**SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA**

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Alkaformin, 500 mg film tablete

Alkaformin, 850 mg film tablete

Alkaformin, 1000 mg film tablete

*metformin*

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka film tableta sadrži 500 mg, 850 mg ili 1000 mg metformin-hidrohlorida.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat.

Svaka 500 mg film tableta sadrži 2,0 mg laktoza, monohidrata.

Svaka 850 mg film tableta sadrži 3,4 mg laktoza, monohidrata.

Svaka 1000 mg film tableta sadrži 4,0 mg laktoza, monohidrata.

Za spisak svih pomoćnih supstanci, pogledati dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Alkaformin 500 mg film tablete:

Bijele do skoro bijele, okrugle, bikonveksne film tablete sa podionom linijom sa jedne strane.

Alkaformin 850 mg film tablete:

Bijele do skoro bijele, dugulјaste, bikonveksne film tablete sa podionom linijom sa jedne strane.

Alkaformin 1000 mg film tablete:

Bijele do skoro bijele, dugulјaste, bikonveksne film tablete sa podionom linijom sa obje strane.

Podiona linija služi samo da olakša lomlјenje da bi se lijek lakše progutao, a ne za podjelu na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

**4.1. Terapijske indikacije**

Terapija dijabetes melitusa tip 2, naročito kod gojaznih pacijenata kod kojih dijetetski režim i fizička aktivnost ne daju adekvatnu kontrolu glikemije.

* Kod odraslih lijek Alkaformin može da se primjenjuje kao monoterapija ili u kombinaciji sa drugim oralnim antidijabeticima ili sa insulinom.
* Kod djece starije od 10 godina i adolescenata lijek Alkaformin se može primjenjivati kao monoterapija ili u kombinaciji sa insulinom.

Pokazalo se da je kod odraslih gojaznih pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 koji su koristili metformin kao terapiju prvog izbora, nakon što dijetetski režim nije dao rezultat, došlo do redukcije komplikacija povezane sa dijabetesom (pogledati dio 5.1.).

**4.2. Doziranje i način primjene**

Doziranje

*Odrasli sa normalnom renalnom funkcijom (GFR≥90 ml/min)*

**Monoterapija i kombinacija sa drugim oralnim antidijabeticima:**

Uobičajena početna doza je 500 mg ili 850 mg metformin hidrohlorida 2 do 3 puta dnevno koja se uzima za vrijeme ili poslije obroka. Poslije 10 do 15 dana dozu treba prilagoditi na osnovu izmjerenih koncentracija šećera u krvi. Postepeno povećavanje doze može pobolјšati gastrointestinalnu podnošlјivost.

Pacijentima koji primjenjuju visoke doze metformin hidrohlorida (2 do 3 g dnevno), moguće je zamijeniti dvije film tablete lijeka Alkaformin od 500 mg jednom film tabletom lijeka Alkaformin od 1000 mg.

Maksimalna preporučena doza metformin hidrohlorida je 3 g dnevno, uzeta u tri pojedinačne doze.

Ukoliko se namjerava prelazak sa jednog oralnog antidijabetika na drugi: prekinuti primjenu lijeka koji je trenutno u terapiji i započeti terapiju metforminom dozama kako što su navedene prethodno.

**Kombinacija sa insulinom:**

Metformin i insulin mogu biti korišćeni u kombinovanoj terapiji da bi se postigla bolјa kontrola koncentracije glukoze u krvi.

Metformin hidrohlorid se primjenjuje u uobičajenoj početnoj dozi od 500 mg ili 850 mg, 2 do 3 puta dnevno, dok se doza insulina prilagođava na osnovu mjerenja koncentracije glukoze u krvi.

*Stariji pacijenti*

Obzirom na to da funkcija bubrega kod starijih pacijenata može biti oslablјena, doziranje metformina bi trebalo prilagođavati na osnovu procjene funkcije bubrega. Neophodna je redovna procjena funkcije bubrega (pogledati dio 4.4).

*Oštećenje funkcije bubrega*

GFR treba procijeniti prije započinjanja terapije sa proizvodima koji sadrže metformin, i najmanje jednom godišnje nakon početka terapije. Kod pacijenata sa povećanim rizikom od napredovanja oštećenja funkcije bubrega i kod starijih osoba, funkciju bubrega treba češće procjenjivati, npr, svakih 3-6 mjeseci.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| GFR (ml/min) | Maksimalna dnevna doza (podjelјena u 2-3 dnevne doze) | Dodatna razmatranja |
| 60-89 | 3000 mg | Smanjenje doze se može uzeti u obzir u odnosu na opadanje funkcije bubrega. |
| 45-59 | 2000 mg | Faktori koji mogu povećati rizik od laktatne acidoze (pogledati dio 4.4), treba da budu razmotreni prije započinjanja terapije metforminom.Početna doza je najviše polovina maksimalne doze. |
| 30-44 | 1000 mg |
| <30 | - | Metformin je kontraindikovan. |

*Pedijatrijska populacija*

**Monoterapija i kombinacija sa insulinom**

* Lijek Alkaformin se može primjenjivati kod djece starije od 10 godina i kod adolescenata.
* Uobičajena početna doza je jedna tableta od 500 mg ili 850 mg metformin hidrohlorida jednom dnevno, koja se uzima tokom ili poslije obroka.

Poslije 10 do 15 dana dozu treba prilagoditi na osnovu izmjerenih koncentracija šećera u krvi. Postepeno povećavanje doze može pobolјšati gastrointestinalnu podnošlјivost. Maksimalna preporučena doza metformin hidrohlorida je 2 g dnevno podjelјena na 2 do 3 pojedinačne doze.

Način upotrebe

Za oralnu upotrebu.

**4.3. Kontraindikacije**

* Preosjetlјivost na metformin ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.
* Bilo koji tip akutne metaboličke acidoze (kao što je laktatna acidoza, dijabetična ketoacidoza).
* Dijabetična pre-koma.
* Teška bubrežna insuficijencija (GFR < 30 ml/min).
* Akutna stanja sa potencijalom da promjene funkciju bubrega kao što su: dehidratacija, teška infekcija, šok.
* Bolesti koje mogu da izazovu hipoksiju tkiva (naročito akutne bolesti ili pogoršanja hroničnih bolesti) kao što su: dekompenzovana srčana insuficijencija, respiratorna insuficijencija, nedavni infarkt miokarda, šok.
* Insuficijencija jetre, akutna intoksikacija alkoholom, alkoholizam.

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

Laktatna acidoza

Laktatna acidoza je veoma rijetka ali ozbilјna metabolička komplikacija, najčešće se javlјa kod akutnog pogoršanja funkcije bubrega ili kardiorespiratorne bolesti ili sepse. Akumulacija metformina nastaje kod akutnog pogoršanja funkcije bubrega i povećava rizik od pojave laktatne acidoze.

U slučaju dehidratacije (teška dijareja ili povraćanje, temperatura ili smanjen unos tečnosti), preporučuje se da se privremeno prekine terapija metforminom i konsultuje ljekar.

Lijekove koji mogu akutno da oštete funkciju bubrega (kao što su antihipertenzivi, diuretici i NSAIL) treba uvoditi sa oprezom kod pacijenata koji su na terapiji metforminom. Ostali faktori rizika za pojavu laktatne acidoze su prekomjeran unos alkohola, hepatična insuficijencija, neadekvatno kontrolisani dijabetes, ketoza, produženo gladovanje i druga stanja udružena sa hipoksijom, kao i istovremena upotreba lijekova koji mogu prouzrokovati laktatnu acidozu (pogledati dio 4.3 i 4.5).

Pacijenti i/ili njegovatelјi treba da budu upoznati sa rizikom od pojave laktatne acidoze. Laktatnu acidozu karakterišu acidozna dispneja, abdominalni bol, grčevi u mišićima, astenija i hipotermija praćena komom. U slučaju sumnje na ove simptome, pacijenti treba da prekinu terapiju metforminom i da odmah potraže medicinsku pomoć. Dijagnostički laboratorijski nalazi su smanjen pH krvi (< 7,35), povećana koncentracija laktata u plazmi (>5 mmol/l) i povećan anjonski „gap“ i odnos laktati/piruvati.

Bubrežna funkcija

GFR treba utvrditi prije započinjanja terapije i redovno proveravati kasnije, pogledati dio 4.2. Metformin je kontraidikovan kod pacijenata sa GFR<30 ml/min i treba se privremeno isklјučiti u slučaju pojave stanja koja mijenjaju funkciju bubrega, pogledati dio 4.3.

Srčana funkcija

Pacijenti sa srčanom insuficijencijom imaju povećan rizik od nastanka hipoksije i bubrežne insuficijencije. Kod pacijenata sa stabilnom hroničnom srčanom insuficijencijom, moguća je primjena metformina uz redovnu kontrolu srčane i bubrežne funkcije.

Metformin je kontraindikovan kod pacijenata sa akutnom i nestabilnom srčanom insuficijencijom (pogledati dio 4.3).

Primjena kontrastnih sredstava sa jodom

Intravaskularna primjena kontrastnih sredstava sa jodom može dovesti do nefropatije prouzorkovane kontrastom, dovodeći tako do nagomilavanja metformina i povećanog rizika od razvoja laktatne acidoze. Primjenu metformina treba prekinuti prije ili za vrijeme ispitivanja i ne treba ponovo započeti najmanje 48 sati nakon ispitivanja pod uslovom da je funkcija bubrega ponovo procjenjena i utvrđeno da je stabilna, pogledati dijelove 4.2 i 4.5.

Operativni zahvati

Metformin se mora isklјučiti iz upotrebe za vrijeme operacije koja podrazumjeva upotrebu opšte, spinalne ili epiduralne anestezije. Terapiju ne treba nastavlјati ranije od 48 sati poslije operacije ili do potpunog uspostavlјanja unosa hrane oralnim putem pod uslovom da je funkcija bubrega procjenjena i utvrđeno da je stabilna.

Pedijatrijska populacija

Dijagnoza dijabetes melitusa tip 2 mora biti potvrđena prije početka terapije metforminom.

Tokom kontrolisane kliničke studije od jednogodišnjeg trajanja nije ustanovlјen uticaj metformina na rast i pubertet, ali nisu dostupni dugoročni podaci o ovim specificnim parametrima. Prema tome, preporučlјivo je pažlјivo pratiti efekat metformina na ove parametre kod djece koja su na terapiji metforminom, posebno kod djece koja su pred pubertetom.

**Djeca uzrasta 10 do 12 godina**

Samo 15-oro djece uzrasta između 10 i 12 godina je bilo uklјučeno u kontrolisane kliničke studije koje su sprovedene kod djece i adolescenata. Iako se efikasnost i bezbjednost primjene metformina kod ove djece nije razlikovala od efikasnosti i bezbjednosti primjene kod starije djece i adolescenata, posebna pažnja se preporučuje kada se propisuje metformin djeci uzrasta između 10 i 12 godina.

Ostale mjere opreza

Svi pacijenti treba da nastave sa svojim režimom ishrane sa ravnomjernim rasporedom unosa uglјenih hidrata tokom dana. Gojazni pacijenti treba da nastave sa svojom niskokalorijskom dijetom.

Dijabetes treba redovno pratiti uobičajenim laboratorijskim testovima.

Metformin sam po sebi ne izaziva hipoglikemiju, međutim treba biti oprezan kod kombinacije sa insulinom ili drugim oralnim antidijebeticima (kao što su derivati sulfoniluree ili meglitinidi).

Posebna upozorenja o pomoćnim supstancima

Lijek Alkaformin sadrži laktozu. Pacijenti sa rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom „*Lapp laktaze*“ ili glukozna-galaktoza malapsorpcijom ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

**4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Ne preporučuje se istovremena upotreba

*Alkohol*

Intoksikacija alkoholom je povezana sa povećanim rizikom od laktatne acidoze, posebno prilikom gladovanja, neuhranjenosti ili hepatične insuficijencije.

*Kontrastna sredstva koja sadrže jod*

Primjena metformina se mora prekinuti prije ili za vrijeme ispitivanja i ne smije se ponovo započeti najmanje 48 sati nakon ispitivanja pod uslovom da je funkcija bubrega ponovo procjenjena i utvrđeno da je stabilna, pogledati dijelove 4.2 i 4.4.

Kombinacije koje zahtevaju oprez prilikom istovremene upotrebe

Neki lijekovi mogu negativno da utiču na funkciju bubrega što može povećati rizik od nastanka laktatne acidoze, npr. NSAIL, uklјučujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze II (COX), ACE inhibitori, antagonisti angiotenzin II receptora i diuretici, naročito diuretici Henleove petlјe. Kada se koriste ili se počinje sa upotrebom ovakvih lijekova u kombinaciji sa metforminom, neophodno je praćenje funkcije bubrega.

*Lijekovi koji imaju intrinzičnu hiperglikemijsku aktivnost (npr. glukokortikoidi (sistemska i lokalna primjena) i simpatikomimetici).*

Može biti potrebno češće provjeravanje koncentraciju glukoze u krvi, naročito na početku terapije. Ukoliko je neophodno, dozu metformina treba prilagoditi, tokom terapije drugim lijekom, i nakon prestanka upotrebe tog lijeka.

*Organski transporteri katjona (OCT)*

Metformin je supstrat za oba transportera OCT 1 i OCT 2. Ko-administracija metformina sa

* Inhibitorima OCT 1 (kao što je verapamil), može smanjiti efikasnost metformina.
* Induktorima OCT 1 (kao što je rifampicin) može povećati gastrointestinalnu resorpciju i efikasnost metformina.
* Inhibitorima OCT 2 (kao što su cimetidin, dolutegravir, ranolazin, trimetoprim, vandetanib, isavukonazol), može smanjiti bubrežnu eliminaciju metformina i tako dovesti do povećanja koncentracije metformina u plazmi.
* Inhibitorima OCT 1 i OCT 2 (kao što su krizotinib, olaparib), može promeniti efikasnost i bubrežnu eliminaciju metformina.

Stoga se preporučuje oprez, naročito kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom, kada se ovi lijekovi upotreblјavaju istovremeno sa metforminom, jer se koncentracija metformina u plazmi može povećati. Ukoliko je potrebno, može se razmotriti prilagođavanje doze metformina obzirom da OCT inhibitori/induktori mogu promijeniti efikasnost metformina.

**4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

Trudnoća

Nekontrolisani dijabetes tokom trudnoće (gestacijski ili stalni) je udružen sa povećanim rizikom od pojave kongenitalnih poremećaja ili perinatalnog mortaliteta.

Ograničeni podaci upotrebe metformina kod trudnica ne ukazuju na povećan rizik od kongenitalnih poremećaja. Studije na životinjama nisu pokazale štetne uticaje na trudnoću, embrionalni ili fetalni razvoj, porođaj ili na postanatalni razvoj (pogledati dio 5.3).

Pacijentkinje koje planiraju trudnoću ili tokom trudnoće, nije preporučivo tretirati dijabetes metforminom, već treba primjenjivati insulin za održavanje koncentracije glukoze u krvi što je moguće bliže normalnim vrednostima, kako bi se smanjio rizik od fetalnih malformacija.

Dojenje

Metformin se izlučuje u mlijeko dojilјe. Nisu zabilježena neželјena djelovanja kod dojene novorođenčadi/odojčadi. Ipak, usljed ograničenih podataka, dojenje se ne preporučuje tokom terapije metforminom. Potrebno je odlučiti da li se treba dojenje prekinuti uzimajući u obzir važnost dojenja i mogućnost rizika od pojave neželјenih efekata na dijete.

Plodnost

Fertilitet kod pacova muškog i ženskog pola nije bio promjenjen u slučaju primjene visokih doza metformina, kao što je 600 mg/kg/dan, što je približno tri puta više od maksimalnih dnevno preporučenih doza kod čovjeka, računato prema površini tela.

**4.7. Uticaj lijeka na sposobnost upravlјanja vozilima i rada na mašinama**

Monoterapija metforminom ne izaziva hipoglikemiju i samim tim nema uticaja na sposobnost upravlјanja vozilima ili rukovanja mašinama.

Međutim, pacijente treba upozoriti na rizik od hipoglikemije ukoliko se metformin primjenjuje u kombinaciji sa drugim antidijabeticima (npr. derivatima sulfoniluree, insulinom ili meglitinidom).

**4.8. Neželјena djelovanja**

Na početku terapije, najčešća neželјena djelovanja su: mučnina, povraćanje, dijareja, abdominalni bol i gubitak apetita, koja prolaze spontano u većini slučajeva. Da bi se ona sprečila, preporučuje se uzimanje metformina u 2 ili 3 dnevne doze kao i postepeno povećanje doze.

Sljedeća neželјena djelovanja su moguća tokom terapije metforminom.

Učestalost je definisana kao:

veoma često: ≥ 1/10;

često ≥ 1/100 i <1/10;

povremeno ≥1/1000 i <1/100;

rijetko ≥1/10000 i <1/1000

veoma rijetko < 1/10 000

Unutar svake grupe učestalosti, neželјene reakcije su predstavlјene opadajućom ozbilјnošću.

Poremećaji metabolizma i ishrane

*Veoma rijetko*:

* Laktatna acidoza (pogledati dio 4.4).
* Smanjena resorpcija vitamina B12 sa smanjenom koncentracijom u serumu tokom dugotrajne

upotrebe metformina. Ovu etiologiju treba uzeti u obzir ukoliko pacijent dobije megaloblastnu

anemiju.

Poremećaji nervnog sistema

*Često*:

* Poremećaj čula ukusa.

Gastrointestinalni poremećaji

*Veoma često:*

* Gastrointestinalni poremećaji kao što su mučnina, povraćanje, dijareja, abdominalni bol i gubitak apetita. Ova neželјena djelovanja se javlјaju najčešće tokom početka terapije i prolaze spontano u većini slučajeva. Da bi ih izbjegli, preporučuje se uzimanje metformina u 2 ili 3 dnevne doze tokom ili poslije obroka. Postepeno povećavanje doze može takođe pobolјšati gastrointestinalnu podnošlјivost.

Hepatobilijarni poremećaji

*Veoma rijetko:*

* Izolovani slučajevi poremećaja testova funkcije jetre ili hepatitisa koji prolazi nakon isklјučenja metformina iz upotrebe.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

*Veoma rijetko:*

* Reakcije kože kao što je eritem, svrab, urtikarija.

Pedijatrijska populacija

U objavlјenim podacima i podacima u postmarketinškom periodu, kao i u kontrolisanim kliničkim studijama sa pedijatrijskom populacijom uzrasta od 10 do 16 godina koja je primila terapiju tokom jedne godine, neželјena djelovanja su bila slična po prirodi i težini kao i ona kod odraslih.

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjednosnom profile lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijavljivanja sumnji na neželjena djelovanja lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjednosnog 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 našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
* putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena djelovanja lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mlađenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba)

**4.9. Predoziranje**

Hipoglikemija nije primjećena pri dozama metformin hidrohlorida do 85 g, iako je dolazilo do pojave laktatne acidoze. Predoziranje metforminom ili pridruženi faktori rizika mogu dovesti do pojave laktatne acidoze. Laktatna acidoza je urgentno stanje i mora se tretirati u bolnici. Najefikasniji metod za uklanjanje laktata i metformina iz organizma je hemodijaliza.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

**5.1. Farmakodinamičke karakteristike**

**Farmakoterapijska grupa:** oralni antidijabetici, derivati bigvanidina

**ATC šifra:** A10BA02

Mehanizam djelovanja

Metformin je bigvanidin sa antihiperglikemijskim efektom, snižava i bazalnu i postprandijalnu glukozu u plazmi. Ne stimuliše sekreciju insulina, tako da ne dovodi do hipoglikemije.

Metformin može da djeluje preko 3 mehanizma:

(1) redukcija proizvodnje glukoze u jetri inhibicijom glukoneogeneze i glikogenolize;

(2) pobolјšanje perifernog preuzimanja i iskorišćenja glukoze povećanjem senzitivnosti na insulin u mišićima;

(3) odlaganje intestinalne resorpcije glukoze.

Metformin stimuliše intracelularnu sintezu glikogena uticajem na glikogen sintazu. Metformin povećava kapacitet transporta svih tipova membranoznih glukoznih transportera (GLUTs).

Farmakodinamska djelovanja

U kliničkim studijama, upotreba metformina bila je povezana sa stabilnom tjelesnom masom ili neznatnim smanjenjem telesne mase.

Kod lјudi, nezavisno od njegovog djelovanja na glikemiju, metformin ima povolјna djelovanja na metabolizam lipida. Ovo se pokazalo pri terapijskim dozama u kontrolisanim kliničkim studijama srednjeg trajanja ili dugog tranjanja: metformin redukuje vrijednosti ukupnog holesterola, LDL holesterola i triglicerida.

Klinička efikasnost

Prospektivna randomizirana studija (UKPDS) je ustanovila dugoročnu korist intenzivne kontrole glikemije kod odraslih pacijenata sa dijabetesom tip 2.

Analiza rezultata gojaznih pacijenata koji su bili na terapiji sa metforminom, nakon izostanka rezultata dijetetskih mera, pokazala je:

* značajno smanjenje apsolutnog rizika bilo koje komplikacije vezane za dijabetes u grupi koja je primala metformin (29,8 događaja na 1000 pacijenata po godini) u poređenju sa grupom koja je bila samo na dijeti (43,3 događaja na 1000 pacijenata po godini), p=0,0023 i u odnosu na grupu koja je primala kombinaciju sulfoniluree i insulin monoterapije (40,1 događaja na 1000 pacijenata po godini), p=0,0034;
* značajno smanjenje apsolutnog rizika smrtnosti vezanog za dijabetes: metformin 7,5 događaja na 1000 pacijenata po godini, samo dijeta 12,7 događaja na 1000 pacijenata po godini, p=0,017;
* značajno smanjenje apsolutnog rizika od sveukupnog mortaliteta: metformin (13,5 događaja na 1000 pacijenata po godini) u poređenju sa grupom koja je bila samo na dijeti (20,6 događaja na 1000 pacijenata po godini), p=0,011, kao i u poređenju sa kombinovanim grupama tretiranim sulfonilureom i insulin monoterapijom 18,9 događaja na 1000 pacijenata po godini), p=0,021;
* značajno smanjenje apsolutnog rizika od infarkta miokarda: metformin 11 događaja na 1000 pacijenata po godini, samo dijeta 18 događaja na1000 pacijenata po godini, p=0,01.

Za upotrebu metformina kao terapije drugog izbora, u kombinaciji sa sulfonilureom nije se pokazala prednost po pitanju kliničkog ishoda.

Kod tip 1 dijabetesa, kod određenih pacijenata primjenjivana je kombinacija metformina i insulina, ali nije zvanično utvrđena klinička korist ove kombinacije.

Pedijatrijska populacija

Kontrolisane kliničke studije u ograničenoj pedijatrijskoj populaciji uzrasta od 10 do 16 godina koji su primali terapiju tokom jedne godine pokazale su sličan odgovor kontrole glikemije kao i kod odraslih.

**5.2. Farmakokinetičke karakteristike**

Resorpcija

Poslije uzimanja oralne doze metformin-hidrohlorida maksimalna koncentracija u plazmi (Cmax) se dostiže za oko 2,5 sata (tmax). Apsolutna bioraspoloživost tableta od 500 mg ili 850 mg metformin-hidrohlorida iznosi približno 50-60% kod zdravih osoba. Poslije oralne doze, neresorbovana frakcija izlučena stolicom iznosi 20-30%.

Poslije oralne administracije, resorpcija metformina je saturabilna i nepotpuna. Pretpostavlјa se da farmakokinetika resorpcije metformina nije linearna.

Tokom preporučenog doziranja i intervala doziranja metformina, ravnotežne koncentracije u plazmi se postižu nakon 24 do 48 sati i obično su manje od 1 microgram/ml. U kontrolisanim kliničkim studijama, maksimalna koncentracija metformina u plazmi (Cmax) nije prešla 5 microgram/ml, čak ni pri maksimalnim dozama.

Hrana smanjuje opseg i blago odlaže resorpcije metformina. Posle administracije doze od 850 mg metformina, primjećeno je smanjenje maksimalne plazma koncentracije za 40%, smanjenje za 25% vrijednosti PIK-a (površina ispod krive) i produženje vremena do postizanja maksimalnih koncentracija u plazmi za 35 minuta. Nije poznata klinička relevantnost ovih podataka.

Distribucija

Vezivanje za proteine plazme je zanemarlјivo. Metformin ulazi u eritrocite. PIK u krvi je niži od PIK-a u plazmi i dešava se otprilike u isto vrijeme. Eritrociti vjerovatno predstavlјaju sekundarni prostor distribucije. Srednji volumen distribucije (Vd) se kreće od 63 - 276 l.

Metabolizam

Metformin se izlučuje nepromjenjen urinom. Kod lјudi nisu identifikovani metaboliti.

Eliminacija

Renalni klirens metformina je >400 ml/min, što ukazuje da se metformin eliminiše glomerularnom filtracijom i tubularnom sekrecijom. Posle oralne doze terminalno poluvrijeme eliminacije je oko 6,5 sati.

Sa oštećenom funkcijom bubrega, renalni klirens se smanjuje proporcionalno sa klirensom kreatinina tako da se poluvrijeme eliminacije produžava, što dovodi do povećanih koncentracija metformina u plazmi.

Karakteristike kod specifičnih grupa pacijenata

Oštećenje bubrežne funkcije

Dostupni podaci kod pacijenata sa umjerenom bubrežnom insuficijencijom su skromni i nije moguće napraviti pouzdanu procjenu sistemske izloženosti metforminu u ovoj podgrupi u odnosu na pacijente sa normalnom funkcijom bubrega. Prema tome, prilagođavanje doze potrebno je izvršiti nakon razmatranja odnosa kliničke efikasnosti i podnošlјivosti (pogledati dio 4.2).

Pedijatrijska populacija

Studija sa pojedinačnom dozom: poslije pojedinačne doze od 500 mg metformin hidrohlorida, pedijatrijski pacijenti su pokazali sličan farmakokinetički profil kao i kod zdravih odraslih osoba.

Studija sa više doza: podaci su ograničeni na jednu studiju. Poslije ponavlјanja doza od 500 mg 2 puta dnevno tokom 7 dana kod pedijatrijskih pacijenata PIK plazma koncentracije (Cmax) i sistemska izloženost (PIK0-t) smanjili su se za oko 33% odnosno 40% u odnosu na odrasle sa dijabetesom koji su primjenjivali ponovlјene doze od 500 mg dva puta dnevno tokom 14 dana. Pošto su doze individualno titrirane na osnovu kontrole glikemije, ovo je od ograničenog kliničkog značaja.

**5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Pretklinički podaci, zasnovani na konvencionalnim studijama o bezbjednosti, farmakologiji, toksičnosti pri ponovlјenim dozama, genotoksičnosti, kancerogenom potencijalu i reproduktivnoj toksičnosti ne ukazuju na posebnu opasnost za lјude.

6. FARMACEUTSKI PODACI

**6.1. Spisak pomoćnih supstanci**

**Tabletno jezgro**:

Povidon K30

Natrijum-skrobglikolat

Magnezijum-stearat

**Film obloga tablete:**

Opadry II White:

 Titan-dioksid

 Laktoza, monohidrat

 Hipromeloza

 Makrogol/PEG 4000

**6.2. Inkompatibilnost**

Nije primjenjivo

**6.3. Rok trajanja**

2 godine.

**6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek treba čuvati na temperaturi do 30⁰C.

**6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja lijeka**

Unutrašnje pakovanje: Blister od PVC/aluminijumske folije. Svaki blister sadrži 10 film tableta.

Spolјašnje pakovanje: Složiva kartonska kutija koja sadrži 30 film tableta (3 blistera) i Uputstvo za pacijenta.

* 1. **Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka**

Nema posebnih zahtjeva.

Sav neiskorišten lijek ili otpadni materijal treba zbrinuti u skladu sa lokalnim propisima.

* 1. **Režim izdavanja**

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

**7. PROIZVOĐAČ**

ALKALOID AD Skopje

Aleksandar Makedonski br. 12

Skopje, Republika Severna Makedonija

**Proizvođač gotovog lijeka**

ALKALOID AD Skopje

Aleksandar Makedonski br. 12

Skopje, Republika Severna Makedonija

**Nositelj dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet**

ALKALOID doo Sarajevo

Isevića sokak 6, Sarajevo

Bosna i Hercegovina

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

Alkaformin, 500 mg, film tablete: 04-07.3-1-4191/20 od 26.03.2021. godine

Alkaformin, 850 mg, film tablete: 04-07.3-1-4192/20 od 26.03.2021. godine

Alkaformin, 1000 mg, film tablete: 04-07.3-1-4193/20 od 26.03.2021. godine

**9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA**

Mart, 2021 g.