

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

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

#### AGLIKEM

500 mg, film tableta

*Metformin*

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 film tableta sadrži:  
metformin-hidroklorid 500 mg.

Za pomoćne materije vidjeti pod 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

okrugle, bikonveksne, film tablete, bijele boje.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Liječenje šećerne bolesti tipa 2, posebno bolesnika s prekomjernom tjelesnom težinom, kada liječenje samo dijetom i tjelesnom vježbom ne dovodi do zadovoljavajuće kontrole glikemije.

- Odrasli mogu AGLIKEM uzimati kao monoterapiju ili u kombinaciji s drugim oralnim antidijabeticima ili insulinom.
- Djeca od navršene 10. godine te adolescenti mogu uzimati AGLIKEM kao monoterapiju ili u kombinaciji s insulinom.

Kod odraslih bolesnika prekomjerne tjelesne težine sa šećernom bolešću tipa 2 koji su nakon neuspjeha dijetne liječenja metforminom kao lijekom prvog izbora, opisano je smanjenje dijabetičkih komplikacija (vidjeti dio 5.1.).

#### 4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

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

**Kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim oralnim antidijabeticima**

Uobičajena početna doza je 500 mg ili 850 mg metforminhlorida, 2 ili 3 puta dnevno, uzeta tokom ili nakon obroka.

Nakon 10 do 15 dana, dozu treba prilagoditi na temelju izmjerene vrijednosti glukoze u krvi. Postepeno povećavanje doze može poboljšati gastrointestinalnu podnošljivost.

Najviša preporučena doza metforminhlorida je 3 grama dnevno, uzetih u 3 podijeljene doze.

Kod prelaza sa nekog drugog oralnog antidijabetika treba prekinuti davanje tog antidijabetika, a metformin uvoditi kako je iznad navedeno.

#### **Kombinacija sa insulinom**

Metformin i insulin mogu biti korišteni u kombinovanoj terapiji kako bi se postigla bolja kontrola glikemije. Metforminhlorid se daje u uobičajenoj početnoj dozi od 500 mg ili 850 mg 2 ili 3 puta dnevno, dok se doza insulina prilagođava rezultatima mjerenja glikemije.

*Stariji bolesnici*

Zbog moguće oslabljene bubrežne funkcije kod starijih bolesnika, doza metformina se mora prilagoditi bubrežnoj funkciji. Neophodna je redovna procjena bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.4.).

*Oštećenje funkcije bubrega*

GFR treba procijeniti prije početka liječenja lijekovima koji sadrže metformin te najmanje jedanput godišnje nakon toga. U bolesnika sa 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 (podijeljena 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 faktore koji mogu povećati rizik od laktacidoze (vidjeti dio 4.4.). Početna doza iznosi najviše polovinu maksimalne doze.
30-44	1000 mg	
<30	-	Metformin je kontraindikovano.

#### *Pedijatrijska populacija*

#### **Kao monoterapija ili u kombinaciji sa insulinom**

- AGLIKEM se može primjenjivati kod djece od navršene 10. godine starosti te adolescenata.
- Uobičajena početna doza je 500 mg ili 850 mg metforminhlorida jednom dnevno, uzeto tokom ili nakon obroka.

Nakon 10 do 15 dana, dozu treba prilagoditi prema rezultatima mjerenja glikemije. Postepeno povećavanje doze može poboljšati gastrointestinalnu podnošljivost. Najviša preporučena doza metforminhlorida je 2 grama dnevno, uzetih u 2 ili 3 odvojene doze.

#### **Način primjene**

Oralna primjena.

#### **4.3. Kontraindikacije**

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.

- Bilo koja vrsta akutne metaboličke acidoze (kao što je laktacidoza, dijabetička ketoacidoza)
- Dijabetička pretkoma.
- Teško zatajenje bubrega (GFR<30 ml/min).
- Akutna stanja koja mogu promijeniti bubrežnu funkciju poput: dehidracije, teške infekcije, šoka.
- Bolest koja može izazvati tkivnu hipoksiju (posebno akutne bolesti ili pogoršanje hroničnih bolesti) poput: dekompenziranog srčanog zatajenja, respiratornog zatajenja, nedavno preboljenog infarkta miokarda, šoka.
- Jetrena insuficijencija, akutna alkoholna intoksikacija, alkoholizam.

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

##### Laktacidoza

Laktacidoza, vrlo rijetka, ali ozbiljna metabolička komplikacija, najčešće nastaje pri akutnom pogoršanju funkcije bubrega ili kardiorespiratornoj bolesti ili sepsi. Pri akutnom pogoršanju funkcije bubrega dolazi do nakupljanja metformina, što povećava rizik od laktacidoze.

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

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

Bolesnici i/ili njegovatelji moraju biti informisani o riziku od laktacidoze. Značajke laktacidoze su acidozna dispneja, bol u abdomenu, grčevi u mišićima, astenija i hipotermija nakon koje slijedi koma. U slučaju sumnje na simptome, bolesnik treba prestati uzimati metformin i odmah potražiti pomoć ljekara. Dijagnostički laboratorijski nalazi pokazuju snižen pH krvi (<7,35), povišene nivoe laktata u plazmi (>5 mmol/l) i povećan anjonski procjep te omjer laktata i piruvata.

### Funkcija bubrega

GFR je potrebno procijeniti prije početka liječenja i redovno nakon toga, vidjeti dio 4.2. Metformin je kontraindikovano u bolesnika sa 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 redovnu kontrolu srčane i bubrežne funkcije.

Metformin je kontraindikovano kod bolesnika sa akutnim i nestabilnim srčanim zatajenjem (vidjeti dio 4.3.).

### Primjena jodiranih kontrastnih sredstava

Intravaskularna primjena jodiranih kontrastnih sredstava može dovesti do nefropatije izazvane kontrastom, što dovodi do nakupljanja metformina i povećanja rizika od laktacidoze. Primjenu metformina treba prekinuti prije ili u vrijeme pretrage metodom oslikavanja i sa njegovom primjenom smije se ponovno započeti tek 48 sati poslije, pod uslovom da je funkcija bubrega bila ponovno procijenjena i da je potvrđeno da je stabilna, vidjeti dijelove 4.2. i 4.5.

### Hirurški zahvat

Primjena metformina mora se prekinuti u vrijeme hirurškog zahvata pod opštom, spinalnom ili epiduralnom anestezijom. S terapijom se smije ponovno započeti tek nakon što je od hirurškog zahvata ili ponovne uspostave peroralne prehrane prošlo najmanje 48 sati i pod uslovom da je funkcija bubrega bila ponovno procijenjena i da je potvrđeno da je stabilna.

### Pedijatrijska populacija

Dijagnoza šećerne bolesti tipa 2 mora biti potvrđena prije započinjanja liječenja metforminom.

Tokom kontrolisanih kliničkih ispitivanja u trajanju od godinu dana nije primijećen efekat na rast i pubertet, međutim dugoročni podaci o ovim specifičnim svojstvima nisu dostupni. Stoga se preporučuje pažljivo praćenje efekta metformina na navedene parametre kod djece koja se liječe metforminom, naročito prije puberteta.

### Djeca starosti između 10 i 12 godina

U kontrolisana klinička ispitivanja kod djece i adolescenata bilo je uključeno samo 15 osoba starosti između 10 i 12 godina. Iako se djelotvornost i sigurnost primjene metformina kod ove djece nije razlikovala od djelotvornosti i sigurnosti primjene kod starije djece i adolescenata, kod propisivanja lijeka djeci između 10 i 12 godina preporučuje se poseban oprez.

### Druge mjere opreza

Svi bolesnici trebaju nastaviti svoju dijetu sa pravilnom raspodjelom unosa ugljikohidrata tokom cijelog dana. Bolesnici sa prekomjernom tjelesnom težinom trebaju nastaviti sa redukcijskom dijetom.

Uobičajene laboratorijske pretrage za praćenje šećerne bolesti potrebno je redovno provoditi.

Metformin može smanjiti nivo vitamina B12 u serumu. Rizik od nastanka niskog nivoa vitamina B12 povećava se s povećanjem doze metformina, trajanjem liječenja i/ili u bolesnika s faktorima rizika za koje je poznato da uzrokuju nedostatak vitamina B12. U slučaju sumnje na nedostatak vitamina B12 (kao kod anemije ili neuropatije), potrebno je pratiti nivo vitamina B12 u serumu. U bolesnika s faktorima rizika za nedostatak vitamina B12 moglo bi biti potrebno periodično praćenje vitamina B12. Terapija metforminom treba se nastaviti sve dok se podnosi i nije kontraindikovana te dok je odgovarajuća korektivna terapija za nedostatak vitamina B12 predviđena u skladu s trenutnim kliničkim smjernicama.

Metformin sam ne uzrokuje hipoglikemiju, ali se kod primjene u kombinaciji sa insulinom ili drugim oralnim lijekovima za liječenje šećerne bolesti (npr. preparatima sulfonilureje ili meglitinidima) savjetuje oprez.

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

Istovremena primjena koja se ne preporučuje

### *Alkohol*

Intoksikacija alkoholom povezana je sa povećanim rizikom od laktacidoze, posebno u slučajevima gladovanja, pothranjenosti ili oštećenja funkcije jetre.

### *Jodirana kontrastna sredstva*

Primjena metformina se mora prekinuti prije ili u vrijeme pretrage metodom oslikavanja i sa njegovom primjenom smije se ponovno započeti tek 48 sati poslije, pod uslovom da je funkcija bubrega bila ponovno procijenjena i da je potvrđeno da je stabilna, vidjeti dijelove 4.2. i 4.4.

#### Kombinacije čija primjena zahtijeva mjere opreza

Neki lijekovi mogu štetno uticati 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, posebno diuretike Henleove petlje. Kad se takvi lijekovi uvode ili primjenjuju u kombinaciji s metforminom, potrebno je pažljivo praćenje funkcije bubrega.

#### *Lijekovi sa intrinzičnim hiperglikemičnim djelovanjem (npr. glukokortikoidi (sistemski i lokalni) i simpatomimetici)*

Može biti potrebno provoditi češću kontrolu glikemije, posebno na početku terapije. Ako je potrebno, prilagoditi dozu metformina tokom ili nakon prekida terapije navedenim drugim lijekom.

#### *Organski katijonski prenosnici (OCT)*

Metformin je supstrat oba prenosnika OCT1 i OCT2.

Istovremena primjena metformina sa:

- 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.

Tokom istovremene primjene metformina sa ovim lijekovima savjetuje se oprez, posebno u bolesnika s oštećenjem bubrega, jer se koncentracija metformina u plazmi može povećati. Ukoliko je potrebno, može se razmotriti prilagođavanje doze metformina jer inhibitori/induktori OCT-a mogu izmijeniti djelotvornost metformina.

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

### Trudnoća

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

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

Velika količina podataka o trudnicama (više od 1000 izloženih ishoda) iz kohortnog ispitivanja temeljenog na registru i objavljenih podataka (metaanalize, klinička ispitivanja i registri) ne ukazuje na povećani rizik od kongenitalnih anomalija niti na fetoneonatalne toksičnosti nakon izlaganja metforminu u perikonceptijskoj fazi i/ili tokom trudnoće.

Postoje ograničeni i nejasni dokazi o efektu metformina na dugotrajni ishod tjelesne mase 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.

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

### Dojenje

Metformin se izlučuje u majčino mlijeko. Kod dojene novorođenčadi/dojenčadi nisu zabilježene nuspojave. Međutim, budući da su podaci ograničeni, tokom dojenja se ne preporučuje liječenje metforminom. Odluka o prekidu dojenja treba biti donesena uzevši u obzir koristi dojenja i mogućeg rizika od nuspojava za dijete.

### Plodnost

Primjena visokih doza od 600 mg/kg/dan, što otprilike odgovara tri puta većoj maksimalnoj preporučenoj dnevnoj dozi za ljude, zasnovano na poređenju površine tijela, nije imala efekat na plodnost ženki i mužjaka štakora.

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

Metformin kao monoterapija ne uzrokuje hipoglikemiju i stoga nema efekta na sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima.

Međutim, bolesnici trebaju biti upozoreni na rizik od hipoglikemije kada se metformin uzima u kombinaciji s drugim antidijabeticima (npr. preparatima sulfonilureje, insulinom ili meglitinidima).

#### 4.8. Neželjena dejstva

Tokom 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.

Pri terapiji metforminom mogu se pojaviti sljedeće nuspojave pri čemu je njihova učestalost definisana kao: vrlo često: > 1/10; često > 1/100 i <1/10; manje često > 1/1000 i <1/100; rijetko > 1/10 000 i <1/1000, vrlo rijetko: < 1/10 000.

Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su poredane od ozbiljnih prema manje ozbiljnim.

Poremećaji metabolizma i prehrane

Često: Smanjenje/nedostatak vitamina B12 (vidjeti dio 4.4.).

Vrlo rijetko: Laktacidoza (vidjeti dio 4.4.).

Poremećaji nervnog sistema

Često: poremećaji okusa.

Poremećaji probavnog sistema

Vrlo često: poremećaji probavnog sistema kao što su mučnina, povraćanje, proljev, bol u abdomenu i gubitak apetita. Ove nuspojave pojavljuju se najčešće prilikom započinjanja liječenja i u najvećem broju slučajeva se spontano povlače. Za sprječavanje ovih simptoma preporučljivo je metformin uzimati u 2 do 3 dnevne doze, za vrijeme ili nakon obroka. Postupno povećavanje doze također može povećati gastrointestinalnu podnošljivost.

Poremećaji jetre i žuči

Vrlo rijetko: izolovani slučajevi o poremećenih vrijednosti testova funkcije jetre ili hepatitisa koji su se povukli nakon prestanka terapije metforminom.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Vrlo rijetko: kožne reakcije kao što su eritem, pruritis, urtikarija.

Pedijatrijska populacija

U podacima iz literature o slučajevima iz kliničke prakse i postmarketinškog praćenja te kontrolisanim kliničkim ispitivanjima u ograničenoj pedijatrijskoj populaciji starosti 10 do 16 godina liječenoj tokom 1 godine, opisane nuspojave su po svojoj prirodi i težini bile slične nuspojavama opisanim kod odraslih.

#### 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 nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba))

#### 4.9. Predoziranje

Hipoglikemija nije primijećena niti kod doza metforminhlorida do 85 g iako se u takvim okolnostima pojavila laktacidoza. Jako predoziranje metforminom ili popratni rizici mogu dovesti do laktacidoze. Laktacidoza je

hitno medicinsko stanje i mora se liječiti hospitalno. Najefikasnija metoda uklanjanja laktata i metformina je hemodijaliza.

## 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** oralni antidijabetik, bigvanidi

**ATC kod:** A10BA02

Mehanizam djelovanja

Metformin je bigvanid sa antihiperглиkemijskim efektom i na bazalnu i na postprandijalnu hiperглиkemiju. Ne potiče sekreciju inzulina i stoga ne uzrokuje hipoglikemiju.

Metformin smanjuje bazalnu hiperinzulinemiju, a u kombinaciji sa inzulinom smanjuje potrebu za inzulinom.

Metformin ispoljava svoj antihiperглиkemijski efekat putem višestrukih mehanizama:

- metformin smanjuje proizvodnju glukoze u jetri.

- metformin olakšava ulazak i iskoristivost glukoze u perifernoj stanici djelomično povećavajući djelovanje inzulina.

- metformin mijenja kretanje glukoze u crijevima: povećava se unos iz cirkulacije, a smanjuje se apsorpcija iz hrane. Dodatni mehanizmi koji se pripisuju crijevima uključuju povećanje oslobađanja glukagonu sličnog peptida-1 (GLP-1) i smanjenje resorpcije žučne kiseline. Metformin mijenja crijevni mikrobiom.

Metformin može poboljšati lipidni profil kod osoba sa hiperlipidemijom.

Upotreba metformina je u kliničkim ispitivanjima bila povezana ili sa stabilnom tjelesnom težinom ili sa umjerenim gubitkom tjelesne težine.

Metformin je aktivator adenozin monofosfat-protein-kinaze (AMPK) i povećava transportni kapacitet svih tipova membranskih transportera glukoze (GLUT).

Klinička efikasnost

Prospektivnom, randomiziranom studijom (UKPDS) utvrđena je dugoročna korist stroge kontrole glukoze u krvi kod odraslih bolesnika sa tipom 2 šećerne bolesti.

Analiza rezultata kod pretilih bolesnika koji su liječeni metforminom nakon što se liječenje samo dijetom pokazalo neuspješno pokazala je:

- značajno smanjenje apsolutnog rizika od svake komplikacije povezane sa šećernom bolesti u grupi liječenoj metforminom (29,8 događaja/1000 bolesnik-godina) u odnosu na grupu liječenu samo dijetom (43,3 događaja/1000 bolesnik-godina),  $p=0,0023$ , i u odnosu na grupe liječene preparatima sulfonilureje ili insulinom kao monoterapijom (40,1 događaj/1000 bolesnik-godina),  $p=0,0034$ ;

- značajno smanjenje apsolutnog rizika od smrtnosti povezane sa šećernom bolesti; metformin 7,5 događaja/1000 bolesnik-godina; samo dijeta 12,7 događaja/1000 bolesnik-godina,  $p=0,017$ ;

- značajno smanjenje apsolutnog rizika od opšte smrtnosti: metformin 13,5 događaja/1000 bolesnik-godina u odnosu na grupu liječenu samo dijetom 20,6 događaja/1000 bolesnik-godina, ( $p=0,011$ ) i u odnosu na grupe liječene preparatima sulfonilureje ili insulinom kao monoterapijom 18,9 događaja / 1000 bolesnik-godina, ( $p=0,021$ );

- značajno smanjenje apsolutnog rizika od infarkta miokarda: metformin 11 događaja/1000 bolesnik-godina, samo dijeta 18 događaja/1000 bolesnik-godina ( $p=0,01$ ).

Klinička korist nije pokazana kada se metformin koristio kao drugi lijek u kombinaciji sa sulfonilurejom.

Kod nekih je bolesnika sa šećernom bolesti tipa 1 korištena kombinacija metformina i insulina, ali klinička korist ove kombinacije nije formalno dokazana.

Pedijatrijska populacija

Kontrolirane kliničke studije u ograničenoj pedijatrijskoj populaciji starosti 10 do 16 godina liječenih tokom 1 godine, pokazale su sličan odgovor u kontroli glikemije kao kod odraslih.

### 5.2. Farmakokinetički podaci

Apsorpcija

Nakon oralne primjene tablete metforminhlorida, maksimalna koncentracija u plazmi ( $C_{max}$ ) postiže se za otprilike 2,5 sata ( $t_{max}$ ). Apsolutna bioraspoloživost za tablete od 500 mg ili 850 mg metforminhlorida kod zdravih osoba je približno 50-60%. Nakon oralne primjene, neapsorbirana frakcija u fecesu iznosi 20-30%.

Nakon oralne primjene, apsorpcija metformina je podložna zasićenju i nepotpuna. Pretpostavlja se da je farmakokinetika apsorpcije metformina nelinearna.

Kod preporučene doze metformina i uobičajenog rasporeda uzimanja, koncentracija u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže postiže se za 24 do 48 sati i uopšteno iznosi manje od 1 mikrograma/ml. U kontrolisanim kliničkim studijama, maksimalan nivo metforminhlorida u plazmi (C<sub>max</sub>) nije prešla 5 mikrograma/ml, čak i kod maksimalnih doza.

Hrana smanjuje veličinu i lagano odgađa apsorpciju metformina. Nakon oralne primjene tablete od 850 mg bilježi se 40% manja maksimalna koncentracija u plazmi, 25% manja površina ispod krivulje apsorpcije (AUC) i produženje vremena do postizanja maksimalne koncentracije za 35 minuta. Kliničko značenje ovih podataka nije poznato.

#### Distribucija

Vežanje za proteine plazme je zanemarivo. Metformin se raspodjeljuje u eritrocite. Maksimalna vrijednost u krvi je manja od one u plazmi, a dostiže se gotovo istovremeno. Crvene krvne ćelije najvjerojatnije predstavljaju sekundarni odjeljak distribucije. Srednji volumen distribucije (V<sub>d</sub>) je u rasponu 63 do 276 l.

#### Metabolizam

Metformin se izlučuje mokraćom nepromijenjen. Kod ljudi nisu nađeni metaboliti.

#### Eliminacija

Bubrežni klirens metformina je viši od 400 ml/min i pokazuje da se metformin uklanja glomerularnom filtracijom i tubularnom sekrecijom. Nakon oralne doze, prividno terminalno poluvrijeme eliminacije je oko 6,5 sati.

Kada je bubrežna funkcija oštećena, bubrežni se klirens smanjuje razmjerno bubrežnom klirensu kreatinina te se poluvrijeme eliminacije produžuje što dovodi do povišenog nivoa metformina u plazmi.

#### Karakteristike u posebnim grupama bolesnika

##### Oštećenje bubrežne funkcije

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

#### Pedijatrijska populacija

Studija jednokratne doze: nakon jednokratne doze od 500 mg metforminklorida, pedijatrijski bolesnici pokazali su farmakokinetički profil sličan onom uočenom u zdravih odraslih ispitanika.

Studija višekratne doze: podaci su ograničeni na jednu studiju. Nakon ponovljene doze od 500 mg dva puta dnevno, tokom 7 dana u pedijatrijskoj populaciji, maksimalna koncentracija u plazmi (C<sub>max</sub>) i sistemska izloženost (AUC<sub>0-t</sub>) bili su smanjeni za približno 33% odnosno 40% u poređenju sa odraslim bolesnicima sa šećernom bolešću koji su primali ponovljene doze od 500 mg dva puta dnevno, tokom 14 dana. Budući da je ova doza individualno titrirana zavisno o kontroli glikemije, ovi rezultati imaju ograničeno kliničko značenje.

### 5.3. Pretklinički podaci o bezbjednosti lijeka

Neklinički podaci zasnovani na konvencionalnim studijama sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljene doze, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala i reproduktivne toksičnosti ne ukazuju na poseban rizik za ljude.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Lista ekscipijenasa

*Aglikem, 500 mg, film tableta*

*Jezgro:*

- Povidon K 90
- Kukuruzni skrob
- Krosopovidon
- Talk
- Magnezijum-stearat

*Film:*

- Eudragit L 100-55
- Makrogol 6000
- Titan-dioksid E 171 C.I. 77891
- Talk.

## **6.2. Inkompatibilnost**

Nema podataka o inkompatibilnosti.

## **6.3. Rok upotrebe**

3 godine.

Lijek ne treba koristiti po isteku roka upotrebe označenog na pakovanju.

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

Čuvati na temperaturi do 30°C.

Čuvati van domašaja djece.

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

U složivoj kartonskoj kutiji nalaze se 3 ili 6 PVC/PVDC-Al blistera sa po 10 film tableta od po 500 mg i Uputstvo za pacijenta.

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

Neupotrebjeni lijek se uništava prema važećim propisima.

## **6.7. Režim izdavanja lijeka**

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

## **7. PROIZVOĐAČ**

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka  
Novakovići bb,  
Banja Luka, BiH

### **Proizvođač gotovog lijeka**

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka  
Novakovići bb,  
Banja Luka, BiH

### **Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet**

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka  
Novakovići bb,  
Banja Luka, BiH

## **8. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

AGLIKEM, 500 mg, film tableta, 30 film tableta: 04-07.3-2-7167/22 od 01.12.2023.

AGLIKEM, 500 mg, film tableta, 60 film tableta: 04-07.3-2-7635/18 od 06.05.2019.

## **9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA**

01.12.2023.