

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Aglurab 500 mg filmom obložene tablete
Aglurab 850 mg filmom obložene tablete
Aglurab 1000 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Aglurab 500 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 500 mg metforminklorida, što odgovara 390 mg metformina.

Aglurab 850 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 850 mg metforminklorida, što odgovara 662,9 mg metformina.

Aglurab 1000 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 1000 mg metforminklorida, što odgovara 780 mg metformina.

Za cijeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Aglurab 500 mg filmom obložene tablete

Bijela do skoro bijela, ovalna filmom obložena tableta (dimenzije približno 15,3 mm x 8,3 mm) s dubokim urezom na jednoj strani.

Aglurab 850 mg filmom obložene tablete

Bijela do skoro bijela, duguljasta filmom obložena tableta (dimenzije približno 19 mm x 8 mm) s dubokim urezom na jednoj strani i urezom na drugoj strani.

Aglurab 1000 mg filmom obložene tablete

Bijela do skoro bijela, duguljasta filmom obložena tableta (dimenzije približno 22 mm x 9 mm) s dubokim urezom na jednoj strani i urezom na drugoj strani.

Sljedeći podatak odnosi se samo na jačine lijeka od 500 mg i 850 mg:

Urez služi samo kako bi se olakšalo lomljenje tablete radi lakšeg gutanja, a ne da bi se podijelila na jednake doze.

Sljedeći podatak odnosi se samo na jačinu lijeka od 1000 mg:

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

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

- Odrasli mogu uzimati Aglurab kao monoterapiju ili u kombinaciji s drugim oralnim antidijabeticima ili s inzulinom.

- Djeca od navršene 10. godine te adolescenti mogu uzimati Aglurab kao monoterapiju ili u kombinaciji s inzulinom.

Kod odraslih bolesnika prekomjerne tjelesne težine sa šećernom bolešću tipa 2 koji su nakon neuspjeha dijete liječeni 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 metforminklorida, 2 ili 3 puta dnevno, uzeta tijekom ili nakon obroka.

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

Kod bolesnika koji uzimaju visoke doze metforminklorida (2 do 3 g dnevno), moguće je dvije filmom obložene tablete Agluraba 500 mg zamijeniti s jednom filmom obloženom tabletom Agluraba 1000 mg.

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

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

Kombinacija s inzulinom

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

Stariji bolesnici

Zbog moguće oslabljene bubrežne funkcije kod starijih bolesnika, doza metformina se mora prilagoditi bubrežnoj funkciji. Neophodna je redovita 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 s povećanim rizikom od daljnje progresije oštećenja funkcije bubrega i u starijih osoba, funkciju bubrega treba procjenjivati češće, npr. svakih 3-6 mjeseci.

GFR ml/min	Ukupna maksimalna dnevna doza (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 čimbenike koji mogu povećati rizik od laktacidoze (vidjeti dio 4.4.). Početna doza iznosi najviše polovicu maksimalne doze.
30-44	1000 mg	
<30	-	Metformin je kontraindiciran.

Kao monoterapija ili u kombinaciji s inzulinom

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

Nakon 10 do 15 dana dozu treba prilagoditi prema rezultatima mjerenja glikemije. Postupno povećanje doze može poboljšati gastrointestinalnu podnošljivost. Najviša preporučena doza metforminklorida je 2 g dnevno, uzetih u 2 ili 3 odvojene doze.

Način primjene

Kroz usta.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Dijabetička pretkoma.
- Bilo koja vrsta akutne metaboličke acidoze (kao što je laktacidoza, dijabetička ketoacidoza).
- Teško zatajenje bubrega (GFR < 30 ml/min).
- Akutna stanja koja mogu promijeniti bubrežnu funkciju poput: dehidracije, teške infekcije, šoka.
- Bolest koje može izazvati tkivnu hipoksiju (osobito akutne bolesti ili pogoršanje kroničnih bolesti) poput: dekompenziranog srčanog zatajenja, respiratornog zatajenja, nedavno preboljelog infarkta miokarda, šoka.
- Jetrena insuficijencija, akutna alkoholna intoksikacija, alkoholizam.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

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 tekućine), potrebno je privremeno prekinuti primjenu metformina i preporučuje se obratiti se zdravstvenom radniku.

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

Bolesnici i/ili njegovatelji moraju biti informirani 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 liječnika. Dijagnostički laboratorijski nalazi pokazuju snižen pH krvi (<7,35), povišene razine laktata u plazmi (>5 mmol/l) i povećan anionski procjep te omjer laktata i piruvata.

Bolesnici s potvrđenom ili suspektom mitohondrijskom bolešću:

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

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

Funkcija bubrega

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

Srčana funkcija

Bolesnici koji boluju od srčanog zatajenja imaju povećan rizik od hipoksije i bubrežnog zatajenja. Kod bolesnika sa stabilnim kroničnim srčanim zatajenjem, moguća je primjena metformina uz redovitu kontrolu srčane i bubrežne funkcije.

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

Primjena 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 s njegovom primjenom smije se ponovno započeti tek 48 sati poslije, pod uvjetom da je funkcija bubrega bila ponovno procijenjena i da je potvrđeno da je stabilna, vidjeti dijelove 4.2. i 4.5.

Kirurški zahvat

Primjena metformina mora se prekinuti u vrijeme kirurškog zahvata pod općom, spinalnom ili epiduralnom anestezijom. S terapijom se smije ponovno započeti tek nakon što je od kirurškog zahvata ili ponovne uspostave peroralne prehrane prošlo najmanje 48 sati i pod uvjetom 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 početka liječenja metforminom.

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

Djeca u dobi između 10 i 12 godina

U kontrolirana 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 te djece nije razlikovala od djelotvornosti i sigurnosti 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 s pravilnom raspodjelom unosa ugljikohidrata tijekom cijelog dana. Bolesnici s prekomjernom tjelesnom težinom trebaju nastaviti s redukcijskom dijetom.

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

Metformin može smanjiti razine vitamina B12 u serumu. Rizik od nastanka niskih razina vitamina B12 povećava se s povećanjem doze metformina, trajanjem liječenja i/ili u bolesnika s čimbenicima 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 razine vitamina B12 u serumu. U bolesnika s čimbenicima rizika za nedostatak vitamina B12 moglo bi biti potrebno periodičko praćenje vitamina B12. Terapija metforminom treba se nastaviti sve dok se podnosi i nije kontraindicirana 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 s inzulinom ili drugim oralnim lijekovima za liječenje šećerne bolesti (npr. preparatima sulfonilureje ili meglitinida) savjetuje oprez.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istodobna primjena koja se ne preporučuje

Alkohol

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

Jodirana kontrastna sredstva

Primjena metformina se mora prekinuti prije ili u vrijeme pretrage metodom oslikavanja i s njegovom primjenom smije se ponovno započeti tek 48 sati poslije, pod uvjetom 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 utjecati na funkciju bubrega, što može povećati rizik od laktacidoze, npr. NSAIL-ovi, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze (COX) II, ACE inhibitore, antagoniste receptora angiotenzina II i diuretike, osobito diuretike Henleove petlje. Kad se takvi lijekovi uvode ili primjenjuju u kombinaciji s metforminom, potrebno je pažljivo praćenje funkcije bubrega.

Lijekovi s intrinzičnim hiperglikemičnim djelovanjem (npr. glukokortikoidi (sistemi i lokalni) i simpatomimetici)

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

Organski kationski prijenosnici (OCT)

Metformin je supstrat oba prijenosnika OCT1 i OCT2.

Istodobna primjena metformina s:

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

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

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

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

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

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 feto/neonatalne toksičnosti nakon izlaganja metforminu u perikonceptijskoj fazi i/ili tijekom trudnoće.

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

Ako je klinički potrebno, primjena metformina može se razmotriti tijekom 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, tijekom 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 600 mg/kg/dan, što otprilike odgovara tri puta većoj maksimalnoj preporučenoj dnevnoj dozi za ljude, temeljeno na usporedbama površine tijela, nije imala učinak na plodnost ženki i mužjaka štakora.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

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

4.8. Nuspojave

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

Pri terapiji metforminom mogu se pojaviti sljedeće nuspojave pri čemu je njihova učestalost definirana kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$).

Unutar svake skupine 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 živčanog sustava

Često: Poremećaji okusa.

Poremećaji probavnog sustava

Vrlo često: poremećaji probavnog sustava 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 povećanje doze također može poboljšati gastrointestinalnu podnošljivost.

Poremećaji jetre i žuči

Vrlo rijetko: izolirani slučajevi 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 kontroliranim kliničkim ispitivanjima u ograničenoj pedijatrijskoj populaciji starosti od 10 do 16 godina liječenoj tijekom 1 godine, opisane nuspojave su po svojoj prirodi i težini bile slične nuspojavama opisanima kod odraslih.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

4.9. Predoziranje

Hipoglikemija nije zabilježena niti kod doza metforminklorida 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 u bolnici. Najučinkovitija metoda uklanjanja laktata i metformina jest hemodijaliza.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci za liječenje šećerne bolesti (antidijabetici), bigvanidi; ATK oznaka: A10BA02

Mehanizam djelovanja

Metformin je bigvanid s antihiperglikemijskim učinkom koji snižava i bazalnu i postprandijalnu razinu glukoze u plazmi. Ne potiče sekreciju inzulina i stoga ne uzrokuje hipoglikemiju.

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

Metformin ispoljava svoj antihiperglikemijski učinak 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 u osoba s hiperlipidemijom.

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

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

Klinička djelotvornost

Prospektivnom randomiziranom studijom UKPDS (eng. *United Kingdom Prospective Diabetes Study*) uspostavljena je dugoročna korist stroge kontrole glukoze u krvi kod odraslih bolesnika s 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 skupini liječenoj metforminom (29,8 događaja/1000 bolesnik-godina) u odnosu na skupinu liječenu samo dijetom (43,3 događaja/1000 bolesnik-godina), $p = 0,0023$, i u odnosu na skupine liječene preparatima sulfonilureje ili inzulinom 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 opće smrtnosti: metformin 13,5 događaja/1000 bolesnik-godina u odnosu na skupinu liječenu samo dijetom 20,6 događaja/1000 bolesnik-godina ($p = 0,011$) i u odnosu na skupine liječene preparatima sulfonilureje ili inzulinom 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 inzulina, ali klinička korist te kombinacije nije formalno dokazana.

Pedijatrijska populacija

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

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon oralne primjene tablete metforminklorida, 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 metforminklorida kod zdravih osoba je približno 50–60%. Nakon oralne primjene, u fecesu se nađe 20-30% neapsorbirane frakcije.

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

Kod preporučenih doza metformina i uobičajenog rasporeda primjene, koncentracija u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže se postiže za 24 do 48 sati i općenito iznosi manje od 1 mikrograma/ml. U

kontroliranim kliničkim ispitivanjima, maksimalna razina metformina u plazmi (C_{max}) ne prelazi 5 mikrograma/ml, čak i kod maksimalnih doza.

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

Distribucija

Vezanje za proteine plazme je zanemarivo. Metformin se odjeljuje u eritrocite. Vršna vrijednost u krvi je manja od one u plazmi, a dostiže se gotovo istodobno. Crvene krvne stanice najvjerojatnije predstavljaju sekundarni odjeljak distribucije. Srednji volumen distribucije (V_d) je u rasponu od 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 primjene, poluvijek eliminacije je oko 6,5 sati.

Kada je bubrežna funkcija oštećena, bubrežni se klirens smanjuje razmjerno klirensu kreatinina te se poluvijek eliminacije produljuje što dovodi do povišene koncentracije metformina u plazmi.

Karakteristike u posebnim skupinama bolesnika

Oštećenje bubrežne funkcije

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

Pedijatrijska populacija

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

Studija višekratne doze: podaci su ograničeni na jednu studiju. Nakon ponovljene doze od 500 mg dva puta dnevno tijekom 7 dana u pedijatrijskoj populaciji, vršna koncentracija u plazmi (C_{max}) i sistemska izloženost (AUC_{0-t}) bili su smanjeni za približno 33% odnosno 40% u usporedbi s odraslim bolesnicima sa šećernom bolesti koji su primali ponovljene doze od 500 mg dva puta dnevno tijekom 14 dana. Budući da je ta doza individualno titrirana ovisno o kontroli glikemije, ti rezultati imaju ograničeno kliničko značenje.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra:

povidon K25

magnezijev stearat

Film ovojnica:

hipromeloza (5 mPa·s)

makrogol 6000

titanijev dioksid (E 171)

talk

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

5 godina.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Aglurab 500 mg, Aglurab 850 mg:

100 tableta u PVC/Al blister pakiranju (10x10 tableta) u kutiji.

Aglurab 1000 mg:

60 tableta u PVC/Al blister pakiranju (4x15 tableta) u kutiji.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Medis Adria d.o.o., Buzinska cesta 58, 10 010 Zagreb – Buzin

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Aglurab 500 mg filmom obložene tablete: HR-H-812260022

Aglurab 850 mg filmom obložene tablete: HR-H-980070141

Aglurab 1000 mg filmom obložene tablete: HR-H-075302309

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Aglurab 500 mg filmom obložene tablete: 23. veljače 2001./30. listopada 2015.

Aglurab 850 mg filmom obložene tablete: 23. veljače 2001./ 30. listopada 2015.

Aglurab 1000 mg filmom obložene tablete: 30. siječnja 2008./ 30. listopada 2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

12. ožujka 2025.