

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Gluformin ER/ Глуформин ER 500 mg таблети со продолжено ослободување

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една таблета со продолжено ослободување содржи 500 mg метформин хидрохлорид.

Комплетна листа на помошни супстанции можете да најдете во делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Таблета со продолжено ослободување.

Бела до скоро бела таблета со овален облик, со втисната ознака "93" на едната и "7267" на другата страна, димензија 19,05 x 8,89 mm.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Терапија на возрасни пациенти со тип 2 дијабетес мелитус, особено кај пациенти со прекумерна телесна тежина, кога само со диета и физичка активност не може да се постигне соодветна контрола на гликемијата. Gluformin ER може да се употребува како монотерапија или во комбинација со други орални антидијабетски лекови или со инсулин.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Возрасни со нормална функција на бубрезите ($GFR \geq 90 \text{ mL/min}$)

Монотерапија и комбинација со други перорални антидијабетици

- Вообичаената почетна доза е една таблета еднаш на ден.
- После 10 до 15 дена дозата треба да се прилагоди на мерењата на гликоза во крв. Постепено покачување на дозата може да ја подобри гастроинтестиналната толеранција. Максималната препорачана доза е 4 таблети на ден.
- Дозата треба да се зголемува за 500 mg на секои 10 до 15 дена, до максимални 2000 mg еднаш на ден, со вечера. Ако не се постигне контролата над гликемијата со доза од 2000 mg метформин во облик на таблета со продолжено ослободување еднаш на ден, потребно е да се разгледа примената на 1000 mg метформин два пати на ден, при што двете дози треба да се земаат со храна. Ако и во овој случај не се постигне контрола над гликемијата, болниот треба да премине на терапија со таблети



метформин со моментално ослободување, со максимални дози до 3000 mg на ден.

- Кај пациентите кои веќе биле на терапија со таблети метформин, почетната доза на Gluformin ER треба да биде еднаква со дневната доза на метформин во таблетите со моментално ослободување. Кај пациентите кои земале повеќе од 2000 mg метформин на ден, не се препорачува лекување со лекот Gluformin ER.
- Ако планирате премин на лекување со друг перорален антидијабетик: потребно е да ја прекинете употребата на другиот лек и да почнете терапија со Gluformin ER во горенаведената доза.

Комбинација со инсулин

Метформинот и инсулинот можат да се користат како комбинирана терапија за постигнување на подобра контрола на шеќерот во крвта. Gluformin ER се даваат во вообичаена почетна доза од една таблета на ден, додека дозата на инсулин се прилагодува врз основа на вредностите на шеќерот во крвта.

Постари пациенти

Заради потенцијалот од намалена ренална функција кај постари пациенти, дозите на метформин треба да се прилагодат врз основа на реналната функција. Потребно е да се прави редовна контрола на реналната функција (погледнете го делот 4.4).

Оштетување на бубрезите

GFR треба да се процени пред почеток на третманот со производи кои содржат метформин, а потоа најмалку еднаш годишно. Кај пациенти со зголемен ризик од прогресија на реналното оштетување и кај постари пациенти, реналната функција треба почесто да се проценува, пр. секои 3 – 6 месеци.

GFR (mL/min)	Вкупна максимална дневна доза	Дополнителни согледувања
60 – 89	2000 mg	Може да се размисли за намалување на дозата заради влошување на бубрежната функција
45 – 59	2000 mg	Факторите кои можат да го зголемат ризикот од лактатна ацидоза (видете дел 4.4) треба да бидат разгледани пред почеток на третманот со метформин Почетната доза е најмногу половина од максималната доза.
30 – 44	1000 mg	
<30	-	Метформин е контраиндициран



Педијатриска популација

Бидејќи нема доволно податоци, Gluformin ER не смее да се дава на деца.

4.3.Контраиндикации

- Преосетливост на метформин или на било која друга помошна супстанција наведена во дел 6.1.
- Било кој тип на акутна метаболничка ацидоза (како лактатна ацидоза, дијабетична кетоацидоза).
- Дијабетична преткоматозна состојба
- Тешка бубрежна инсуфициенција (GFR <30 mL/min).
- Акутни состојби со потенцијал за промена на реналната функција, како што се:
 - дехидрација,
 - тешка инфекција,
 - шок.
- Болести кои предизвикуваат ткивна хипоксија (особено акутни болести, влошување на хронични болести) како што се:
 - декомпензирана срцева слабост
 - респираторна инсуфициенција
 - неодамнешен миокарден инфаркт
 - шок
- Хепатална инсуфициенција, акутна алкохолна интоксикација, алкохолизам

4.4. Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Лактатна ацидоза

Лактатната ацидоза, ретка но сериозна метаболничка компликација најчесто се јавува при акутно влошување на бубрежна функција или кардиореспираторна болест или сепса. Акумулација на метформин се јавува при акутно влошување на бубрежната функција и го зголемува ризикот од лактатна ацидоза.

Во случај на дехидрација (тешка дијареа или повраќање, треска или намален внес на течности) метформин треба привремено да се прекине и се препорачува да се обратите на здравствениот работник.

Третманот со лекови кои можат акутно да ја влошат реналната функција (како лекови против хипертензија, диуретици и нестероидни анти инфламаторни лекови) треба да започне со претпазливост кај пациенти третирани со метформин. Други ризик фактори за лактатна ацидоза се прекумерен внес на алкохол, хепатална инсуфициенција, несоодветно контролиран дијабет, кетоза, пролонгирано постеење и други состојби поврзани со хипоксија како и истовремена употреба на лекови кои можат да предизвикаат лактатна ацидоза (видете дел 4.3 и 4.5).



Пациенти и /или лица кои пружаат нега треба да бидат информирани за ризикот од лактатна ацидоза. Лактатна ацидоза се карактеризира со ацидотична диспнеја, абдоминална болка, грчеви на мускулите, астенија и хипотермија проследена со кома. Во случај на суспектни симптоми, пациентот треба да престане да зема метформин и да побара итна медицинска помош. Наодите од дијагностичка лабораторија се намалена рН вредност на крвта (<7.35), покачени нивоа на плазматски лактат ($>5\text{mmol/L}$) и зголемен анјонски јаз и коефициент лактат/пироват.

Ренална функција

Пред да се отпочне терапијата треба да се процени нивото на GFR, и истото треба редовно да се проверува, видете дел 4.2. Метформин е контраиндициран кај пациенти со GFR $<30\text{ mL/min}$ и привремено треба да биде прекинат во присуство на услови кои ја менуваат реналната функција, види дел 4.3.

Срцева функција

Пациентите со срцева инсуфициенција се со најголем ризик од хипоксија и ренална инсуфициенција. Кај пациенти со стабилна хронична срцева инсуфициенција, метформин може да се употребува со редовно следње на срцевата и реналната функција.

За пациенти со акутна и нестабилна срцева инсуфициенција, метформин е контраиндициран (вид дел 4.3).

Постари пациенти:

Поради ограничениот број на терапевтски податоци кај пациенти постари од 75 години, примената на метформин не е препорачлива.

Администрација на јодирани контрастни средства

Интраваскуларна администрација на јодирани контрастни средства може да доведе до нефропатија индуцирана од контраст која резултира со акумулација на метформин и зголемен ризик од лактатна ацидоза. Метформин треба да биде прекинат пред или за време на постапката на радиолошко снимање, и не треба повторно да се воведува барем 48 часа после тоа, и само после повторна проверка на реналната функција и откако ќе се утврди дека истата е нормална (види дел 4.2 и 4.5).

Хируршки зафат

Метформин мора да се прекине за време на хируршкиот зафат под општа, спинална или епидурална анестезија. Терапијата може да се продолжи не порано од 48 часа по хируршкиот зафат или по воведување на орална исхрана доколку реналната функција е повторно проценета и утврдено е дека е стабилна.

Други мерки на претпазливост

Сите пациенти треба да продолжат со исхрана заснована на правилен распоред на внес на јаглехидрати во текот на денот. Пациентите со прекумерна тежина треба да продолжат со енергетски ограничена исхрана.



Вообичаените лабораториски тестови за следење на дијабетесот треба редовно да се спроведуваат.

Самиот метформин никогаш не предизвикува хипогликемија, но се препорачува претпазливост кога истиот се комбинира со инсулин или други орални антидијабетски лекови (пр. сулфонилуреи или меглитиниди).

Обвивката од таблетите може да биде присутна во фецесот. Пациентите треба да бидат известени дека ова е нормално.

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракција

Истовремена употреба не се препорачува со:

Алкохол

Интоксикацијата со алкохол е поврзана со зголемен ризик од лактатна ацидоза, особено во случаи на постење, неисхранетост или хепатално нарушување.

Јодирани контрастни средства

Метформин мора да се прекине пред или за време на постапката на радиолошко снимање и не смее да продолжи најмалку 48 часа потоа, под услов реналната функција да е повторно оценета и да се утврди дека е стабилна, види дел 4.2 и 4.4.

Комбинација при кои е потребна претпазливост при употреба

Некои лекови можат да имаат спротивно дејство врз реналната функција што може да го големи ризикот од лактатна ацидоза пр. НСАИЛ, за време на селективна цикло-оксигеназа (COX)II инхибитори, АСЕ инхибитори, ангиотензин II, антагонисти на рецептори и диуретици, особено loop диуретици. При почеток или употреба на вакви продукти во комбинација со метформин, потребно е тесно следење на реналната функција.

Лекови со внатрешна хипергликемична активност (на пр. системски и локални глюкокортикоиди) и симптомиметици.

Потребна е почеста контрола на шеќерот во крвта, особено на почетокот на третманот. Доколку е потребно, прилагодете ја дозата на метформин за време на терапијата со овие лекови и по нивно прекинување.

Органски катјонски транспортери (ОСТ)

Метформин е субстрат за два транспортери ОСТ1 и ОСТ2.

Истовремената употреба на метформин со

- Инхибитори на ОСТ1 (како верапамин) може да ја намали ефикасноста на метформин
- Индуктори на ОСТ1 (како рифампицин) може да ја зголеми гастроинтестиналната абсорпција и ефикасноста на метформин



- Инхибитори на ОСТ2 (како циметидин, долутегравир, ранолазин, триметоприм, вандетаниб, исавуконазол) може да ја намалат реналната елиминација на метформин, а со тоа да се зголеми концентрацијата на метформин во плазма.
- Инхибитори на ОСТ1 и ОСТ2 (како кризотиниб, олапариб) може да ја смени ефикасноста и реналната елиминација на метформин.

Затоа се препорачува претпазливост, особено кај пациенти со ренални нарушувања, кога овие лекови истовремено се земаат со метформин, со што плазматската концентрација на метформинот може да се зголеми. Ако е потребно може да се прилагоди дозата на метформин, затоа што ОСТ инхибиторите/индукторите можат да ја променат ефикасноста на метформин.

4.6 Плодност, бременост и лактација

Бременост

Неконтролиран дијабетес за време на бременост (гестациски или постојан) е поврзан со зголемен ризик од конгенитални аномалии и перинатална смрт.

Малиот број податоци за употреба на метформин кај бремени жени не укажува на зголемен ризик од конгенитални аномалии. Студиите спроведени кај животни не укажуваат на штетни ефекти врз бременоста, ембрионалниот и фетален развој, породувањето или постнатален развој (види дел 5.3).

Кога пациентката планира бременост и во текот на бременоста, се препорачува дијабетесот да не се третира со метформин, туку нивото на гликозата во крв да се одржува со употреба на инсулин, со што ќе се намали ризикот од малформации на фетусот.

Доење

Метформин се излучува во мајчиното млеко кај луѓето. Не се забележани несакани дејства при доење на новороденчиња/бебиња. Но, бидејќи се достапни ограничен број на податоци, доењето не се препорачува за време на третманот со метформин. Одлуката дали да се прекине доењето треба да се донесе земајќи ја предвид предноста од доењето и потенцијалниот ризик од несакани дејства за детето.

Плодност

Плодноста кај машки или женски стаорци не била под влијание на метформин кога се давал во дози од 600 mg/kg/ден, што е приближно три пати од максималната препорачана дневна доза кај луѓето врз основа на споредбите на телесната површина.

4.7 Влијание на способноста за возење или ракување со машини



Монотерапијата со метформинтаблети не предизвикува хипогликемија, па така не влијае на способноста за управување со возила и ракување со машини.

Сепак, пациентите треба да бидат предупредени за ризикот од хипогликемија кога метформинот се користи во комбинација со други антидијабетски лекови (сулфонилуреи, инсулин или меглитиниди).

4.8 Несакани дејства

Во пост маркетиншките податоци и контролирани клинички студии, известувања за несакани дејства кај пациенти третирани со метформин со продолжено ослободување биле слични како и оние пријавени кај пациенти кои биле третирани со метформин со нормално ослободување. При почеток на третманот, најчести несакани дејства се гадење, повраќање, дијареа, абдоминална болка и губење на апетитот кои во повеќето случаи се повлекуваат спонтано.

Следниве несакани дејства можат да се појават при терапија со метформин. Зачестеноста е дефинирана на следниов начин: многу често: $\geq 1/10$; често: $\geq 1/100$, $<1/10$, помалку често $\geq 1/1000$, $<1/100$; ; ретко: $\geq 1/10000$, $< 1/1000$; многу ретко $< 1/10000$.

Кај секоја група на зачестеност, несаканите дејства се дадени по редослед на намалување на сериозноста.

Нарушувања на метаболизмот и исхраната

Многу ретко:

- Лактатна ацидоза (видете дел 4.4).
- Намалување на апсорпцијата на витаминот В12 со намалување на серумските нивоа во текот на долготрајна употреба на метформин. Се препорачува да се внимава на ваквата етиологија доколку пациентот покажува мегалопластична анемија.

Нарушувања на нервниот систем

Често

- Нарушувања во чувството за вкус

Гастроинтестинални нарушувања

Многу често

- Гастроинтестинални нарушувања како што се гадење, повраќање, дијареа, болки во стомакот и губење на апетитот. Овие несакани дејства се јавуваат најчесто при започнување на терапијата и во поголемиот број на случаи се повлекуваат спонтано. Бавно зголемување на дозата исто така може да ја подобри гастроинтестиналната подносливост.

Хепатално-билијарни нарушувања

Многу ретко:

- Нарушувања во хепаталните функционални тестови или хепатитис што се повлекува по прекин на терапијата со метформин.



Нарушување на кожата и поткожното ткиво

Многу ретко

- Кожни реакции како еритем, пруритус, уртикарија.

Пријавување на несакани дејства

По добивање на одобрение за лекот, важно е пријавување на несаканите дејства. Со тоа се овозможува континуирано пратење на односот корист и ризик од лекот. Од здравствените работници се бара да го пријават секое сомневање на несакано дејство на лекот. Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање

При примена на метформин во дози до 85 g не е забележана хипогликемија, но во такви услови забележана е лактатна ацидоза. Големото предозирање или придружните ризици на метформинот може да доведат до лактатна ацидоза. Лактатната ацидоза е ургентна состојба и мора да се третира во болница. Најефикасен начин да се отстранат лактатите и метформин е хемодијализа.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамика

ПЕРОРАЛЕН АНТИДИЈАБЕТИК

Фармакотерапевтска група: Лек за намалување на шеќерот во крвта, бигваниди; АТС код: A10BA02

Метформинот е бигванид со антихипергликемиско дејство, кој го снижува и базалното и постпрандијалното ниво на гликоза во плазмата. Не ја стимулира секрецијата на инсулин и затоа не предизвикува хипогликемија.

Механизам на дејство

Метформинот може да делува преку 3 механизми:

- Намалување на хепаталната продукција на гликоза преку инхибирање на глуконеогенеза и гликогенолиза
- во мускулите, со зголемување на чувствителноста на инсулин, и подобрување на земањето и користењето на периферната гликоза
- одложување на интестиналната апсорпцијата на гликозата

Метформинот ја стимулира интрацелуларната синтезата на гликоген, дејствувајќи на гликоген синтезата.



Метформинот го зголемува транспортниот капацитет на сите видови на транспортери на мембранска гликоза (GLUT), кои се познати до сега.

Фармакодинамични ефекти

Во клинички студии, употребата на метформин била поврзана или со стабилна телесна тежина или со умерено губење на тежина.

Кај човекот, независно од дејствувањето на гликемијата, метформинот има поволно влијание врз метаболизмот на липидите. Ова се покажало при терапевтски дози во контролирани среднорочни или долгорочни клинички студии: метформинот го намалува вкупниот холестерол, LDL холестеролот и нивоата на триглицериди. Слично дејство не било демонстрирано кај формулацијата со продолжено ослободување, веројатно поради вечерната администрација, може да настане покачување на триглицеридите.

Клиничка ефикасност:

Во една проспективна рандомизирана (UKPDS) студија утврдена е долгорочната придобивка на интензивната контрола на шеќерот во крвта кај возрасни пациенти со дијабетес тип 2. Анализата на резултатите кај пациенти со прекумерна телесна тежина третирани со метформин по неуспех на контрола на шеќерот само со исхрана, покажале:

- значително намалување на апсолутниот ризик од смртност поврзана со дијабетес во групата на метформин (29,8 случаи/1000 пациенти-години) во споредба со само контролирана исхрана (43,3 случаи/1000 пациенти-години) $p=0,0023$, и во споредба со групата која примала комбинација на сулфонилуреа и монотерапија со инсулин (40,1 случаи/1000 пациенти-години) $p=0,0034$.
- значително намалување на апсолутниот ризик од смртност поврзана со дијабетес: метформин 7,5 случаи/1000 пациенти-години, само контролирана исхрана 12,7 случаи/1000 пациенти-години, $p=0,017$.
- значително намалување на апсолутниот ризик од општа смртност: метформин 13,5 случаи/ 1000 пациенти- години, само контролирана исхрана 20,6 случаи/ 1000 пациенти- години, ($p=0,011$) и во споредба со комбинирана сулфонилуреа и монотерапија со инсулин 18,9 случај/ 1000 пациенти- години, ($p=0,021$);
- значително намалување на апсолутниот ризик од инфаркт на миокардот: метформин 11 случаи/ 1000 пациенти- години, само контролирана исхрана 18 случаи/ 1000 пациенти- години, ($p=0,01$).

Метформинот користен како втора линија на терапија во комбинација со сулфонилуреа не покажал придобивка во поглед на клиничките резултати.



Кај дијабетес тип 1, комбинацијата на метформин и инсулин била применувана кај одредени пациенти, но клиничкото значење на ваквата комбинација не е утврдено.

5.2 Фармакокинетика

Апсорпција

По пероралната доза на таблета со продолжено ослободување, апсорпцијата на метформин е значајно успорена во споредба со апсорпцијата по земање на таблета со нормално ослободување, т.е. $t_{\max}$ е 7 часа ($T_{\max}$ по земање на таблета со нормално ослободување е 2,5 часа).

Во состојба на динамичка рамнотежа, која е слична на онаа во формулацијата со нормално ослободување, $C_{\max}$ и AUC не се зголемуваат според применетата доза. AUC после една доза од 2000 mg метформин таблета со продолжено ослободување е слично на AUC од 1000 mg метформин таблета со продолжено ослободување применето два пати на ден.

Варијабилноста на $C_{\max}$ и AUC кај истиот испитаник по примена на метформин таблети со продолжено ослободување е слична на онаа на метформин таблета со нормално ослободување.

Кога таблетите со продолжено ослободување се земаат на гладно, AUC се намалува за 30 % (не влијае на $C_{\max}$ ни на AUC).

Состојките на храната не влијаат на апсорпцијата на метформин со формулација за продолжено ослободување.

Нема акумулација по повторна примена до 2000 mg метформин во таблети со продолжено ослободување.

Дистрибуција:

Врзувањето за плазматските протеини е незначително. Метформинот се разградува во еритроцити. Највисоката вредност во крвта е пониска од максималната вредност во плазма и се појавува во приближно исто време. Црвените крвни зрнца најверојатно претставуваат секундарен оддел за дистрибуција. Средниот волумен на дистрибуција (V_d) се движи помеѓу 63-276 l.

Метаболизам:

Метформинот се излачува непроменет во урината. Кај човекот не се откриени никакви метаболити.

Елиминација:

Реналниот клиренс на метформин е > 400 ml/мин, што укажува на тоа дека метформинот се елиминира со гломеруларна филтрација и тубуларна секреција. По перорална доза, полуживотот на терминална елиминација е приближно 6,5 часа. Кога реналната функција е



нарушена, реналниот клиренс се намалува пропорционално со оној на креатининот и така полуживотот на елиминација се продолжува, што води до зголемени нивоа на метформин во плазма.

Карактеристики кај специфични групи на пациенти Ренално нарушување

Постојат малку достапни податоци кај пациенти со умерена ренална инсуфициенција и не може да се направи сигурна процена на системската изложеност на метформин во оваа подгрупа во споредба со пациенти со нормална ренална функција. Затоа прилагодувањето на дозата треба да се направи откако ќе се разгледа клиничката ефикасност/подносливост (види дел 4.2).

5.3 Претклинички податоци за сигурноста

Претклиничките податоци не откриваат посебни опасности за човекот врз основа на конвенционалните студии на фармаколошката безбедност, токсичноста на повторливата доза, генотоксичноста, канцерогениот потенцијал, токсичноста при репродукција.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси:

Хипромелоза
Етилцелулоза
Целулоза, микрокристална
Магнезиум стеарат

6.2 Инкомпатибилност

Не е применливо

6.3 Рок на употреба

30 месеци

6.4 Начин на чување

Нема посебни упатства за чување.

6.5 Пакување

30 (3x10) таблети со продолжено ослободување во PA/Al/PVC//Al блистер, во кутија.

6.6 Упатство за употреба/ ракување

Неискористениот лек или отпаден материјал треба да се отстрани во согласност со националните прописи.



7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

ПЛИВА ДООЕЛ Скопје
ул.Никола Парапунов бб 1000 Скопје
Р.Македонија

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ
март, 2019 година

