

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

ГЛУКОФАЖ ХР 1000 mg, таблети со продолжено ослободување

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една таблета со продолжено ослободување содржи 1000 mg метформин хидрохлорид што одговара на 780 mg метформин база.

За целосна листа на ексципиенси види во дел 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКИ ОБЛИК

Таблети со продолжено ослободување.

Бели до бледо-бели, биконвексни таблети со форма на капсули, означени со '1000' на едната страна и со 'Merck' на другата страна.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1. Терапевтски индикации

- Намалување на ризикот или одложување на манифестација на тип 2 дијабетес мелитус кај возрасни, гојазни пациенти со преддијабетес (IGT и/или IFG, и/или покачен HbA1C *):
 - Кај кои има висок ризик за развивање на тип 2 дијабетес мелитус (види дел 5.1) и
 - Кај кои и покрај интензивни промени на животниот стил применети од 3 до 6 месеци, сеуште има прогресија кон тип 2 дијабетес мелитус

Третманот со Глукофаж ХР мора да се базира на проценка на ризикот, која вклучува соодветни мерки на контрола на гликемијата и доказ за висок кардиоваскуларен ризик (види дел 5.1).

Промените на животниот стил треба да се продолжат и откако ќе се започне третманот со метформин, освен доколку пациентот не е во можност да продолжи од медицински причини.

* IGT=Impaired Glucose Tolerance- нарушена толеранција на глюкоза

IFG= Impaired Fasting Glucose – нарушена глюкоза на гладно

- Третман на тип 2 дијабетес мелитус кај возрасни, особено кај гојазни пациенти во случај кога пропишаната диета и вежби се недоволни за одржување на контролата на гликемијата. Глукофаж ХР може да се користи како монотерапија или во комбинација со други орални антидијабетици или со инсулин.

4.2. Дозирање и начин на употреба

Дозирање:

За употреба само кај возрасни со нормална бубрежна функција (GFR ≥ 90 mL/min)



Монотерапија при намалување на ризикот или одложување на манифестација на тип 2 дијабетес кај возрасни, гојазни пациенти со преддијабетес

- Третманот со метформин треба да се земе во предвид само доколку интензивни промени на животниот стил во период од 3 до 6 месеци не резултирале со соодветна контрола на гликемијата
- Третманот треба да се започне со само една таблета Глукофаж ХР 500 mg еднаш на ден со вечерниот оброк
- После 10 до 15 дена се препорачува прилагодување на дозата во зависност од вредностите на глюкоза во крвта (ОГТТи/или FPG и/или HbA1C вредностите да бидат во рамки на нормалата). Постепено зголемување на дозата може да ја подобри гастро-интестиналната толеранција. Максималната препорачана доза е 4 таблети (2000 mg) еднаш на ден со вечерниот оброк.
- Се препорачува редовно да се следи (секои 3-6 месеци) гликемискиот статус (ОГТТи/или FPG и/или HbA1C вредностите) како и ризик факторите за да се процени дали третманот треба да се продолжи, модифицира или прекине.
- Потребна е одлука повторно да се процени третманот доколку пациентот последователно примени подобрувања на изхраната и/или вежбањето, или доколку промени на медицинската состојба овозможуваат поголеми промени на животниот стил.

Монотерапија и комбинација со други орални антидијабетици:

- Вообичаена почетна доза е една таблета дневно.
- По 10 до 15 дена дозата треба да се прилагоди врз основа на вредностите на гликозата во крвта. Постепено зголемување на дозата може да ја подобри гастроинтестиналната толеранција. Максималната препорачана дневна доза е 4 таблети на ден.
- Дозата треба да се зголемува за 500 mg секои 10-15 дена до максимална доза од 2000 mg еднаш дневно со вечера. Доколку контролата на гликемијата не е постигната со Глукофаж ХР 2000 mg еднаш дневно, треба да се разгледа можноста за употреба на Глукофаж ХР 1000 mg два пати дневно, двете дози земени со оброк. Доколку гликемиската контрола сеуште не е постигната, пациентите треба да бидат префрлени на стандардни таблети метформин до максимални дози од 3000 mg дневно.
- Кај пациенти кои се веќе третирани со таблети метформин, почетната доза на Глукофаж ХР треба да биде еквивалентна на дневната доза на метформин таблети со брзо ослободување. Кај пациенти третирани со дози на метформин над 2000 mg дневно, преминувањето на Глукофаж ХР не се препорачува.
- Доколку треба да се смени третманот од еден антидијабетичен лек на друг: прекинете го другиот лек и иницирајте го Глукофаж ХР со претходно наведеното дозирање.
- Глукофаж ХР 750 mg и Глукофаж ХР 1000 mg се наменет за пациенти кои веќе се на третман со таблети метформин (со продолжено или брзо ослободување).
- Дозата на Глукофаж ХР 750 mg или Глукофаж ХР 1000 mg треба да биде еквивалентна на дневната доза таблети метформин (со продолжено или брзо ослободување), до максимална доза од 1500 mg или 2000 mg, соодветно, дадена со вечерниот оброк.

Комбинација со инсулин:

Метформин и инсулинот можат да се користат во комбинираната терапија за да се постигне подобра контрола на крвната гликемија. Вообичаената почетна доза на Глукофаж ХР е една таблета дневно, додека дозирањето на инсулинот е според вредностите на крвната гликемија.

Кај пациенти кои се третирани со метформин и инсулин како комбинирана терапија, дозата на Глукофаж ХР 750 mg или Глукофаж ХР 1000 mg треба да биде еквивалентна на дневната доза дадена со метформин таблети, до максимална доза



од 1500 mg или 2000 mg, соодветно, дадена со вечерниот оброк, додека дозата на инсулин треба да се прилагоди врз основа на вредностите од измерената крвна гликемија.

Постари лица:

Заради потенцијалот од намалена бубрежна функција кај постари лица, дозата на метформин треба да се прилагоди во зависност од бубрежната функција. Неопходна е редовна проценка на бубрежната функција (види 4.4)

Користа од третман на преддијабетска хипергликемија не е позната кај пациенти на возраст од и постари од 75 години (види дел 5.1) и според тоа кај овие пациенти не се препорачува иницијација со метформин (види дел 4.4)

Нарушена бубрежна функција

Потребно е да се направи проценка на GFR пред започнување на третман со производи кои содржат метформин и најмалку еднаш годишно потоа. Кај пациенти со зголемен ризик за понатамошна прогресија на бубрежно нарушување и кај постари пациенти, треба почесто да се врши проверка на бубрежната функција, на пр. на секои 3-6 месеци.

GFR (mL/min)	Вкупна максимална дневна доза	Дополнителни забелешки
68-89	2000 mg	Може да се земе во обзир намалување на дозата зависно од намалувањето на бубрежната функција
45-59	2000 mg	Пред започнување на третманот со метформин треба да се разгледаат факторите кои може да го зголемат ризикот од појава на лактична ацидоза (види дел 4.4). Почетната доза е најмногу половина од максималната доза
30-44	1000 mg	Почетната доза е најмногу половина од максималната доза
<30	-	Метформинот е контраиндициран

Педијатриска популација

Заради недостаток на достапни податоци, Глукофаж XR не треба да се употребува кај деца.

4.3. Контраиндикации:

- Пречувствителност на метформин или на некои од ексципиентите наведени во делот 6.1
- Секаков тип на акутна метаболна ацидоза (како лактична ацидоза, дијабетична кетоацидоза),
- Дијабетична пре-кома.
- Тешка ренална инсуфициенција (GFR < 30 ml/min).
- Акутни состојби со потенцијал за промена на реналната функција како што се:
 - дехидратација
 - тешка инфекција
 - шок.
- Заболувања кои можат да предизвикаат хипоксија на ткивата (особено акутни заболувања, или влошување на хронична болест) како што се:



- декомпензирана срцева инсуфициенција
- респираторна инсуфициенција
- неодамнешен миокардијален инфаркт
- шок.
- Хепатална инсуфициенција, акутно труење со алкохол, алкохолизам.

4.4. Специјални предупредувања и претпазливост при употреба

Лактична ацидоза :

Лактичната ацидоза, многу ретка, но сериозна метаболична компликација, најчесто се јавува при акутно влошување на бубрежната функција или при кардиореспираторна болест или сепса. При акутното влошување на бубрежната функција се јавува акумулација на метформин што го зголемува ризикот од појава на лактична ацидоза. Во случај на дехидратација (сериозна дијареја или повраќање, треска или намален внес на течности), метформинот треба привремено да се прекине и се препорачува консултација со здравствено лице.

Третман со медицински производи кои можат акутно да ја влошат бубрежната функција (како антихипертензиви, диуретици и НСАИЛ) треба да се започнува со внимание кај пациенти кои се третираат со метформин. Други ризични фактори за појава на лактична ацидоза се преголем внес на алкохол, хепатална инсуфициенција, несоодветно контролиран дијабетес кетоза, продолжено гладување и сите состојби поврзани со хипоксија, како и истовремена употреба на медицински производи кои може да предизвикаат лактична ацидоза (види дел 4.3 и 4.5).

Пациентите и/или старателите треба да се информираат за ризикот од појава на лактична ацидоза. Лактичната ацидоза се карактеризира со ацидотна диспнеа, абдоминална болка, грчеви во мускуите, астенија и хипотермија проследени со кома. Во случај на појава на сомнителни симптоми пациентот треба да прекине да зема метформин и да побара итна медицинска помош. Дијагностичките лабораториски наоди се намалено рН на крвта (< 7.35), зголемено ниво на лактати во плазма ($> 5 \text{ mmol/L}$) и зголемен анјонски јаз и однос на лактати/ пирувати.

Ренална функција:

Треба да се направи проценка на GFR пред започнување на третманот и редовно потоа, види дел 4.2. Метформинот е контраиндициран кај пациенти со GFR $< 30 \text{ mL/min}$ и треба привремено да се прекине при услови во кои се менува бубрежната функција, види дел 4.3.

Срцева функција

Пациенти со срцева слабост имаат поголем ризик од појава на хипооксија и ренална инсуфициенција. Метформин може да се користи кај пациенти со стабилна срцева слабост, со редовно следење на реналната и срцевата функција.

Метформин е контраиндициран кај пациенти со акутна и нестабилна срцева слабост (види во делот 4.3).

Постари лица:

Заради ограниченост на податоци за терапевтската ефикасност за намалување на ризикот од или одложување на дијабетес тип 2 кај пациенти на возраст од 75 години или постари, кај овие пациенти не се препорачува иницијација со метформин.

Администрирање на контрастни средства кои содржат јод:



Интраваскуларна администрација на контрастни средства кои содржат јод може да доведе до контрастно индуцирананефропатија, резултирајќи со акумулација на метформин и зголемен ризик од лактична ацидоза. Метформин треба да се прекине пред или за време на тестирањето и не треба да се продолжи со терапијата најмалку 48 часа по тестирањето, откако ќе се процени реналната функција и се потврди дека е стабилна, вид делови 4.2 и 4.5.

Хируршки зафати:

Земањето на метформин мора да се прекине пред одреден хируршки зафат под општа, спинална или епидурална анестезија. Терапијата може повторно да се започне не порано од 48 часа по хируршкиот зафат или по повторно земање на храна орално и само доколку е направена проценка на ренална функција и се потврди дека истата е стабилна.

Други предупредувања

Сите пациенти треба да ја продолжат својата диета со соодветно внесување на јаглехидрати во текот на денот.

Пациентите со прекумерна тежина треба да продолжат со нивната енергетски рестриктивна диета.

Вообичаените лабораториски тестови за контрола на дијабетесот треба да се вршат редовно.

Метформинот земен сам никогаш не предизвикува хипогликемија, но мора да се внимава кога се користи во комбинација со инсулин или други орални антидијабетици(пр. препарати на сулфонилуреа и меглитиниди).

Лушпи од таблетата може да се појават во фецесот. Пациентите треба да се советуваат дека тоа е нормална појава.

4.5. Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Не се препорачува заедничка употреба со:

Алкохол:

Интоксикација со алкохол е поврзана со зголемен ризик од лактична ацидоза особено во случаи на: гладување, неухранетост или хепатални нарушувања.

Контрастни средства со јод :

Метформин треба да се прекине пред или за време на тестирањето и не треба да се продолжи со терапијата најмалку 48 часа по тестирањето, откако ќе се процени реналната функција и ќе се потврди дека е стабилна, види делови 4.2 и 4.4.

Комбинации кај кои е потребна претпазливост :

Некои медицински производи може негативно да влијаат на бубрежната функција што може да го зголеми ризикот од појава на лактична ацидоза, на пр. НСАИЛ, вклучувајќи селективни циклооксигеназа (COX) II инхибитори, АСЕ инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти и диуретици, особено диуретици на петелка. Кога се започнува употреба на такви производи во комбинација со метформин, потребно е внимателно следење на бубрежната функција.

Медицинските препарати со природна хипергликемична активност (пр. глукокортикоиди (системска и локална администрација) и симпатомиметици):

Потребни се почести контроли на крвната гликемија, особено на почетокот на третманот. Доколку е потребно прилагодете ги дозите на метформин во текот на терапијата со друг лек се до неговото прекинување.

Органски катјонски транспортери (ОСТ)

Метформинот е субстрат за двата транспортери ОСТ1 и ОСТ2.

Истовремена администрација на метформин со:

- Инхибитори на ОСТ1 (како верапамил) може да ја намали ефикасноста на метформинот
- Индуктори на ОСТ1 (како рифампицин) може да ја зголеми гастроинтестиналната апсорбција и ефикасноста на метформинот.
- Инхибитори на ОСТ2 (како циметидин, долутегравир, ранолазин, триметоприм, вандетаниб, исавуконазол) може да ја намали реналната елиминација на метформин и така да доведе до зголемување на плазматската концентрација на метформин.
- Инхибитори на ОСТ1 и ОСТ2 (како кризотиниб, олапариб) можат да ја променат ефикасноста и реналната елиминација на метформин.

Според тоа се препорачува внимание, особено кај пациенти со бубрежни нарушувања, кога овие лекови се администрираат истовремено со метформин, бидејќи може да се зголеми концентрацијата на метформинот во плазмата. Доколку е потребно, прилагодување на дозата на метформинот може да се земе во предвид бидејќи ОСТ инхибиторите/ индукторите може да ја променат ефикасноста на метформинот, особено кај пациенти со бубрежни нарушувања.

4.6. Плодност, бременост и доење

Бременост

Неконтролиран дијабетес за време на бременост (за време на гестација или постојано во текот на цела бременост) е поврзан со зголемен ризик од појава на вродени абнормалности и перинатална смртност.

Ограничените податоци од употреба на метформин кај бремени жени не укажуваат на зголемен ризик од конгенитални абнормалности. Испитувањата кај животни не покажале штетни ефекти од аспект на бременоста, ембрионален или фетален развој, породување или постнатален развој. (види 5.3)

Кога пациентот планира бременост или во тек на бременоста, се препорачува дијабетесот да не биде третиран со метформин, наместо тоа да се користи инсулин за одржување на нивото на крвна глукоза во нормални граници со цел да се намали ризикот од малформации кај фетусот.

Доење

Метформин се екскретира во мајчиното млеко. Не се забележани несакани дејства кај доените новороденчиња/доенчињата. Сепак, бидејќи се достапни само ограничени податоци, доење не се препорачува за време на третманот со метформин. Треба да се донесе одлука дали да се прекине доењето, земајќи го во предвид бенедитот од доењето и потенцијалниот ризик од несакани дејства за детето.

Плодност

Плодната на машки и женски стаорци од испитување со метформин не била променета при администрација на дози високи до 600 mg/kg/ден, што е приближно три пати повеќе од максималната дневна доза препорачана кај луѓе, врз основа на споредба на телесната површина.

4.7. Ефекти врз способноста за управување со возила и машини

Метформин како монотерапија не предизвикува хипогликемија и затоа нема никаков ефект врз способноста за управување со возила и машини.

Сепак пациентите треба да бидат предупредени за можен ризик од хипогликемија кога метформин се применува во комбинација со други антидијабетични агенси (сулфонилуреа препарати, инсулин или меглитиниди)

4.8. Несакани дејства

Во постмаркетингшките податоци и контролирани клинички студии, несаканите ефекти пријавени кај пациенти третирани со Глукофаж ХР се слични по природа и тежина со оние забележани кај пациенти третирани со Глукофаж со брзо ослободување.

За време на почетокот на третманот најчести несакани дејства се гадење, повраќање, дијареа, абдоминална болка и загуба на апетит, и во најголем број на случаи спонтано исчезнуваат.

Може да се појават следните несакани дејства при третман со Глукофаж ХР. Фреквенцијата е дефинирана како што следи: многу чести $>1/10$; чести $\geq 1/100$, $<1/10$; невообичаени $\geq 1/1,000$, $<1/100$; ретки $\geq 1/10,000$, $<1/1,000$; многу ретки $<1/10,000$,

Во секое групирање по фреквентност, несаканите дејства се претставени по редослед на намалување на сериозноста.

Метаболизам и нарушувања во исхраната:

Многу ретки:

- Лактична ацидоза (види 4.4. Специјални предупредувања и претпазливост при употреба)
- Намалување на апсорпцијата на витаминот B_{12} со намалување на серумското ниво при долготрајна терапија со метформин. Земање во предвид на таквата етиологија е препорачливо кај пациенти со мегалобластна анемија.

Нарушувања на нервниот систем:

Чести:

- Нарушувања на вкусот

Гастроинтестинални нарушувања:

Многу чести:

- Гастроинтестинални симптоми како гадење, повраќање, дијареа, абдоминална болка и губење на апетитот. Овие несакани дејства се појавуваат многу често на почетокот на терапијата и спонтано исчезнуваат во најголем број на случаи. Постепено зголемување на дозата може да ја подобри гастроинтестиналната толерабилност.

Хепатобилијарни нарушувања:

Многу ретки:

- изолирани извештаи за абнормалности на хепаталните функционални тестови или хепатитис кои се повлекуваат по прекин на терапијата со метформин.

Нарушувања на кожата и субкутаното ткиво:

Многу ретки:



- Кожни реакции како црвенило, чешање, уртикарија

Пријавување на несакани дејства

Пријавување на несакани дејства по регистрацијата на лекот е важно. Тоа овозможувано постојано следење на придобивките и ризикот од употреба на лекот. Медицинските работници се повикани да ги пријават сите несакани дејства преку Националниот систем за фармаковигиланца на Република Македонија.

4.9 Предозирање

Дури и при високи дози од 85 g не е забележана хипогликемија иако во овие околности имало појава на лактична ацидоза. Високи прекумерни дози или придружни ризици на метформин може да доведат до лактична ацидоза. Лактичната ацидоза е ургентна состојба која бара интервенција во болнички услови. Најдобар начин за отстранување на лактатите и метформинот е со хемодијализа.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБЕНОСТИ

5.1. Фармакодинамски особености

ОРАЛНИ АНТИДИЈАБЕТИЦИ

(A10BA02-Гастроинтестинален тракт и метаболизам)

Метформин е бигванид со антихипергликемичен ефект, намалувајќи ја и базалната и постпрандијалната плазматска концентрација на глукоза. Не стимулира секреција на инсулин и затоа не предизвикува хипогликемија.

Механизам на дејство

Метформин може да делува преку 3 механизми:

- намалување на создавањето на глукоза во хепарот со инхибиција на глуконеогенезата и гликогенолизата.
- во мускулите, со зголемување на инсулинската сензитивност, со подобрување на периферното превземање и искористување на глюкозата
- и забавување на интестиналната апсорпција на глюкозата.

Метформин ја стимулира интрацелуларната синтеза на гликоген делувајќи на гликоген синтезата.

Метформин го зголемува транспортниот капацитет на сите типови на мембрански транспортери на глукоза (GLUT).

Фармакодинамички ефекти

Во клиничките испитувања, главниот негликемиски ефект при употребата на метформин е стабилна телесна тежина или мала загуба во телесната тежина.

Кај луѓе, независно од неговото влијание на гликемијата, метформин има позитивен ефект на метаболизмот на липидите. Ова е демонстрирано при терапевтски дози во контролирани средни или долготрајни клинички испитувања: метформин со брзо ослободување го намалува вкупниот холестерол, LDL холестеролот и нивото на триглицеридите. Слично дејство не е покажано со формулацијата со продолжено ослободување, што можеби се должи на вечерната администрација, и може да дојде до покачување на триглицеридите.

Клиничка ефикасност:

Намалување на ризикот или одложување на манифестација на тип 2 дијабетес мелитус и преддијабетес

Програмата за превенција на Дијабетес (Diabetes Prevention Program-DPP) е мултицентрична рандомизирана контролирана клиничка студија кај возрасни за проценка на ефикасноста на интензивна интервенција во животниот стил или примена на метформин за да се превенира или одложи развивањето на тип 2 дијабетес мелитус. Критериумите за вклучување биле: возраст ≥ 25 години, $BMI \geq 24 \text{ kg/m}^2$ ($\geq 22 \text{ kg/m}^2$ за Американци со азиско потекло) и нарушена глукозна толеранција со плазма глукозно ниво на гладно од 95-125 mg/dl (или $\leq 125 \text{ mg/dl}$ за Американски Индијанци). Пациентите биле третирани или со интензивни промени на животниот стил, со 2 x 850 mg метформин плус стандардни промени на животниот стил, или плацебо плус стандардни промени на животниот стил.

Средните базни вредности на учесниците во програмата ($n=3,234$ во тек на 2.8 години) биле 50.6 ± 10.7 години, $106.5 \pm 8.3 \text{ mg/dl}$ вредност на плазма глукозно ниво на гладно, $164.6 \pm 71.0 \text{ mg/dl}$ вредност на плазма глукозно ниво два часа после орално гликозно оптоварување, и $34.0 \pm 6.7 \text{ mg/m}^2$ BMI. Интензивните интервенции во животниот стил, какои употребата на метформин покажале значително намалување на ризикот од развивање на манифестен дијабетес, споредено со плацебо, 58%(95%CI 48-66%) и 31%(95%CI 17-43%), соодветно.

Предноста на промените на животниот стил била поголема кај постарите лица. Пациентите кај кои имало најголема корист од третманот со метформин биле на возраст под 45 години, со $BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$, основна вредност на глукроза по 2 часа од 9.6-11.0 mmol/l, основен HbA1C еднаков или поголем од 6.0% или со историја на гестациски дијабетес.

За да се превенира манифестација на еден случај на дијабетес за време на три години во целата популација од програмата 6.9 пациенти морале да учествуваат во групата со интензивни промени на животниот стил и 13.9 пациенти во групата третирана со метформин. Точката на постигнување на кумулативна инциденца на дијабетес еднаква на 50% била одложена за приближно 3 години кај групата третирана со метформин, во споредба со плацебо групата.

Студија за следење на програмата за превенција на дијабетесот (Diabetes Prevention Outcome Study - DPPOS) е долгорочна студија за следење на програмата која вклучува повеќе од 87% од оригиналната популација на програмата, со цел долгорочно следење.

Meѓу учесниците на DPPOS ($n=2776$) кумулативната инциденца на дијабетес за 15 години е 62% во плацебо групата, 56% во метформин групата, и 55% во групата со интензивни промени на животниот стил. Грубо изразени преваленци на дијабетес се 7.0, 5.7 и 5.2 случај на 100 лица-години соодветно кај учесниците во групите со плацебо, метформин и интензивни промени на животниот стил. Намалувањето на ризикот од дијабетес било 18% (однос на ризик (HR) 0.82, 95% CI 0.72-0.93; $p=0.001$) за групата со метформин и 27% (HR 0.73, 95% CI 0.65-0.83; $p=0.0001$) за групата со интензивни промени на животниот стил, споредено со плацебо групата. За агрегатен микроваскуларен краен исход со нефропатија, ретинопатија или неуропатија, исходот не бил значајно различен меѓу групите, но помеѓу учесниците кои се уште немале развиено дијабетес за време на DPP/DPPOS, преваленцата за агрегатен микроваскуларен исход била 28% пониска споредено со оние кои развиле дијабетес (Однос на ризик 0.72, 95% CI 0.65-0.83; $p=0.0001$). Нема достапни компаративни податоци за метформин за макроваскуларни исходи кај пациенти со IGT и/или IFG и/или покачен HbA1C.

Објавените ризик фактори за тип 2 дијабетес вклучуваат: етничко потекло од Азија или од црна раса, возраст над 40 години, дислипидемија, хипертензија, гојазност или прекумерна телесна тежина, првостепена фамилијарна историја на дијабетес, историја на гестациски дијабетес мелитус и синдром на полицистични јайници (PCOS).

Мора да се земат во предвид и одобрените националните водичи за намалување на ризикот или одложување на појава на дијабетес мелитус тип 2, кај возрасни гојазни пациенти со преддијабетес. Пациентите со висок ризик треба да се идентификуваат според националниот водич за намалување на ризикот или одложување на појава на дијабетес мелитус тип 2, кај возрасни гојазни пациенти со преддијабетес

Третман на тип 2 дијабетес мелитус

Проспективната рандомизирана студија (UKPDS) ги покажа долготрајните предности на интензивна контрола на глукозата во крвта кај возрасни пациенти со прекумерна тежина со дијабет тип 2, третирани со метформин со брзо ослободување како терапија од прва линија по неуспех на диетарна терапија. Анализите од резултатите кај пациентите со прекумерна тежина третирани со метформин по неуспех само со диета покажаа:

- значајно намалување на апсолутниот ризик од било која компликација поврзана со дијабетес во групата со метформин (29.8 случаи/1000 пациенти годишно) наспроти само диета (43.3 случаи/1000 пациенти годишно), $p=0.0023$, и наспроти комбинирана група со сулфониуреа и инсулин монотерапија (40.1 случаи/1000 пациенти годишно, $p=0.0034$);
- значајно намалување на апсолутниот ризик од морталитет поврзан со дијабетот: метформин 7.5 случаи/1000 пациенти годишно, само со диета 12.7 случаи/1000 пациенти годишно, $p=0.017$;
- значајно намалување на апсолутниот ризик од севкупен морталитет: метформин 13.5 случаи/1000 пациенти годишно, наспроти само диета 20.6 случаи/1000 пациенти годишно ($p=0.011$), и наспроти комбинирана група со сулфониуреа и инсулин монотерапија 18.9 случаи/1000 пациенти годишно ($p=0.021$);
- значајно намалување на апсолутниот ризик од миокарден инфаркт: метформин 11 случаи/1000 пациенти годишно, наспроти само диета 18 случаи/1000 пациенти годишно ($p=0.01$)

Придобивки во поглед на клиничките резултати не се забележани кога метформин се користи како лек од втор избор, во комбинација со сулфониуреа.

Кај тип 1 дијабет комбинацијата метформин и инсулин е употребувана кај селектирани пациенти, меѓутоа клинички придобивки од оваа комбинација не се формално утврдени.

5.2 Фармакокинетски особености

Абсорпција:

По орална доза на таблета со продолжено ослободување, апсорпцијата на метформин е значително одложена споредено со таблетите со брзо ослободување со T_{max} од 7 часа (T_{max} за таблетите со брзо ослободување е 2,5 часа).

Во steady state (плазма концентрациите на ниво на рамнотежа), слично на формулацијата со брзо ослободување, C_{max} и AUC не се зголемуваат пропорционално на администрираната доза. AUC после единична орална администрација на 2000 mg метформин таблети со продолжено ослободување е слична на онаа забележана по администрација на 1000 mg на метформин со брзо ослободување b.i.d.

Интерперсоналната варијабилност на C_{max} и AUC кај метформин таблетите со продолжено ослободување е споредлива со онаа забележана кај метформин таблетите со брзо ослободување.

Кога таблетите со продолжено ослободување се даваат на гладно AUC се намалува за 30% (C_{max} и T_{max} се непроменети)

Храната не влијае на апсорпцијата на метформин со продолжено ослободување.

Не е забележана акумулација после повторувана администрација на 2000 mg метформин таблети со продолжено ослободување.

Дистрибуција:

Врзувањето за плазма протеините е занемарливо. Метформин се распределува во еритроцитите. Пикот во крвта е понизок од пикот во плазмата и се појавува скоро во исто време. Црвените крвни клетки најверојатно претставуваат секундарен компартман на дистрибуција. Просечниот волумен на дистрибуција (Vd) е помеѓу 63-276 L.

Метаболизам:

Метформин се излучува непроменет во урината. Не се идентификувани метаболити кај луѓе.

Елиминација:

Реналниот клиренс на метформин кај здрави лица е поголем од 400 ml/min, што укажува дека метформин се елиминира со гломеруларна филтрација и тубуларна секреција. По орална доза видлив краен полуживот на елиминација е приближно 6.5 часа.

Кога реналната функција е влошена, реналниот клиренс се намалува пропорционално со тој на креатининот и затоа елиминациониот полуживот е продолжен, доведувајќи до зголемени нивоа на метформин во плазмата.

Карактеристики кај специфични групи на пациенти

Нарушување на бубрежната функција

Податоците за употребата на метформин кај пациенти со умерена ренална инсуфициенција не се доволни и веродостојни за проценка во оваа подгрупа споредбено со пациенти со нормална ренална функција. Поради тоа дозата мора да се прилагоди земајќи ги во предвид клиничката ефикасност и толеранција (види дел 4.2).

5.3. Предклинички податоци за сигурноста на лекот

Предклиничките податоци не укажуваат на специјални ризици за луѓето базирано на вообичаените студии за сигурносна фармакологија, токсичност на повеќекратна доза, генотоксичност, канцероген потенцијал и репродуктивна токсичност.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1. Листа на експииенси

Магнезиум стеарат, натриум карбоксиметилцелулоза, хипромелоза

6.2 Инкопатибилии

Нема

6.3. Рок на траење

36 месеци

6.4. Специјални услови за чување

Нема посебни барања за условите за чување.

6.5. Природа и содржина на пакувањето

30 таблети во блистери составени од алуминиумска фолија+ PVC-PVDC
(90 g/m²). (3 x 10 таблети)

6.6 Упатство за употреба и ракување

Нема посебни барања. Секој неупотребен продукт или отпаден материјал треба да биде одстранет согласно локалните регулативи.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Варус,
Ул. „Скупи“, бр. 57
1000 Скопје,
Р. Македонија

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО

ГЛУКОФАЖ ХР 1000 mg Решение број: 11-445/5 од 15.03.2017

9. ДАТУМ НА ПРВА РЕГИСТРАЦИЈА/ ОБНОВА НА РЕГИСТРАЦИЈА

15.03.2017

10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

07/2020

