovoljni da se postigne zadovoljavajuća glikemijska kontrola.

U liječenju odraslih metformin se primjenjuje kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim oralnim antidijabetikom ili s inzulinom.

U liječenju djece starije od 10 godina i adolescenata metformin se primjenjuje kao monoterapija ili u kombinaciji s inzulinom.

Smanjenje dijabetičkih komplikacija pokazalo se kod pretilih bolesnika koji su liječeni s metforminom kao lijekom prvog odabira nakon što dijeta nije bila uspješna (vidjeti poglavlje 5.1.).

4.2. Doziranje i način primjene

Doze se prilagođavaju individualnim potrebama, odnosno stanju pacijenta i njegovim serumskim koncentracijama glukoze. Najvažnija mjera je glikosilatni hemoglobin (HbA_{1c}) kojeg je potrebno mjeriti svaka tri mjeseca. Terapijski cilj je da se normalizuje plazmatska glukoza i glikosilatni hemoglobin.

Doziranje

Odrasli s normalnom funkcijom bubrega (GFR \geq 90 ml/min)

Monoterapija i kombinacija s drugim antidijabeticima:

Uobičajena početna doza iznosi 500 mg ili 850 mg dva do tri puta dnevno za vrijeme ili nakon obroka. Nakon 10 do 15 dana doza se podešava na temelju vrijednosti glukoze. Postupni porast doze smanjuje gastrointestinalne nuspojave.

Bolesnici koji dobivaju visoke doze metformina (2-3 g dnevno) mogu uzeti tabletu od 1 g dva ili tri puta dnevno. Maksimalna doza je 3g dnevno, podijeljena u 3 doze.

Kada se sa nekog drugog antidijabetika prelazi na metformin, taj drugi lijek se prestane uzimati i metformin se započne prema navedenoj šemi doziranja.

Kombinacija s inzulinom:

Metformin i inzulin se daju u kombinaciji radi postizanja bolje kontrole glukoze u krvi. Doza metformina je uobičajena početna doza od 500 mg ili 850 mg 2-3 puta dnevno, dok se doza inzulina podešava prema vrijednostima glukoze.

Stariji bolesnici: dozu metformina treba podesiti na temelju bubrežne funkcije koja kod tih bolesnika može biti smanjena. Redovno praćenje bubrežne funkcije je neophodno (vidi. 4.4. Specijalna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi).

Pacijenti sa oslabljenom renalnom funkcijom:

GFR treba procijeniti prije početka liječenja lijekovima koji sadrže metformin te najmanje jedanput godišnje nakon toga. U bolesnika s povećanim rizikom od daljnje progresije oštećenja funkcije bubrega i u starijih osoba, funkciju bubrega treba procjenjivati češće, npr. svakih 3-6 mjeseci.

GFR ml/min	Ukupna maksimalna dnevna doza (podjeljena u 2-3 dnevne doze)	Dodatno razmotriti
60-89	3000 mg	Može se razmotriti sniženje doze u odnosu na slabljenje funkcije bubrega.
45-59	2000 mg	Prije nego što se počne razmatrati uvođenje metformina, potrebno je provjeriti čimbenike koji mogu povećati rizik od laktacidoze (vidjeti dio 4.4.) Početna doza iznosi najviše polovicu maksimalne doze.
30-44	1000 mg	
<30	-	Metformin je kontraindiciran.

Pedijatrijska populacija

Monoterapija i kombinacija sa inzulinom

- GLUCONORM se može primjenjivati kod djece iznad 10 godina starosti i adolescenata
- Uobičajena početna doza iznosi 500 mg ili 850 mg metformin hidrohlorida jednom dnevno tokom ili nakon obroka.

Nakon 10 do 15 dana, doza se treba prilagoditi na osnovu mjerenja glukoze u krvi. Postepeno povećanje doze može poboljšati gastrointestinalnu toleranciju.

Maksimalno preporučena doza metformin hidrohlorida iznosi 2 g dnevno, podijeljena u 2 ili 3 doze.

Način primjene

Kroz usta.

4.3. Kontraindikacije

- preosjetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koji od pomoćnih sastojaka navedenih u dijelu 6.1.
- Bilo koja vrsta akutne metaboličke acidoze (kao što je laktacidoza, dijabetička ketoacidoza),
- dijabetičko predkomačno stanje
- Teško zatajenje bubrega (GFR<30 ml/min).
- akutna stanja koja mogu uticati na bubrežnu funkciju kao što su: dehidracija, teška infekcija, šok

- akutna i hronična oboljenja koja mogu uzrokovati hipoksiju kao što su: srčano i respiratorno zatajenje, nedavni infarkt miokarda, šok
- insuficijencija jetre, akutna intoksikacija alkoholom, alkoholizam.

4.4. Specijalna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Laktatna acidoza

Laktatna acidoza je rijetka ali ozbiljna (stopa smrtnosti je visoka ako se hitno ne započne liječenje) metabolička komplikacija, najčešće se javlja kod akutnog pogoršanja funkcije bubrega ili kardiorespiratorne bolesti ili sepse. Nakupljanje metformina se javlja kod akutnog pogoršanja funkcije bubrega i povećava rizik od laktatne acidoze.

Pojava laktatne acidoze može se i mora smanjiti i uočavanjem drugih povezanih faktora rizika, poput slabog nadzora nad dijabetesom, ketoze, produženog gladovanja, prekomjernog uživanja alkohola, insuficijencije jetre i svih stanja povezanih s hipoksijom.

Dijagnoza

Bolesnici i/ili njegovatelji moraju biti informirani o riziku od laktacidoze. Karakteristike laktatne acidoze su acidozna dispneja, bol u abdomenu, grčevi u mišićima, astenija i hipotermija nakon koje slijedi koma.

U slučaju dehidracije (teški proljev ili povraćanje, vrućica ili smanjen unos tekućine), potrebno je privremeno prekinuti primjenu metformina i preporučuje se obratiti se zdravstvenom radniku.

U bolesnika liječenih metforminom potreban je oprez kad se započinje s primjenom lijekova koji mogu akutno oštetiti funkciju bubrega (kao što su antihipertenzivi, diuretici i NSAID-ovi). Drugi čimbenici rizika za laktacidozu su prekomjerni unos alkohola, insuficijencija jetre, neodgovarajuće kontrolirana šećerna bolest, ketoza, dugotrajno gladovanje i svako stanje povezano s hipoksijom, kao i istodobna primjena lijekova koji mogu uzrokovati laktacidozu (vidjeti dijelove 4.3. i 4.5.).

U slučaju sumnje na simptome, pacijent treba prestati uzimati metformin i zatražiti hitnu ljekarsku pomoć. Dijagnostički laboratorijski nalazi su smanjen pH u krvi (<7,35), povećana koncentracija laktata u plazmi (> 5 mmol/L) i povećan anionski razmak i omjer laktata/piruvata.

Bolesnici s potvrđenom ili suspektnom mitohondrijskom bolešću:

U bolesnika s potvrđenom mitohondrijskom bolešću kao što su sindrom mitohondrijske encefalopatije, laktacidoze i epizoda sličnih moždanom udaru (engl. Mitochondrial Encephalopathy with Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes, MELAS) i šećerna bolest i gluhoća naslijeđeni od majke (engl. Maternal inherited diabetes and deafness, MIDD), metformin se ne preporučuje zbog rizika od egzacerbacije laktacidoze i neuroloških komplikacija koje mogu dovesti do pogoršanja bolesti.

U slučaju znakova i simptoma koji upućuju na sindrom MELAS ili MIDD nakon uzimanja metformina, liječenje metforminom se mora odmah prekinuti i provesti hitna dijagnostička obrada. /CI3

Bubrežna funkcija

GFR je potrebno procijeniti prije početka liječenja i redovito nakon toga, vidjeti dio 4.2. Metformin je kontraindiciran u bolesnika s GFR < 30 ml/min i njegovu je primjenu potrebno privremeno prekinuti ako su prisutna stanja koja mijenjaju funkciju bubrega, vidjeti dio 4.3.).

Srčana funkcija

Bolesnici koji boluju od srčanog zatajenja imaju povećan rizik od hipoksije i bubrežnog zatajenja.

Kod bolesnika sa stabilnim hroničnim srčanim zatajenjem, moguća je primjena metformina uz redovitu kontrolu srčane i bubrežne funkcije.

Metformin je kontraindiciran kod bolesnika s akutnim i nestabilnim srčanim zatajenjem (vidjeti dio 4.3.).

Primjena jodnih kontrastnih sredstava

S obzirom da intravaskularna primjena jodnih kontrastnih sredstava pri radiološkim pretragama može dovesti do bubrežne insuficijencije. Ovo može dovesti do akumulacije metformina što povećava rizik od nastanka laktatne acidoze. Primjenu metformina treba prekinuti prije ili tokom ispitivanja i ne uvoditi 48 sati poslije ispitivanja. I to samo nakon što je procijenjeno da je bubrežna funkcija normalna (vidjeti dio 4.2 i 4.5.).

Hirurški zahvat

Liječenje sa metformin hloridom je potrebno zaustaviti 48 sati prije elektivnog hirurškog zahvata u opštoj, spinalnoj ili epiduralnoj anesteziji. Lijek se smije ponovno uvesti u terapiju najranije 48 sati nakon operacije ili nakon ponovne uspostave prehrane na usta, i nakon što se pokaže da je bubrežna funkcija uredna.

Ostale mjere opreza

Svi bolesnici moraju nastaviti dijetu s pravilno raspoređenim unosom ugljikohidrata tokom dana. Bolesnici s prekomjernom tjelesnom težinom moraju nastaviti dijetu sa smanjenim unosom energije. Redovno treba obavljati uobičajene laboratorijske pretrage za praćenje dijabetesa.

Metformin sam po sebi nikada ne izaziva hipoglikemiju, ali se ipak savjetuje oprez kada se primjenjuje u kombinaciji s inzulinom ili sulfonilurejama.

Metformin može smanjiti koncentraciju vitamina B12 u serumu. Rizik od niskih koncentracija vitamina B12 se povećava sa povećanjem doze metformina, trajanjem terapije, i/ili kod pacijenata s faktorima rizika za koje se zna da izazivaju nedostatak vitamina B12. U slučaju sumnje na nedostatak vitamina B12 (kao što je anemija ili nefropatija), koncentracije vitamina B12 u serumu se trebaju pratiti. Periodično praćenje vitamina B12 može biti potrebno kod pacijenata s faktorima rizika od nedostatka vitamina B12. Terapiju metforminom treba nastaviti sve dok se podnosi i nije kontraindicirana te treba provoditi odgovarajuću korektivnu terapiju za nedostatak vitamina B12 u skladu s trenutnim kliničkim smjernicama.

Pedijatrijska populacija

Dijagnoza tipa 2 dijabetes melitusa se treba potvrditi prije početka terapije metforminom.

Nije primjećen uticaj metformina na rast i pubertet tokom kontrolisanih kliničkih studija u trajanju od jedne godine, ali nema podataka iz dugotrajnih studija o ovim specifičnim parametrima. Stoga se preporučuje pažljivo praćenje efekata metformina na ove parametre kod metforminom liječene djece, naročito prije početka puberteta.

Djeca između 10 i 12 godina:

Samo je 15 djece starosti između 10 i 12 godina bilo uključeno u kontrolisane kliničke studije sprovedene na djeci i adolescentima. Iako se efikasnost i sigurnost metformina kod ove djece ne razlikuje od efikasnosti i sigurnosti kod starije djece i adolescenata, preporučuje se poseban oprez kod propisivanja ovog lijeka djeci starosti između 10 i 12 godina.

4.5. Interakcija sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Kombinacije koje se ne preporučuju

Alkohol

Pri akutnoj intoksikaciji alkoholom povećava se rizik od laktatne acidoze, posebno u slučaju:

- gladovanja ili malnutricije
- insuficijencije jetre.

Trebaju se izbjegavati alkohol i medicinski proizvodi koji sadrže alkohol.

Jodna kontrastna sredstva

Intravaskularna primjena jodnih kontrastnih sredstava može izazvati zatajenje bubrega, s posljedičnim nakupljanjem metformina i rizikom od laktatne acidoze.

Liječenje metforminom je potrebno stopirati prije ili u vrijeme pretrage, i ponovo započeti najranije 48 sati nakon pretrage, ali tek nakon što se provjeri bubrežna funkcija, te se pokaže urednom (vidjeti poglavlja 4.2 i 4.4).

Kombinacije čija primjena zahtijeva mjere opreza

Neki lijekovi mogu štetno utjecati na funkciju bubrega, što može povećati rizik od laktacidoze, npr. NSAIL-ovi, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze (COX) II, ACE inhibitore, antagoniste receptora angiotenzina II i diuretike, osobito diuretike Henleove petlje. Kad se takvi lijekovi uvode ili primjenjuju u kombinaciji s metforminom, potrebno je pažljivo praćenje funkcije bubrega.

Lijekovi sa intrizičnom hiperglikemijskom aktivnosti (kao što su glukokortikoidi sistemski i lokalni) i simpatomimetici

Može biti potrebno češće praćenje nivoa glukoze u krvi, posebno na početku terapije. Prema potrebi, prilagoditi dozu metformina tokom ili nakon prekida liječenja navedenim drugim lijekom.

Organski kationski prijenosnici (OCT)

Metformin je supstrat oba prijenosnika OCT1 i OCT2.

Istodobna primjena metformina s:

- inhibitorima OCT1 (poput verapamila) može smanjiti djelotvornost metformina.
- induktorima OCT1 (poput rifampicina) može povećati gastrointestinalnu apsorpciju i djelotvornost metformina.
- inhibitorima OCT2 (poput cimetidina, dolutegravira, ranolazina, trimetoprima, vandetaniba, izavukonazola) može smanjiti bubrežnu eliminaciju metformina i time prouzročiti povećanu koncentraciju metformina u plazmi.
- inhibitorima OCT1 i OCT2 (poput krizotiniba i olapariba) može izmijeniti djelotvornost i bubrežnu eliminaciju metformina.

Tijekom istodobne primjene metformina s ovim lijekovima savjetuje se oprez, osobito u bolesnika s oštećenjem bubrega, jer se koncentracija metformina u plazmi može povećati. Ukoliko je potrebno, može se razmotriti prilagodba doze metformina jer inhibitori/induktori OCT-a mogu izmijeniti djelotvornost metformina.

4.6. Upotreba u trudnoći i za vrijeme laktacije

Trudnoća

Nekontrolirana hiperglikemija u perikonceptcijskoj fazi i tokom trudnoće povezana je sa povećanim rizikom od kongenitalnih anomalija, gubitka trudnoće, trudnoćom inducirane hipertenzije, preeklampsije i perinatalnog mortaliteta. Tokom trudnoće važno je održavati razine glukoze u krvi što je moguće bliže normalnim vrijednostima, kako bi se smanjio rizik pojave štetnih ishoda povezanih s hiperglikemijom u majke i njenog djeteta.

Metformin prolazi kroz placentu s razinama koje mogu biti visoke kao koncentracije u majke.

Ne postoje epidemiološki podaci koji nešto više govore o korištenju metformina za vrijeme trudnoće.

Ispitivanja koja su rađena na pokusnim životinjama, ne upućuju na štetna djelovanja na trudnoću, embrionalni i fetalni razvoj, porođaj niti na postnatalni razvoj (vidi poglavlje 5.3).

Postoje ograničeni i nejasni dokazi o učinku metformina na dugotrajni ishod tjelesne težine djece izložene in utero. Čini se kako metformin ne utiče na motorički i društveni razvoj djece do 4 godine izložene tokom trudnoće iako su podaci o dugoročnim ishodima ograničeni.

Kada bolesnica planira zatrudniti, kao i u slučaju za vrijeme trudnoće, dijabetes se ne smije liječiti metforminom, već za održavanje glukoze u krvi na nivou što bližem normalnim nivoima treba davati inzulin, kako bi se smanjio rizik od malformacija ploda povezanih s nenormalnim nivoima glukoze.

Ako je klinički potrebno, primjena metformina može se razmotriti tokom trudnoće i u perikonceptcijskoj fazi kao dodatak ili alternativa inzulinu.

Dojenje

Metformin se izlučuje u majčino mlijeko kod ljudi. Nisu primjećeni efekti metformina kod dojenčadi i novorođenčadi čije su majke primale terapiju. Obzirom na ograničene podatke, dojenje nije preporučljivo tokom terapije metforminom. O mogućnosti terapije metforminom tokom dojenja odlučuje se nakon procjene odnosa rizik/ korist.

Plodnost

Nije utvrđen uticaj metformina na plodnost mužjaka i ženki štakora kada se daje u dozama većim od 600 mg/kg/dan, što je približno tri puta više od maksimalne preporučene doze za ljude na osnovu poređenja površine tijela.

4.7. Uticaj na psihofizičku sposobnost

Monoterapija metforminom ne izaziva hipoglikemiju te stoga nema ili ima vrlo mali uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama.

Međutim bolesnike je potrebno upozoriti na rizik od hipoglikemije kada se metformin uzima u kombinaciji s drugim antidijabeticima (sulfonilureama, inzulinom, repaglinidom).

4.8. Neželjena djelovanja

Tijekom uvođenja metformina najčešće nuspojave su mučnina, povraćanje, proljev, bol u abdomenu i gubitak apetita koji se u većini slučajeva povlače spontano. Za sprječavanje ovih simptoma preporučljivo je metformin uzimati u 2 do 3 dnevne doze i doze povećavati polagano.

Nuspojave koje su moguće pri liječenju metforminom navedene su u tekstu koji slijedi.

Njihova učestalost definirana je na sljedeći način: vrlo često: $\geq 1/10$; često: $\geq 1/100$, $< 1/10$; manje često: $\geq 1/1000$, $< 1/100$; rijetko: $\geq 1/10.000$, $< 1/1000$; vrlo rijetko: $< 1/10.000$.

Unutar svake grupe učestalosti, neželjena djelovanja su prikazana prema opadajućoj ozbiljnosti.

Poremećaji metabolizma i prehrane

Često: smanjena apsorpcija vitamina B 12 i njegovog sniženog nivoa u serumu pri dugotrajnoj primjeni metformina. Poželjno je razmotriti tu etiologiju ako je kod bolesnika prisutna i megaloblastična anemija.

Vrlo rijetko: Laktatna acidoza (vidjeti poglavlje 4.4).

Poremećaji nervnog sistema

Često: poremećaji okusa

Poremećaji probavnog sistema

Vrlo često: poremećaji probavnog sistema poput mučnine, povraćanja, proljeva, boli u trbuhu i gubitka apetita. Te su nuspojave najčešće tokom početka liječenja i u većini slučajeva spontano prolaze. Kako bi se izbjegli, preporučuje se uzimanje metformina tokom ili nakon obroka u 2 ili 3 dnevne doze.

Sporim povećavanjem doze može se poboljšati podnošljivost u probavnom sistemu.

Poremećaji jetre i žuči

Vrlo rijetko: Izolirane prijave nenormalnosti pretraga jetrene funkcije i hepatitis, koji prolaze nakon obustave metformina.

Poremećaji kože i potkožnih tkiva

Vrlo rijetko: kožne reakcije poput eritema, pruritusa i urtikarije.

Pedijatrijska populacija

Prema objavljenim i postmarketinškim podacima, kao i kontrolisanim kliničkim studijama kod pedijatrijske populacije starosne dobi između 10 i do 16 godina koji su tretirani godinu dana prijavljene nuspojave su bile slične po prirodi i učestalosti kao nuspojave primjećene kod odraslih pacijenata.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva 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 našoj 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. 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: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Primjenom doza do 85 g nije dolazilo do predoziranja, niti do pojave hipoglikemije ali se u tim okolnostima javila laktatna acidoza. Jako predoziranje ili drugi rizici od uzimanja metformina mogu prouzročiti laktatnu acidozu. Laktatna acidoza je medicinski hitno stanje i mora se liječiti u bolnici. Najučinkovitija metoda uklanjanja laktata i metformina je hemodijaliza.

5. FARMAKOLOŠKE OSOBINE

5.1. Farmakodinamičke osobine

Farmakoterapeutska grupa: Pripravci koji djeluju na probavni sistem i metabolizam; pripravci za liječenje šećerne bolesti (antidijabetici); oralni lijekovi za snižavanje glukoze u krvi (oralni antidijabetici); bigvanidi.

ATC: A10BA02

Metformin je bigvanid s antihiperглиkemijskim učincima, koji snižava glukozu u plazmi u bazalnim uslovima i nakon jela. Ne stimulira izlučivanje inzulina te stoga ne izaziva hipoglikemiju. Metformin smanjuje bazalnu hiperinzulinemiju, a u kombinaciji s inzulinom smanjuje potrebu za inzulinom.

Mehanizam djelovanja

Metformin može djelovati na tri načina:

- (1) Inhibicijom glukoneogeneze i glikogenolize smanjuje proizvodnju glukoze u jetri.
- (2) Povećavanjem osjetljivosti na inzulin, u mišićima poboljšava perifernu pohranu i iskorištavanje glukoze.
- (3) Usporava apsorpciju glukoze u crijevu.

Djelovanjem na sintetazu glikogena, metformin stimuliše unutarćelijsku sintezu glikogena. Dodatni mehanizmi koji se pripisuju crijevima uključuju povećanje oslobađanja peptida sličnog glukagonu 1 (GLP-1) i smanjenje resorpcije žučne kiseline. Metformin mijenja mikrobiom crijeva. Metformin je aktivator adenozin monofosfat-protein-kinaze (AMPK) i povećava prenosni kapacitet svih vrsta membranskih prenosnika glukoze (glucose transporters, GLUT).

Farmakodinamički učinci

Neovisno o svom djelovanju na glikemiju, metformin s trenutnim oslobađanjem kod čovjeka povoljno utiče na metabolizam lipida. To djelovanje je dokazano pri terapijskim dozama u nadgledanim, srednjoročnim i dugoročnim kliničkim ispitivanjima; metformin s trenutnim oslobađanjem snižava nivo ukupnog holesterola, LDL-holesterola i triglicerida.

U kliničkim studijama, upotreba metformina je bila povezana sa ili stabilnom tjelesnom težinom ili umjerenim gubitkom na težini.

Klinička efikasnost i sigurnost

Prospektivna randomizovana (UKPDS) studija je pokazala dugotrajnu korist intenzivne kontrole glukoze u krvi kod odraslih pacijenata tip 2 dijabetesom.

Analiza rezultata za pretila pacijente koji su primali metformin hidrohlorid nakon što sama dijeta nije pomogla pokazala je sljedeće:

- značajno smanjenje apsolutnog rizika svake komplikacije vezane za dijabetes u grupi koja je primala metformin hidrohlorid (29,8 incidenata/1000 pacijent-godina) naspram same dijete (43,3 incidenata/1000 pacijent-godina), $p=0,0023$ i naspram grupa koje su primale kombinovane sulfoniluree i inzulinsku monoterapiju (40,1 incidenata/1000 pacijent-godina), $p=0,0034$;
- značajno smanjenje apsolutnog rizika mortaliteta vezanog za dijabetes; metformin hidrohlorid 7, 5 incidenata/1000 pacijent-godina, sama dijeta 12, 7 incidenata/1000 pacijent-godina, $p=0,017$;
- značajno smanjenje apsolutnog rizika ukupnog mortaliteta; metformin hidrohlorid 13,5 incidenata/1000 pacijent-godina naspram same dijete 20,6 incidenata/1000 pacijent-godina ($p=0,011$) te naspram grupa koje su primale kombinovane sulfoniluree i inzulinsku monoterapiju 18, 9 incidenata/1000 pacijent-godina ($p=0,021$);
- značajno smanjenje apsolutnog rizika infarkta miokarda; metformin hidrohlorid 11 incidenata/1000 pacijent-godina, sama dijeta 18 incidenata/1000 pacijent-godina ($p=0,01$).

Kod kliničkog ishoda nisu primjećene koristi metformin hidrohlorida korištenog kao druga linija terapije u kombinaciji sa sulfonilureom.

Kod tipa 1 dijabetesa, kombinacija metformin hidrohlorida i inzulina je korištena na odabranim pacijentima, ali klinička korist ove kombinacije nije formalno dokazana.

Pedijatrijska populacija

Kontrolisane kliničke studije na ograničenoj pedijatrijskoj populaciji starosti između 10-16 godina koji su primali terapiju u periodu od jedne godine su pokazale sličan odgovor u glikemijskoj kontroli kao onaj primjećen kod odraslih.

5.2. Farmakokinetičke osobine

Apsorpcija:

Nakon oralne primjene metformina vršna koncentracija postiže se za oko 2.5 h (T max). Apsolutna bioraspoloživost metformina nakon doze od 500 mg ili 850 mg je 50-60% u zdravih dobrovoljaca. Neapsorbirana frakcija izlučuje se u stolici i iznosi od 20-30%. Apsorpcija metformina nakon oralne primjene je saturabilna i nekompletna. Smatra se da farmakokinetika metformina nije linearna.

Pri uobičajenoj dozi i režimu doziranja, stanje dinamičke ravnoteže postiže se unutar 24 do 48 sati i iznosi <1 µg/ml. U kontroliranim kliničkim ispitivanjima maksimalna koncentracija u plazmi (Cmax) ne prelazi 5 µg/ml, čak i pri maksimalnoj dozi.

Hrana smanjuje opseg i blago odgađa apsorpciju metformina. Nakon oralne primjene tablete od 850 mg bilježi se 40% manja vršna koncentracija u plazmi, 25% manja površina ispod krivulje apsorpcije (AUC) i produljenje vremena do postizanja vršne koncentracije za 35 minuta. Kliničko značenje toga nije poznato.

Distribucija

Vežanje za proteine plazme je zanemarivo. Metformin prodire u eritrocite. Vršna koncentracija u krvi je niža a nego u plazmi i javlja se otprilike u isto vrijeme. Crvene krvne stanice predstavljaju drugi put distribucije metformina. Prosječni prividni volumen raspodjele je između 63-276 L.

Metabolizam

Metformin se izlučuje nepromijenjen u urinu. Nema identificiranih metabolita.

Eliminacija

Renalni klirens metformina je >400 ml/min, ukazujući na to da se metformin eliminira glomerularnom filtracijom i tubularnom sekrecijom. Nakon oralne doze metformina, poluvrijeme eliminacije je oko 6.5h. Kad je bubrežna funkcija smanjena, renalni klirens metformina smanjuje se proporcionalno onome kreatinina i stoga je poluvrijeme eliminacije produženo što dovodi do viših koncentracija metformina u plazmi.

Karakteristike u posebnim skupinama bolesnika

Oštećenje bubrežne funkcije

Dostupni podaci subjekata s umjerenim bubrežnim zatajenjem su rijetki i nije moguće napraviti pouzdanu procjenu sistemske izloženosti metforminu u ovoj skupini u odnosu na subjekte s normalnom funkcijom bubrega. Stoga je prilagodbu doze potrebno izvršiti nakon razmatranja omjera kliničke djelotvornosti i tolerabilnosti (vidjeti dio 4.2.).

Pedijatrijska populacija

Studija pojedinačne doze

Nakon jednokratne primjene metformina u dozi od 500 mg u djece uočen je sličan farmakokinetički profil onome u odraslih zdravih dobrovoljaca.

Studija višekratne doze

Podaci su ograničeni na jednu studiju. Nakon primjene metformina u dozi od 500 mg dva puta dnevno tokom 7 dana u pedijatrijskoj populaciji, vršna koncentracija (Cmax) i sistemska bioraspoloživost (AUC_{0-t}) smanjena je za 33% i 40%, u poređenju s podacima u odraslih dijabetičara koji su istu dozu dobivali tijekom 14 dana. Obzirom na to da se doza individualno podešava prema razini glukoze ovi podaci su ograničenog kliničkog značenja.

5.3. Pretkliničke studije o bezbjednosti lijeka

Neklinički podaci, zasnovani na konvencionalnim ispitivanjima farmakologije neškodljivosti, toksičnosti opetovanih doza, genotoksičnosti, kancerogenosti i reprodukcijске toksičnosti ne upućuju ni na kakvu posebnu opasnost za ljude.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Pomoćne supstance:

- mikrokristalna celuloza
- povidon,
- preželatinizirani kukuruzni škrob,
- kopovidon
- krospovidom
- magnezij stearat.

Film: Opadry II white.(hipromeloza,titanijum dioksid, polidekstroza, talk, maltodekstrin, trigliceridi srednjeg lanca),, purificirana voda.

6.2. Inkompatibilnosti

Nema poznatih inkompatibilnosti.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe 3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

GLUCONORM film tablete čuvati na temperaturi do 25°C u originalnom pakovanju, izvan dohvata djece!

Ne postoje specijalni zahtjevi čuvanja .

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Kartonska kutija lijeka sa 30 tableta od 500 mg metformina u PVC/PVDC/Al blister pakovanju (3 blistera x 10 tableta)

Kartonska kutija lijeka sa 60 tableta od 500 mg metformina u PVC/PVDC/Al blister pakovanju (6 blistera x 10 tableta)

Kartonska kutija lijeka sa 30 tableta od 850 mg metformina u PVC/PVDC/Al blister pakovanju (3 blistera x 10 tableta)

Kartonska kutija lijeka sa 60 tableta od 850 mg metformina u PVC/PVDC/Al blister pakovanju (6 blistera x 10 tableta)

6.6. Specijalna upozorenja za odlaganje neupotrebljenih lijekova ili otpadnih materija dobijenih iz lijekova

Postupak sa neupotrebljenim lijekovima i otpadnim materijama dobijenih iz ovih lijekova vrši se prema propisima za rukovanje i odlaganje farmaceutskog otpada.

6.7. Način i mjesto izdavanje

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. PROIZVOĐAČ (administrativno sjedište)

ZADA Pharmaceuticals d.o.o.

Bistarac Donji bb

75 300 Lukavac, Bosna i Hercegovina.

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet)

ZADA Pharmaceuticals d.o.o.

Bistarac Donji bb

75 300 Lukavac, Bosna i Hercegovina.

NOSILAC ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

ZADA Pharmaceuticals d.o.o.

Bistarac Donji bb

75 300 Lukavac, Bosna i Hercegovina.

8. Broj i datum rješenja o stavljanju lijeka u promet:

Gluconorm, film tableta, 30x500 mg: 04-07.3-2-9833/20 od 01.12.2021.

Gluconorm, ilm tableta, 60x500 mg: 04-07.3-2-9834/20 od 01.12.2021.

Gluconorm, film tableta, 30x850 mg: 04-07.3-2-9835/20 od 01.12.2021.

Gluconorm, film tableta, 60x850 mg: 04-07.3-2-9836/20 od 01.12.2021.

Datum zadnje revizije teksta:

19.01.2026.