

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

GLUCOPHAGE XR 500 mg comprimate cu eliberare prelungită

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține 500 mg clorhidrat de metformină echivalent cu 390 mg metformină bază.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat cu eliberare prelungită

Comprimate rotunde, biconvexe, de culoare albă până la aproape albă, ștanțate pe o față cu "500".

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul diabetului zaharat de tip 2 la adulți, în special la cei supraponderali, atunci când regimul dietetic și exercițiile fizice nu mai pot asigura controlul adecvat al nivelului glicemiei.

Glucophage XR poate fi folosit în monoterapie sau în combinație cu alte antidiabetice orale sau cu insulină.

La pacienții adulți supraponderali cu diabet zaharat de tip 2 cărora li se administrează metformină ca terapie de primă linie după ce regimul alimentar nu a asigurat un control adecvat al glicemiei, s-a demonstrat o reducere a complicațiilor diabetului (vezi punctul 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Administrarea în monoterapie și în combinație cu alte antidiabetice orale

Doza inițială recomandată de Glucophage XR 500 mg este de un comprimat pe zi, administrat în timpul meselor sau la sfârșitul acestora.

După 10-15 zile, această doză trebuie ajustată în funcție de valoarea glicemiei. O creștere treptată a dozei poate îmbunătăți tolerabilitatea gastro-intestinală. Doza maximă zilnică recomandată este de 4 comprimate/zi.

Creșterea dozelor trebuie să se realizeze cu 500 mg la 10-15 zile, până la maxim 2000 mg o dată pe zi în timpul cinei.

Dacă nu se realizează controlul glicemiei cu Glucophage XR administrat în doză de 2000 mg pe zi, trebuie să se ia în considerare administrarea de comprimate Glucophage XR cu eliberare imediată. La pacienții aflați deja sub tratament cu metformină comprimate, se recomandă ca doza inițială de Glucophage XR să fie echivalentă cu doza zilnică de metformină sub formă de comprimate cu eliberare imediată. Pentru pacienții aflați sub tratament cu comprimate de metformină cu eliberare imediată în doze peste 2000 mg/zi, trecerea la Glucophage XR nu este recomandată.

Dacă se intenționează înlocuirea altui medicament antidiabetic, se va întrerupe administrarea acestuia și se va începe administrarea de metformină în dozele menționate mai sus.

Asocierea cu insulină

Asocierea metforminei cu insulină se poate utiliza pentru obținerea unui control mai bun al glicemiei. Doza uzuală inițială recomandată de Glucophage XR 500 mg este de un comprimat o dată pe zi, cu masa de seară, în timp ce doza de insulină este ajustată în funcție de valorile glicemiei.

Pentru pacienții la care se administrează deja metformin concomitent cu insulină, doza de Glucophage XR 500 mg trebuie să fie echivalentă cu doza de metformin cu eliberare imediată până la maximum 1500 mg respectiv până la 2000 mg administrată la cină, în timp ce doza de insulină va fi ajustată în funcție de glicemia a jeun.

Vârstnici

Datorită posibilității ca la vârstnici funcția renală să fie afectată, doza de metformină va fi ajustată în funcție de valorile investigațiilor funcției renale.

Este necesară o evaluare periodică a funcției renale (vezi punctul 4.4).

Copii și adolescenți

În absența datelor clinice disponibile, Glucophage XR nu trebuie utilizat la copii.

Mod de administrare:

Comprimatul nu trebuie sfărâmat în gură sau supt. Se va înghiți cu un pahar cu apă.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la clorhidrat de metformină sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Cetoacidoză diabetică, precomă diabetică;

Insuficiență sau disfuncție renală (clearance-ul creatininei <60 ml/min);

Afecțiuni acute cu posibilă alterare a funcției renale, cum sunt:

-deshidratare,

-infecții severe,

-șoc.

Afecțiuni acute sau cronice ce pot determina hipoxie tisulară, cum ar fi:

-insuficiență cardiacă sau respiratorie,

-infarct miocardic recent,

-șoc;

Insuficiență hepatică, intoxicație alcoolică acută, alcoolism.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Acidoza lactică

Acidoza lactică este o complicație metabolică rară, dar serioasă (cu o mortalitate ridicată în lipsa unui tratament rapid instituit), ce poate apărea ca urmare a acumulării de metformină.

Cele mai frecvente cazuri la bolnavii tratați cu metformină, au apărut la pacienții cu insuficiență renală severă.

Incidența acidozei lactice poate și trebuie să fie scăzută prin evaluarea și a altor factori de risc asociați cum sunt: diabetul zaharat insuficient controlat, cetoză, dietă restrictivă prelungită, deshidratare (diaree severă sau vărsături), abuzul de alcool etilic, insuficiența hepatică și orice afecțiune asociată cu hipoxie (cum ar fi insuficiență cardiacă acută, infarct miocardic acut).

Diagnostic

Riscul de acidoză lactică trebuie luat în considerare în cazul apariției unor simptome nespecifice precum crampe musculare însoțite de tulburări digestive, durere abdominală și astenie severă.

Acidoza lactică este caracterizată de dispnee de tip acidotic, dureri abdominale și hipotermie, urmate de comă.

Datele de laborator arată o scădere a pH-ului sanguin, creșterea acidului lactic plasmatic peste 5 mmol/l și o creștere a deficitului anionic și a raportului lactat/piruvat.

Dacă se suspectează prezența acidozei lactice, se va opri tratamentul cu metformină, iar pacientul va fi internat imediat (vezi punctul 4.9).

Medicii trebuie să alerteze pacienții asupra riscului și simptomelor acidozei lactice.

Funcția renală

Deoarece metformina se excretă prin rinichi, se va măsura clearance-ul creatininei (acesta poate fi determinat din valorile creatininei serice prin utilizarea formulei Cockcroft-Gault) atât la începerea tratamentului, cât și periodic în cursul tratamentului, după următoarea schemă recomandată:

- cel puțin o dată pe an la pacienții cu funcție renală normală;
- cel puțin de două - patru ori pe an la pacienții cu clearance-ul creatininei la limita inferioară a normalului și la vârstnici.

Alterarea funcției renale la pacienții în vârstă este frecventă și asimptomatică.

O atenție specială trebuie acordată situațiilor în care funcția renală poate fi afectată, de exemplu în caz de deshidratare sau la inițierea tratamentului cu medicamente antihipertensive, diuretice și la începerea unei terapii cu antiinflamatoare nesteroidiene (AINS).

În aceste situații, este, de asemenea, recomandat să fie verificată funcția renală înainte de inițierea tratamentului cu metformină.

Administrarea de substanțe de contrast iodate:

Administrarea intravasculară de substanțe iodate de contrast pentru investigații radiodiagnostice poate conduce la insuficiență renală. Aceasta poate determina acumulare de metformină și poate predisune la creșterea riscului de acidoză lactică. De aceea, tratamentul cu metformină trebuie întrerupt cu 48 ore înainte de examinarea la pacienții cu clearance –ul creatininei sau RFG <45 ml/min cărora li se administrează intravenos și la cei cu clearance –ul creatininei sau RFG <60 ml/min cărora li se administrează intra-arterial. Metformina se va administra din nou, nu mai devreme de 48 ore după aceea și numai după ce funcția renală a fost re-evaluată și nu este deteriorată mai mult (vezi pct. 4.5).

Intervențiile chirurgicale

Administrarea de metformină trebuie oprită cu 48 ore înainte de intervențiilor chirurgicale electivă efectuate sub anestezie generală, rahianestezie sau anestezie peridurală. Tratamentul nu trebuie reluat mai devreme de 48 ore după aceste intervenții sau după reluarea nutriției orale și numai după ce funcția renală s-a restabilit.

Alte precauții

Toți pacienții trebuie să-și respecte regimul alimentar, cu distribuția eșalonată a carbohidraților pe toată perioada zilei. Pacienții supraponderali trebuie să-și continue regimul alimentar hipocaloric.

Testele uzuale de laborator pentru monitorizarea diabetului trebuie efectuate periodic. Metformina nu determină singură hipoglicemie, este necesară totuși precauție în cazurile în care se asociază cu insulină sau alte antidiabetice orale (de exemplu derivați de sulfoniluree sau meglitinide).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Utilizare concomitentă nerecomandată:

Alcool:

Intoxicația acută cu alcool etilic se asociază cu un risc crescut de acidoză lactică mai ales în caz de:

- post alimentar sau malnutriție,
- insuficiență hepatică.

Se recomandă evitarea consumului de alcool sau administrarea de medicamente ce conțin alcool.

Substanțe de contrast iodate:

Administrarea intravasculară de substanțe de contrast pe bază de iod poate determina insuficiență renală, ceea ce poate duce la o acumulare a metforminei și creșterea riscului de acidoză lactică.

Administrarea de metformină trebuie oprită înainte de efectuarea examenului radiologic, iar reluarea tratamentului se va face după 48 ore, dar numai după ce funcția renală a fost reevaluată și s-a dovedit a fi neafectată (vezi punctul 4.4).

Asocieri ce necesită precauții:

Medicamente cu activitate hiperglicemiantă intrinsecă (de exemplu glucocorticoizi (administrați sistemic sau local), și simpatomimetice). Poate fi necesară o monitorizare mai frecventă a glicemiei, în special la începutul tratamentului. Dacă este cazul, se va ajusta doza de metformină în timpul tratamentului cu medicamentul respectiv și după întreruperea lui.

Diuretice, în special diuretice de ansă :

Acestea pot crește riscul de acidoză lactică prin reducerea funcției renale.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Diabetul necontrolat în timpul sarcinii (gestațional sau permanent) se asociază cu un risc crescut de anomalii congenitale și mortalitate perinatală.

Date limitate referitoare la utilizarea metforminei la gravide nu indică un risc crescut de anomalii congenitale.

Studiile la animal nu au arătat efecte nocive legate de sarcină, dezvoltarea embrionară și fetală, naștere și dezvoltare postnatală (vezi și punctul 5.3).

Dacă pacienta intenționează să rămână gravidă și pe parcursul sarcinii, se recomandă ca diabetul zaharat să nu fie tratat cu metformină, ci să se folosească insulină, pentru a menține valoarea glicemiei la valori cât mai apropiate de normal, în vederea reducerii riscului de apariție al malformațiilor la făt.

Alăptare

Metformina se excretă în laptele matern. Nu se observă reacții adverse la nou-născuții/copii alăptați. Totuși, deoarece sunt disponibile numai date limitate, alăptarea nu este recomandată în timpul tratamentului cu metformină.

Decizia întreruperii alăptării sau a tratamentului cu metformină trebuie să aibă în vedere beneficiul alăptării și potențialul risc de apariție a reacțiilor adverse la copil.

Fertilitate

Nu s-a observat afectarea fertilității la șobolani masculi sau femele, în cazul administrării de metformină în doze de până la 600 mg/kg/zi, care reprezintă de aproximativ trei ori doza maximă recomandată la om pe baza comparării ariilor de suprafață corporală.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Metformina utilizată în monoterapie nu determină hipoglicemie și, de aceea, nu are efecte asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Cu toate acestea, pacienții trebuie avertizați asupra riscului de apariție a hipoglicemiei în cazul asocierii metforminei cu alte medicamente antidiabetice (de exemplu sulfoniluree, insulină sau meglitinide).

4.8 Reacții adverse

La inițierea tratamentului, cele mai frecvente reacții adverse sunt greață, vărsături, diaree, durere abdominală și pierderea apetitului, care dispar spontan în majoritatea cazurilor.

Următoarele reacții adverse pot să apară în timpul tratamentului cu metformină.

Frecvențele de apariție sunt definite după cum urmează: foarte frecvente: $\geq 1/10$; frecvente: $\geq 1/100$ - $< 1/10$; mai puțin frecvente: $\geq 1/1000$ - $< 1/100$; rare: $\geq 1/10000$ - $< 1/1000$; foarte rare: $< 1/10000$.

Tulburări metabolice și de nutriție:

Foarte rare

- Acidoza lactică (vezi punctul 4.4.)
- Scăderea absorbției intestinale de vitamina B₁₂ însoțită de scăderea concentrației plasmatice de vitamina B₁₂, în cazul utilizării metforminei pe o perioadă îndelungată. Acest fapt trebuie luat în considerare dacă pacientul prezintă anemie megaloblastică.

Tulburări ale sistemului nervos:

Frecvente

- Modificarea gustului.

Tulburări gastro-intestinale:

Foarte frecvente

- Tulburări gastro-intestinale cum ar fi greața, vărsăturile, diareea, durerile abdominale și scăderea apetitului. Aceste reacții adverse apar cel mai adesea la începutul tratamentului și în majoritatea cazurilor se rezolvă spontan.

Tulburări hepatobiliare:

Foarte rare

- Cazuri izolate de valori anormale ale testelor funcției hepatice și de hepatită remise la întreruperea terapiei cu metformină.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:

Foarte rare

- Reacții cutanate cum sunt eritem, prurit, urticarie.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

Hipoglicemia nu a fost observată la doze de metformină de până la 85 g, dar în asemenea situații s-au raportat cazuri de acidoză lactică.

Administrarea de doze mari de metformină sau coexistența unor factori de risc, poate duce la acidoză lactică. Aceasta constituie o urgență medicală și trebuie tratată în spital.

Cea mai eficientă metodă de eliminare a lactatului și a metforminei este hemodializa.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antidiabetice orale, biguanide, codul ATC: A10B A02.

Metformina este o biguanidă cu efecte antihyperglicemice care scade concentrația bazală și postprandială a glucozei.

Nu stimulează secreția de insulină și de aceea nu determină hipoglicemie.

Mecanism de acțiune

Metformina acționează prin 3 mecanisme:

- scăderea sintezei de glucoză hepatică prin inhibarea gluconeogenezei și glicogenolizei;
- la nivel muscular, prin creșterea sensibilității la insulină, îmbunătățește captarea și utilizarea glucozei;
- întârzie absorbția intestinală a glucozei.

Efecte farmacodinamice

Metformina stimulează sinteza intracelulară de glicogen prin acțiune asupra glicogen-sintetazei. Metformina crește capacitatea de transport a tuturor tipurilor de transportori membranari ai glucozei (GLUT).

În studii clinice, utilizarea metforminei a fost asociată fie cu stabilizarea greutății corporale, fie cu o scădere modestă în greutate.

La specia umană, independent de acțiunea sa asupra nivelului glicemiei, metformina are efecte favorabile asupra metabolismului lipidic. Acest lucru a fost dovedit prin studii clinice controlate pe termen mediu sau lung după administrarea de doze terapeutice; metformina reduce colesterolul total, LDL colesterolul și trigliceridele plasmatic.

Eficacitate clinică

Studiul prospectiv randomizat (UKPDS) a demonstrat beneficiile pe termen lung asupra controlului glicemiei la pacienții cu diabet zaharat de tip 2.

Analiza rezultatelor la pacienții supraponderali tratați cu metformină ca medicament de primă intenție după eșuarea controlului glicemiei doar prin regim alimentar, a arătat următoarele:

- o reducere semnificativă a riscului absolut de apariție a complicațiilor legate de diabet în grupul tratat cu metformină (29,8 cazuri/1000 pacienți/ani), față de respectarea regimului alimentar (43,3 cazuri/1000 pacienți/ani), $p=0,0023$ și față de tratamentul combinat insulină-sulfoniluree (40,1 cazuri/1000 pacienți/ani), $p=0,0034$;
- o reducere semnificativă a riscului absolut de mortalitate legată de diabet după cum urmează: metformină 7,5 cazuri/1000 pacienți/ani iar respectarea regimului alimentar 12,7 cazuri/1000 pacienți/ani, $p=0,017$;
- o reducere semnificativă a riscului absolut de mortalitate generală: metformină 13,5 cazuri/1000 pacienți/ani, față de respectarea regimului alimentar 20,6 cazuri/1000 pacienți/ani, ($p=0,011$) și față de tratamentul combinat insulină-sulfoniluree 18,9 cazuri/1000 pacienți/ani, $p=0,021$;
- o reducere semnificativă a riscului absolut de infarct miocardic: metformină 11 cazuri/1000 pacienți/ani, respectarea regimului alimentar 18 cazuri/1000 pacienți/ani, $p=0,01$.

Pentru cazurile utilizării metforminei ca a doua linie de terapie în combinație cu derivații de sulfoniluree nu s-a stabilit beneficiul clinic.

În diabetul de tip 1, s-a folosit combinația metformină-insulină la unii pacienți, dar beneficiul clinic al acestei asocieri nu a fost stabilit.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea orală a comprimatului cu eliberare prelungită care conține clorhidrat de metformină, absorbția acestuia este semnificativ întârziată față de comprimatul cu eliberare imediată: concentrația plasmatică maximă (C_{max}) este atinsă în aproximativ 7 ore (t_{max}) (C_{max} pentru comprimatul cu eliberare imediată este atinsă în aproximativ 2,5 ore).

La starea de echilibru, la fel ca în cazul eliberării imediate, C_{max} și ASC nu cresc proporțional cu doza administrată.

ASC după o singură administrare orală de 2000 mg de metformină din comprimate cu eliberare prelungită este similară cu cea observată după o doză unică de metformină din comprimate cu eliberare imediată.

Variabilitatea între subiecți în privința C_{max} și ASC în cazul metforminei din comprimate cu eliberare prelungită este comparabilă cu cea a metforminei din comprimate cu eliberare imediată.

Când comprimatul cu eliberare prelungită este administrat a jeun, ASC scade cu 30% (atât C_{max} , cât și T_{max} nu sunt afectate).

Absorbția metforminei din comprimatele cu eliberare prelungită nu este afectată de compoziția mesei. Nu s-a observat acumulare după administrarea repetată de până la 2000 mg de metformină din comprimate cu eliberare prelungită.

Distribuție

Legarea de proteinele plasmatică este neglijabilă.

O parte se distribuie în eritrocite, ce reprezintă cel mai probabil un compartiment secundar de distribuție. Concentrația maximă sanguină este mai scăzută decât cea plasmatică, dar apare aproximativ în același timp.

Volumul mediu de distribuție (V_d) este cuprins între 63-276 L.

Metabolizare

Metformina se excretă ca atare în urină. La specia umană nu s-au identificat metaboliți.

Eliminare

Clearance-ul renal al metforminei este de peste 400 ml/min, ceea ce arată că este eliminată prin filtrare glomerulară și secreție tubulară.

După o administrare orală, timpul terminal de înjumătățire aparentă prin eliminare este de aproximativ 6,5 ore.

Când funcția renală este afectată, clearance-ul renal este diminuat în aceeași proporție cu cel al creatininei și astfel timpul de înjumătățire prin eliminare este prelungit, determinând creșterea nivelului de metformină în plasmă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele preclinice bazate pe studii convenționale nu au demonstrat un pericol deosebit pentru specia umană în ceea ce privește siguranța farmacologică, toxicitatea dozei repetate, genotoxicitate, potențial carcinogen sau toxicitate asupra reproducerii.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Carmeloză sodică

Hipromeloză

Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 3 blistere Al/PVC-PVDC a câte 10 comprimate cu eliberare prelungită.
Cutie cu 2 blistere Al/PVC-PVDC a câte 15 comprimate cu eliberare prelungită .
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

MERCK SANTÉ S.A.S.
37 Rue Saint-Romain, 69008 Lyon, Franța

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

7236/2014/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Decembrie 2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie, 2021