

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Aglurab 500 mg filmsko obložene tablete
Aglurab 850 mg filmsko obložene tablete
Aglurab 1000 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Aglurab 500 mg filmsko obložene tablete
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 500 mg metforminijevega klorida, kar ustreza 390 mg metformina.
Aglurab 850 mg filmsko obložene tablete
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 850 mg metforminijevega klorida, kar ustreza 662,9 mg metformina.
Aglurab 1000 mg filmsko obložene tablete
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 1000 mg metforminijevega klorida, kar ustreza 780 mg metformina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Aglurab 500 mg filmsko obložene tablete: bela do umazano bela, ovalna filmsko obložena tableta (dimenzije približno 15,3 x 8,3 mm) z globoko zarezo na eni strani.
Aglurab 850 mg filmsko obložene tablete: bela do umazano bela, podolgovata filmsko obložena tableta (dimenzije približno 19 x 8 mm) z globoko zarezo na eni in zarezo na drugi strani.
Aglurab 1000 mg filmsko obložene tablete: bela do umazano bela, podolgovata filmsko obložena tableta (dimenzije približno 22 x 9 mm) z globoko zarezo na eni in zarezo na drugi strani.

Tableta se lahko deli na enake odmerke.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2, zlasti pri bolnikih s prekomerno telesno maso, kadar samo z dieto in telesno vadbo ne dosežemo zadostne urejenosti glikemije.

- Pri odraslih lahko zdravilo Aglurab uporabljamo kot monoterapijo ali v kombinaciji z drugimi peroralnimi antidiabetičnimi zdravili ali inzulinom.
- Pri otrocih od starosti 10 let naprej in pri mladostnikih lahko zdravilo Aglurab uporabljamo kot monoterapijo ali v kombinaciji z inzulinom.

Pri odraslih bolnikih s prekomerno telesno maso in sladkorno boleznijo tipa 2, ki so bili zdravljeni z metforminom kot zdravilom prve izbire, potem ko se je dieta izkazala kot neuspešna, so opazili zmanjšanje zapletov, povezanih s sladkorno boleznijo (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli z normalnim delovanjem ledvic ($GFR \geq 90$ ml/min)

Monoterapija in kombinacija z ostalimi peroralnimi antidiabetiki

Običajni začetni odmerek je 500 mg ali 850 mg metforminijevega klorida dvakrat ali trikrat na dan. Bolnik naj vzame tablete med obrokom ali po njem.

Na osnovi meritev glukoze v krvi moramo odmerek po 10 do 15 dneh prilagoditi. Postopno povečevanje odmerka lahko izboljša gastrointestinalno toleranco za zdravilo.

Pri bolnikih, ki jemljejo največji dnevni odmerek metforminijevega klorida (2 do 3 g na dan), lahko dve tableti zdravila Aglurab 500 mg zamenjamo za eno tableto zdravila Aglurab 1000 mg. Največji priporočeni dnevni odmerek metforminijevega klorida je 3 g v treh deljenih odmerkih. V primeru, da nameravamo drugo peroralno antidiabetično zdravilo nadomestiti z metforminom, moramo drugo zdravilo ukiniti in uvesti metformin v zgoraj navedenem odmerku.

Kombinacija z inzulinom

Da bi dosegli boljši nadzor ravni glukoze v krvi, lahko pri zdravljenju sočasno uporabljamo metformin in inzulin. Običajni začetni odmerek metforminijevega klorida je 500 mg ali 850 mg 2-3 krat dnevno, odmerek insulina pa prilagodimo glede na meritve koncentracije glukoze v krvi.

Starejši

Zaradi možnosti zmanjšane delovanja ledvic pri starejših bolnikih moramo odmerjanje metformina prilagoditi glede na njihovo delovanje. Potrebna je redna kontrola delovanja ledvic (glejte poglavje 4.4).

Okvara ledvic

GFR je treba oceniti pred uvedbo zdravljenja z zdravili, ki vsebujejo metformin, nato pa vsaj enkrat letno. Pri bolnikih s povečanim tveganjem dodatnega napredovanja okvare ledvic in pri starejših je treba delovanje ledvic oceniti pogosteje, npr. vsake 3 do 6 mesecev.

GFR (ml/min)	Skupni največji dnevni odmerek (razdeli se v 2 do 3 dnevne odmerke)	Dodatni podatki, ki jih je treba upoštevati
60 do 89	3000 mg	Ob slabšanju delovanja ledvic pride v poštev zmanjšanje odmerka.
45 do 59	2000 mg	Pred načrtovanjem uvedbe metformina je treba oceniti dejavnike, ki lahko povečajo tveganje za laktacidozo (glejte poglavje 4.4). Začetni odmerek je največ polovica največjega odmerka.
30 do 44	1000 mg	
< 30	-	Metformin je kontraindiciran.

Pediatrična populacija

Monoterapija in kombinacija z inzulinom

- Zdravilo Aglurab lahko uporabljamo pri otrocih od starosti 10 let naprej in pri mladostnikih.
- Običajni začetni odmerek je 500 mg ali 850 mg metforminijevega klorida enkrat na dan, ki ga bolnik vzame med obrokom ali po njem.

Po 10 do 15 dneh prilagodimo odmerek na podlagi meritev glukoze v krvi. Postopno povečevanje odmerka lahko izboljša gastrointestinalno toleranco za zdravilo. Največji priporočeni dnevni odmerek metforminijevega klorida je 2 g na dan, v dveh ali treh deljenih odmerkih.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
- diabetična predkoma
- vse vrste akutne metabolične acidoze (kot sta laktacidoza, diabetična ketoacidoza)
- huda ledvična odpoved ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min}$)
- akutna stanja, ki lahko vplivajo na delovanje ledvic, npr.: dehidracija, huda okužba, šok
- bolezen, ki lahko povzroči tkivno hipoksijo (še posebej akutna bolezen ali poslabšanje kronične bolezni), npr.: dekompenzirano srčno popuščanje, respiratorna odpoved, nedaven miokardni infarkt, šok
- jetrna insuficienca, akutna zastrupitev z alkoholom, alkoholizem

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Laktacidoza

Laktacidoza, zelo redek a resen presnovni zaplet, se najpogosteje pojavi ob akutnem poslabšanju delovanja ledvic, ob kardiorespiratorni bolezni ali sepsi. Pri akutnem poslabšanju delovanja ledvic se začne metformin kopičiti, kar poveča tveganje za laktacidozo.

V primeru dehidracije (huda driska ali bruhanje, zvišana telesna temperatura ali zmanjšan vnos tekočine) je treba jemanje metformina začasno prekiniti; priporoča se posvet z zdravstvenim delavcem.

Zdravila, ki lahko akutno okvarijo delovanje ledvic (kot so antihipertenzivi, diuretiki in nesteroidna protivnetna zdravila), je treba pri bolnikih, ki se zdravijo z metforminom, uvesti previdno. Drugi dejavniki tveganja za laktacidozo so pretirano uživanje alkohola, jetrna insuficienca, neustrezno nadzorovana sladkorna bolezen, ketoza, dolgotrajno postenje in vsa stanja, povezana s hipoksijo, ter sočasna uporaba zdravil, ki lahko povzročijo laktacidozo (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Bolnike in/ali negovalce je treba opozoriti na tveganje laktacidoze. Za laktacidozo so značilni acidozna dispneja, bolečina v trebuhu, mišični krči, astenija in hipotermija, ki ji sledi koma. Ob sumu na simptome mora bolnik prenehati z jemanjem metformina in takoj poiskati zdravniško pomoč. Diagnostični laboratorijski izvidi so zmanjšan pH krvi ($< 7,35$), zvišane ravni laktata v plazmi ($> 5 \text{ mmol/l}$) in povečana anionska vrzel ter razmerje laktat/piruvat.

Bolniki z znanimi ali domnevnimi mitohondrijskimi boleznimi

Pri bolnikih z znanimi mitohondrijskimi boleznimi, kot sta sindrom mitohondrijske encefalopatije z laktacidozo in možganski kapi podobnimi dogodki (MELAS – *Mitochondrial Encephalopathy with Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes*) in maternalno podedovana sladkorna bolezen in prizadetost sluha (MIDD – *Maternal inherited diabetes and deafness*), uporaba metformina ni priporočljiva zaradi tveganja za poslabšanje laktacidoze in nevroloških zapletov, ki lahko povzročijo poslabšanje bolezni.

Če se po zaužitju metformina pojavijo znaki in simptomi, ki so značilni za sindrom MELAS ali MIDD, je treba zdravljenje z metforminom takoj prekiniti in opraviti takojšnjo diagnostično oceno.

Delovanje ledvic

GFR je treba oceniti pred uvedbo zdravljenja, nato pa v rednih presledkih, glejte poglavje 4.2. Metformin je kontraindiciran pri bolnikih z $GFR < 30$ ml/min in ga je treba začasno ukiniti, če se pojavijo stanja, ki spremenijo delovanje ledvic, glejte poglavje 4.3.

Srčna funkcija

Bolniki s srčnim popuščanjem so bolj izpostavljeni tveganju za hipoksijo in ledvično insuficienco. Pri bolnikih s stabilnim kroničnim srčnim popuščanjem se zdravljenje z metforminom lahko uvede ob rednem spremljanju srčne in ledvične funkcije.

Pri bolnikih z akutnim in nestabilnim srčnim popuščanjem je zdravljenje z metforminom kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Uporaba jodiranih kontrastnih sredstev

Intravaskularna aplikacija jodiranih kontrastnih sredstev lahko povzroči nefropatijo zaradi kontrastnega sredstva, ki povzroči kopičenje metformina in povečano tveganje laktacidoze. Metformin je treba pred slikanjem ali v času slikanja ukiniti in se ga sme ponovno uvesti najmanj 48 ur pozneje, če je bilo delovanje ledvic ponovno ovrednoteno in ocenjeno kot stabilno, glejte poglavji 4.2 in 4.5.

Kirurški poseg

Uporabo metformina je treba v času kirurškega posega pod splošno, spinalno ali epiduralno anestezijo prekiniti. Zdravljenje se sme ponovno uvesti najmanj 48 ur po kirurškem posegu ali začetku peroralnega prehranjevanja, če je bilo delovanje ledvic ponovno ovrednoteno in ocenjeno kot stabilno.

Pediatrična populacija

Pred začetkom zdravljenja z metforminom moramo pri bolniku potrditi diagnozo sladkorne bolezni tipa 2.

V kontroliranih kliničnih študijah, ki so trajale eno leto, niso odkrili nikakršnega vpliva metformina na rast in puberteto. Ker pa o tem dolgoročnih podatkov ni na voljo, je priporočljivo skrbno spremljanje vpliva metformina na ta dva parametra pri otrocih, ki se zdravijo z metforminom, še posebno pri tistih pred puberteto.

Otroci, stari od 10 do 12 let

V kontrolirane klinične študije na otrocih in mladostnikih je bilo vključenih le 15 otrok, starih od 10 do 12 let. Čeprav se učinkovitost in varnost metformina pri teh otrocih nista razlikovali od njegove učinkovitosti in varnosti pri starejših otrocih in mladostnikih, priporočamo posebno previdnost pri predpisovanju zdravila otrokom, starim od 10 do 12 let.

Drugi previdnostni ukrepi

Vsi bolniki naj nadaljujejo z dieto z enakomerno porazdelitvijo vnosa ogljikovih hidratov tekom dneva. Bolniki s prekomerno telesno maso naj nadaljujejo z nizkokalorično dieto.

Redno je treba opravljati običajne laboratorijske preiskave za spremljanje sladkorne bolezni.

Metformin lahko zniža koncentracijo vitamina B₁₂ v serumu. Tveganje za nizko raven vitamina B₁₂ se povečuje s povečevanjem odmerka metformina, trajanjem zdravljenja in/ali pri bolnikih z dejavniki tveganja, za katere je znano, da povzročajo pomanjkanje vitamina B₁₂. V primeru suma na pomanjkanje vitamina B₁₂ (kot je anemija ali nevropatija) je treba spremljati serumske koncentracije vitamina B₁₂. Pri bolnikih z dejavniki tveganja za pomanjkanje vitamina B₁₂ bo morda potrebno redno spremljanje vitamina B₁₂. Zdravljenje z metforminom je treba nadaljevati tako dolgo, dokler ga bolnik prenaša in ni kontraindicirano; poskrbeti je potrebno za ustrezno korektivno zdravljenje pomanjkanja vitamina B₁₂ v skladu z veljavnimi kliničnimi smernicami.

Metformin sam po sebi ne povzroča hipoglikemije, previdnost pa je potrebna pri zdravljenju v kombinaciji z inzulinom ali drugimi peroralnimi antidiabetiki (npr. sulfonilsečninami ali meglitinidi).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Odsvetovane kombinacije z drugimi zdravili

Alkohol

Zastrupitev z alkoholom je povezana s povečanim tveganjem za laktacidozo, zlasti ob postenju, podhranjenosti ali okvari jeter.

Jodirana kontrastna sredstva

Metformin je treba pred slikanjem ali v času slikanja ukiniti in se ga sme ponovno uvesti najmanj 48 ur pozneje, če je bilo delovanje ledvic ponovno ovrednoteno in ocenjeno kot stabilno, glejte poglavji 4.2 in 4.4.

Kombinacije, pri katerih je potrebna posebna previdnost

Nekatera zdravila lahko škodljivo vplivajo na delovanje ledvic, kar lahko poveča tveganje za laktacidozo, npr. nesteroidna protivnetna zdravila, vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze (COX) II, zaviralci ACE, antagonisti receptorjev angiotenzina II in diuretiki, zlasti diuretiki Henlejeve zanke. Ob uvedbi ali uporabi teh zdravil v kombinaciji z metforminom je potrebno skrbno spremljanje delovanja ledvic.

Zdravila z intrinzično hiperglikemično aktivnostjo (npr. glukokortikoidi (sistemska ali lokalna uporaba) in simpatomimetiki)

Lahko bo potrebno pogostejše spremljanje ravni glukoze v krvi, posebno na začetku zdravljenja. Med zdravljenjem z zadevnim zdravilom in po njegovi ukinitvi odmerjanje metformina po potrebi prilagodimo.

Organski kationski prenašalci (OCT)

Metformin je substrat za prenašalca OCT1 in OCT2.

Sočasna uporaba metformina z:

- Zaviralci OCT1 (npr. verapamil) lahko zmanjšajo učinkovitost metformina.
- Induktorji OCT1 (npr. rifampicin) lahko povečajo obseg gastrointestinalne absorpcije in učinkovitost metformina.
- Zaviralci OCT2 (npr. cimetidin, dolutegravir, ranolazin, trimetoprim, vandetanib, izavukonazol) lahko zmanjšajo izločanje metformina skozi ledvice, kar lahko vodi v povečanje koncentracije metformina v plazmi.

- Zaviralci OCT1 in OCT2 prenašalcev (npr. krizotinib, olaparib) lahko spremenijo učinkovitost in izločanje metformina skozi ledvice.

Previdnost se priporoča pri sočasni uporabi metformina z navedenimi zdravili, še zlasti pri bolnikih z ledvično okvaro, ker lahko pride do povečanja koncentracije metformina v plazmi. Če je potrebno, se odmerek metformina lahko prilagodi, saj lahko zaviralci/induktorji OCT spremenijo učinkovitost metformina.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Nenadzorovana hiperglikemija v perikoncepcijski fazi in med nosečnostjo je povezana s povečanim tveganjem za prirojene nepravilnosti, izgubo nosečnosti, hipertenzijo, povzročeno z nosečnostjo, preeklampsijo in perinatalno umrljivostjo. Pomembno je, da ves čas nosečnosti vzdržujete raven glukoze v krvi čim bližje normalni, da zmanjšate tveganje za neželene izide, povezane s hiperglikemijo, pri materi in njenem otroku.

Metformin prehaja skozi placento z ravnmi, ki so lahko tako visoke kot koncentracije pri materi.

Velika količina podatkov o nosečnicah (več kot 1000 izpostavljenih rezultatov) iz kohortne študije, ki temelji na registru, in objavljenih podatkih (metaanalize, klinične študije in registri) ne kažejo povečanega tveganja za prirojene nepravilnosti niti fetu/neonatalno toksičnost po izpostavljenosti metforminu v perikoncepcijski fazi in/ali med nosečnostjo.

Obstajajo omejeni in neprepričljivi dokazi o učinku metformina na dolgoročni izid telesne mase otrok, ki so bili izpostavljeni v maternici. Zdi se, da metformin ne vpliva na motorični in socialni razvoj otrok do 4. leta starosti, ki so bili izpostavljeni med nosečnostjo, čeprav so podatki o dolgoročnih izidih omejeni.

Če je klinično potrebno, lahko med nosečnostjo in v perikoncepcijski fazi razmislimo o uporabi metformina kot dodatek ali alternativo insulinu.

Dojenje

Metformin se izloča v materino mleko. Pri dojenih novorojenčkih/dojenčkih niso opazili neželenih učinkov. Vendar pa so na voljo le omejeni podatki, zato dojenje med zdravljenjem z metforminom ni priporočljivo.

Odločitev o prenehanju dojenja mora biti sprejeta na osnovi upoštevanja koristi dojenja in možnosti tveganja neželenih učinkov pri otroku.

Plodnost

Plodnost samcev in samic podgan je bila nespremenjena pri aplikaciji metformina v visokih odmerkih, kot je 600 mg/kg/dan, kar je približno trikratni maksimalni priporočeni odmerek za ljudi, na podlagi primerjave telesne površine.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravljenje z metforminom v monoterapiji ne povzroča hipoglikemije in zato ne vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Kadar bolniki jemljejo metformin skupaj z drugimi antidiabetiki (npr. sulfosečnine, inzulin ali meglitinidi), jih moramo opozoriti na tveganje za pojav hipoglikemije.

4.8 Neželeni učinki

Med začetkom zdravljenja so najpogostejši neželeni učinki slabost, bruhanje, driska, bolečine v trebuhu in izguba teka, ki v večini primerov spontano izzvenijo. Za njihovo preprečevanje je priporočljivo jemati metformin v 2 ali 3 dnevni odmerkih in počasi povečevati odmerke.

Pri zdravljenju z metforminom se lahko pojavijo naslednji neželeni učinki, njihova pogostnost pa je opredeljena takole: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Presnovne in prehranske motnje:

pogosti

- zmanjšanje/pomanjkanje vitamina B₁₂ (glejte poglavje 4.4)

zelo redki

- laktacidoza (glejte poglavje 4.4)

Bolezni živčevja:

pogosti

- motnje okušanja

Bolezni prebavil:

zelo pogosti

- Težave s prebavili, npr. slabost, bruhanje, driska, bolečine v trebuhu in izguba apetita. Ti neželeni učinki se najpogosteje pojavijo na začetku zdravljenja in v večini primerov izzvenijo sami od sebe. Za njihovo preprečevanje je priporočljivo, da bolnik jemlje metformin v 2 ali 3 dnevni odmerkih, med jedjo ali po jedi. Tudi počasno povečevanje odmerka lahko izboljša prenašanje zdravila v prebavilih.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:

zelo redki

- Posamezna poročila o nenormalnih testih jetrnih funkcij ali hepatitisu, ki se po ukinitvi metformina normalizira.

Bolezni kože in podkožja:

zelo redki

- kožne reakcije, kot so eritem, srbenje in koprivnica

Pediatrična populacija

V objavljenih podatkih in podatkih, pridobljenih po prihodu zdravila na trg, ter v kontroliranih kliničnih študijah na omejenem številu otrok, starih od 10 do 16 let, zdravljenih 1 leto, so poročali o neželenih učinkih, ki so bili po vrsti in resnosti podobni tistim pri odraslih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (8) 2000 500
Faks: +386 (8) 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Hipoglikemija se ni pojavila pri jemanju metforminijevega klorida v odmerkih do 85 g, je pa v takšnih primerih nastopila laktacidoza. Znatno prevelik odmerek metformina ali spremljajoči dejavniki tveganja lahko privedejo do laktacidoze. Laktacidoza je urgentno stanje in zahteva zdravljenje v bolnišnici. Laktat in metformin najučinkoviteje odstranimo s hemodializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: peroralni antidiabetiki, bigvanidi
oznaka ATC: A10BA02

Mehanizem delovanja

Metformin je bigvanid z antihiperglikemičnim delovanjem, ki znižuje tako bazalno kot postprandialno glukozo v plazmi. Ne spodbuja izločanja inzulina, zato ne povzroča hipoglikemije.

Metformin zmanjša bazalno hiperinzulinemijo in v kombinaciji z inzulinom zmanjša potrebo po inzulinu.

Metformin povzroča antihiperglikemični učinek preko več mehanizmov:

Metformin zmanjša nastajanje glukoze v jetrih;

Metformin pospešuje periferni privzem in koriščenje glukoze, deloma s povečanjem učinka inzulina.

Metformin spremeni presnovo glukoze v črevesju: poveča se vnos iz krvnega obtoka, zmanjša se absorpcija iz hrane. Dodatni mehanizmi, ki se pripisujejo črevesju, vključujejo povečanje sproščanja glukagonu podobnega peptida 1 (GLP-1) in zmanjšanje resorpcije žolčnih kislin. Metformin spremeni črevesni mikrobiom.

Metformin lahko izboljša lipidni profil pri osebah s hiperlipidemijo.

V kliničnih študijah je bila uporaba metformina povezana s stabilno telesno maso ali z zmerno izgubo telesne mase.

Metformin je aktivator adenozin monofosfat-protein-kinaze (AMPK) in poveča transportno zmogljivost vseh vrst membranskih prenašalcev glukoze (GLUT).

Klinična učinkovitost

V prospektivni randomizirani klinični študiji (UKPDS) so ugotovili, da ima intenzivno uravnavanje glukoze v krvi pri odraslih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 dolgoročne koristi.

Analiza rezultatov pri bolnikih s prekomerno telesno maso, ki so bili zdravljeni z metforminom, potem ko se je samo dieta izkazala kot neuspešna, je pokazala:

- značilno zmanjšanje absolutnega tveganja za katerikoli zaplet povezan s sladkorno boleznijo v skupini zdravljeni z metforminom (29,8 dogodkov/ 1000 bolnikov-let) v primerjavi z bolniki, ki so bili zdravljeni samo z dieto (43,3 dogodkov/1000 bolnikov-let), $p=0,0023$, in v primerjavi z dvema združenima skupinama bolnikov, ki so se zdravili samo s sulfonilsečnino ali samo z inzulinom (40,1 dogodkov/ 1000 bolnikov-let), $p=0,0034$;
- značilno zmanjšanje absolutnega tveganja za smrtnost, povezano s sladkorno boleznijo: metformin 7,5 dogodkov/1000 bolnikov-let, samo dieta 12,7 dogodkov/ 1000 bolnikov-let, $p=0,017$;
- značilno zmanjšanje absolutnega tveganja za smrtnost ne glede na vzrok: metformin 13,5 dogodkov/1000 bolnikov-let v primerjavi s samo dieto 20,6 dogodkov/1000 bolnikov-let ($p=0,011$), in v primerjavi z dvema združenima skupinama bolnikov, ki so se zdravili samo s sulfonilsečnino ali inzulinom 18,9 dogodkov/1000 bolnikov-let ($p=0,021$);
- značilno zmanjšanje absolutnega tveganja za miokardni infarkt: metformin 11 dogodkov/1000 bolnikov-let, samo dieta 18 dogodkov/1000 bolnikov-let ($p=0,01$).

Za metformin, uporabljen kot zdravilo druge izbire v kombinaciji s sulfonilsečnino, koristnega učinka glede kliničnega izida niso dokazali.

Pri sladkorni bolezni tipa 1 so metformin in inzulin sočasno dajali le izbranim pacientom, vendar pa klinične koristi te kombinacije niso bile formalno dokazane.

Pediatrična populacija

Kontrolirane klinične študije na omejeni skupini pediatričnih bolnikov, starih od 10 do 16 let, ki so bili zdravljeni 1 leto, so pokazale podoben odziv glede urejenosti glikemije kot pri odraslih.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralno zaužitju odmerku metforminijevega klorida je bila najvišja plazemska koncentracija (C_{max}) dosežena v približno 2,5 urah (t_{max}). Absolutna biološka uporabnost 500 mg ali 850 mg tablete metforminijevega klorida pri zdravih preiskovancih je približno 50-60 %. Po peroralno zaužitju odmerku je neabsorbirani delež v blatu znašal 20-30 %.

Po peroralni uporabi se absorpcija metformina povečuje do nasičenja in je nepopolna. Domnevajo, da farmakokinetika absorpcije metformina ni linearna.

Ob jemanju metformina v priporočenih odmerkih in shemah odmerjanja so plazemske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja dosežene v 24 do 48 urah in so večinoma nižje od 1 mikrograma/ml. V kontroliranih kliničnih preskušanjih najvišja koncentracija metformina v plazmi (C_{max}) niti pri največjih odmerkih ni presegla 5 mikrogramov/ml.

Hrana zmanjša obseg in upočasni absorpcijo metformina. Po peroralnem zaužitju 850 mg tablete so ugotovili za 40 % nižjo najvišjo plazemsko koncentracijo, za 25 % zmanjšanje AUC (površina pod krivuljo) in 35 minutno podaljšanje časa za doseg najvišje plazemske koncentracije. Klinični pomen teh ugotovitev ni znan.

Porazdelitev

Vezava na plazemske beljakovine je zanemarljiva. Metformin prehaja v eritrocite. Najvišja koncentracija v krvi je nižja od najvišje koncentracije v plazmi, obe pa sta doseženi približno sočasno. Eritrociti najverjetneje predstavljajo sekundarni porazdelitveni prostor. Srednja vrednost volumna porazdelitve (V_d) se je gibala med 63-276 l.

Biotransformacija

Metformin se nespremenjen izloča v urin. Presnovkov pri ljudeh niso identificirali.

Izločanje

Ledvični očistek metformina je $> 6,67$ ml/s oz. 400 ml/min, kar kaže, da se metformin odstranjuje iz telesa z glomerulno filtracijo in tubulno sekrecijo. Po peroralnem odmerku je navidezni končni razpolovni čas odstranjevanja iz telesa približno 6,5 ure.

Če je delovanje ledvic zmanjšano, se ledvični očistek zmanjša sorazmerno z očistkom kreatinina, zato se razpolovni čas odstranjevanja iz telesa podaljša, kar povzroči zvišanje koncentracije metformina v plazmi.

Značilnosti v posebnih skupinah bolnikov

Ledvična okvara

Razpoložljivi podatki pri osebah z zmerno zmanjšano ledvično funkcijo so redki in zato ni možno narediti zanesljive ocene o sistemski izpostavljenosti metforminu v tej podskupini, v primerjavi z osebami z normalno ledvično funkcijo. Prilagoditev odmerka se lahko določi šele po oceni razmerja med klinično učinkovitostjo in prenašanjem zdravila (glejte poglavje 4.2).

Pediatrična populacija

Študija z enkratnimi odmerki: po posameznih 500 mg odmerkih metforminijevega klorida je bil farmakokinetični profil pri pediatričnih bolnikih podoben tistemu pri zdravih odraslih.

Študija z večkratnimi odmerki: podatki so omejeni na eno študijo. Pri pediatričnih bolnikih se je najvišja plazemska koncentracija (C_{max}) po jemanju večkratnih odmerkov 500 mg dvakrat na dan, 7 dni, zmanjšala za približno 33 %, sistemska izpostavljenost (AUC_{0-t}) pa za približno 40 % v primerjavi z odraslimi bolniki s sladkorno boleznijo, ki so prejeli večkratne 500-miligramske odmerke dvakrat na dan, 14 dni. Ker odmerek titriramo individualno na podlagi urejenosti glikemije, ima ta izsledek omejen klinični pomen.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij varnosti, farmakologije, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro:

povidon K25

magnezijev stearat

Filmska obloga:

hipromeloza (5 mPa·s)

makrogol 6000

titanov dioksid (E171)

smukec

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Aglurab 500 mg filmsko obložene tablete, Aglurab 850 mg filmsko obložene tablete
100 filmsko obloženih tablet v škatli s PVC/Al pretisnimi omoti (10 x 10 tablet).

Aglurab 1000 mg filmsko obložene tablete
60 filmsko obloženih tablet v škatli s PVC/Al pretisnimi omoti (4 x 15 tablet).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Medis, d.o.o., Brnčičeva 1, Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/95/00129/002

H/95/00129/003

H/95/00129/006

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 29. 9. 1995

Datuma zadnjega podaljšanja: 15. 7. 2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

12. 3. 2025