

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1 ИМЕ НА ЛЕКОТ

Metformin Alkaloid®/Метформин Алкалоид®
500 mg, 850 mg и 1 000 mg филм-обложени таблети

2 КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една таблета содржи 500 mg, 850 mg или 1 000 mg метформин хидрохлорид.
Помошни супстанции: содржи лактоза монохидрат (види точка 4.4).

За целосна листа на помошните супстанции видете ја точката 6.1.

3 ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

* Филм-обложени таблети

Метформин Алкалоид 500 mg: бели, тркалезни, биконвексни, филм-обложени таблети со линија на прекршување од едната страна.

Метформин Алкалоид 850 mg: бели, долгнавести, биконвексни, филм-обложени таблети со линија на прекршување од едната страна.

Метформин Алкалоид 1 000 mg: бели, долгнавести, биконвексни, филм-обложени таблети со линија на прекршување од двете страни.

4 КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 Терапевтски индикации

Терапија на пациенти со тип 2 дијабетес мелитус, особено кај пациенти со прекумерна телесна тежина, кога само со диета и физичка активност не може да се постигне добра контрола на гликемијата.

- Кај возрасни, Метформин Алкалоид може да се применува како монотерапија или во комбинација со други перорални антидијабетици или со инсулин.
- Кај деца над 10-годишна возраст и кај адолесценти, Метформин Алкалоид може да се применува како монотерапија или во комбинација со инсулин.

Кај пациенти со прекумерна телесна тежина и со тип 2 дијабетес, кои биле лекувани со метформин хидрохлорид како лек од прв избор, било забележано намалување на појавата на компликации од дијабетес (видете го делот 5.1).

4.2 Дозирање и начин на употреба



Дозирање

Возрасни со нормална бубрежна функција ($GFR \geq 90 \text{ ml/min}$)

Монотерапија и комбинација со други перорални антидијабетици:

- Вообичаената почетна доза е 500 mg или 850 mg метформин хидрохлорид, 2 или 3 пати дневно, којашто се зема за време на оброците или по нив.
- По 10 - 15 дена дозата треба да се приспособи врз основа на измереното ниво на гликоза во крвта. Бавното зголемување на дозата може да ја подобри гастроинтестиналната толеранција. Максималната препорачана доза на метформин хидрохлорид е 3 g дневно поделена на 3 одделни дози.
- Ако се планира преминување од друг перорален антидијабетик: прекинете го другиот антидијабетичен лек и започнете со метформин хидрохлорид согласно со дозирањето препорачано погоре.

Комбинација со инсулин:

Метформин хидрохлорид и инсулин може да се применуваат како комбинирани терапија за да се постигне подобра контрола на гликозата во крвта. Метформин хидрохлоридот се дава во вообичаената почетна доза од 500 mg или 850 mg, 2 или 3 пати дневно, додека дозата на инсулинот се приспособува врз основа на измереното ниво на гликоза во крвта.

Постари пациенти

Поради можноста бубрежната функција кај постари пациенти да биде намалена, дозата на метформин хидрохлорид треба да се приспособи на бубрежната функција. Потребна е редовна процена на бубрежната функција (видете го делот 4.4).

Нарушување на бубрежната функција

Пред почнување на лекувањето со лекови што содржат метформин, потребна е проценка на GFR најмалку еднаш годишно. Кај пациентите со зголемен ризик за понатамошна прогресија на бубрежното оштетување и кај постарите лица, бубрежната функција треба почесто да се проценува, на пр. на секои 3 – 6 месеци.

$GFR \text{ (ml/min)}$	Вкупна максимална дневна доза (да се подели на 2 – 3 дnevни)	Дополнително разгледување
60 – 89	3 000 mg	Може да се разгледа можноста за намалување на дозата во однос на намалената бубрежна функција.
45 – 59	2 000 mg	Пред да се почне примената на метформин, потребно е да се разгледаат факторите коишто можат да го зголемат ризикот од лактатна ацидоза (видете го делот 4.4). Почетната доза е најмногу половина од максималната доза.
30 – 44	1 000 mg	
< 30		Метформинот е контраиндициран.



Педијатриска популација **Монотерапија и комбинација со инсулин:**

Метформин Алкалоид филм-обложение таблетки може да се применуваат кај деца постари од 10-годишна возраст и кај адолесценти.

Вообичаената почетна доза е 500 mg или 850 mg метформин хидрохлорид, еднаш дневно, којашто се зема за време на оброците или по нив.

По 10 - 15 дена дозата треба да се приспособи врз основа на нивото на гликоза во крвта.

Бавното зголемување на дозата може да ја подобри гастроинтестиналната толеранција.

Максималната препорачана доза на метформин хидрохлорид е 2 g дневно, поделена на 2 или на 3 одделни дози.

Начин на примена

Перорална примена.

4.3 Контраиндикации

- Преосетливост на метформин хидрохлорид или на која било помошна супстанција на лекот.
- Кој било тип акутна метаболична ацидоза, како лактатна ацидоза, дијабетична кетоацидоза.
- Дијабетична преткоматозна состојба.
- Тешка бубрежна инсуфициенција (креатинин клиренс $< 30 \text{ mL/min}$).
- Акутни состојби коишто можат да ја променат бубрежната функција, како дехидратација, тешка инфекција, шок;
- Акутни или хронични болести коишто можат да предизвикаат ткивна хипоксија, како декомпензирана срцева слабост, респираторна слабост, неодамнешен миокарден инфаркт, шок.
- Хепатална инсуфициенција, акутна алкохолна интоксикација, алкохолизам.

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост

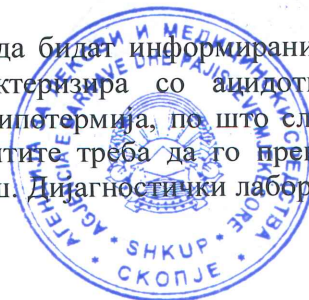
Лактатна ацидоза

Лактатната ацидоза е многу ретка, но сериозна метаболична компликација која најчесто се појавува при акутно влошување на бубрежната функција, при кардиореспираторно заболување или сепса. Акумулацијата на метформин се случува при акутно влошување на бубрежната функција со што се зголемува ризикот од лактатна ацидоза.

Во случај на дехидратација (тешка дијареја или повраќање, покачена телесна температура или намален внес на течности) се препорачува привремено прекинување на употребата на метформин и консултација со здравствено лице.

Кај пациентите што се лекуваат со метформин потребно е внимателно започнување на лекувањето со лековите што ја нарушуваат бубрежната функција, како антихипертензиви, диуретици и НСАИЛ. Други фактори на ризик за лактатна ацидоза се прекумерно консумирање алкохол, хепатална инсуфициенција, лошо контролиран дијабетес, кетоза, продолжено гладување и која било состојба придружена со хипоксија, како и истовремена примена на други лекови што можат да предизвикаат лактатна ацидоза (видете ги деловите 4.3 и 4.5).

Пациентите и/или здравствените работници треба да бидат информирани за ризикот од лактатна ацидоза. Лактатната ацидоза се карактеризира со ацидотична диспнеја, абдоминална болка, мускулни грчеви, астенија и хипотермија, по што следува кома. Во случај на постоење сомнителни симптоми, пациентите треба да го прекинат земањето метформин и веднаш да побараат медицинска помош. Дијагностички лабораториски наоди



се намалување на рН на крвта ($< 7,35$), зголемено ниво на лактати во плазмата ($> 5 \text{ mmol/l}$) и зголемена анјонска празнина и однос лактат/пируват.

Пациенти со познати или со суспектни митохондриски болести:

Кај пациенти со познати митохондриски болести како што се митохондриската енцефалопатија со лактична ацидоза и синдром на епизоди слични на мозочен удар (анг. MELAS) и дијабетес и глувост наследени од мајката (анг. MIDD), метформин не се препорачува поради ризик од влошување на лактичната ацидоза и невролошки компликации што може да доведат до влошување на болеста.

Во случај на знаци и симптоми што упатуваат на синдромот MELAS или на MIDD по внес на метформин, лекувањето со метформин треба веднаш да се прекине и итно да се изврши дијагностичка евалуација.

Бубрежна функција

Потребно е да се направи проценка на GFR пред почнување на лекувањето и редовно во текот на лекувањето (видете го делот 4.2). Метформинот е контраиндициран кај пациенти со $\text{GFR} < 30 \text{ ml/min}$ и потребно е привремено прекинување во присуство на услови коишто влијаат на бубрежната функција (видете го делот 4.3).

Срцева функција

Пациентите со срцева слабост имаат поголем ризик за хипоксија и за ренална инсуфициенција. Кај пациентите со стабилна хронична срцева слабост метформинот може да се употребува со редовно следење на срцевата и на бубрежната функција.

Метформинот е контраиндициран кај пациенти со акутна и нестабилна срцева слабост (видете го делот 4.3).

Примена на јодирани контрастни средства

Интраваскуларната примена на јодирани контрастни средства може да доведе до нефропатија предизвикана од контрастно средство, резултирајќи со акумулација на метформин и со зголемување на ризикот од појава на лактатна ацидоза. Примената на метформин треба да се прекине пред или за време на испитувањето и со неговата примена смее да се започне повторно по 48 часа од испитувањето само доколку се оцени и се утврди дека бубрежната функција повторно е стабилна (видете ги деловите 4.2 и 4.5).

Хируршки зафати

Терапијата со метформин хидрохлорид мора да се прекине пред хируршки зафат со општа, спинална или епидурална анестезија. Терапијата може да продолжи не порано од 48 часа по оперативниот зафат или по повторно воведување перорална исхрана и само ако е утврдена нормална бубрежна функција.

Педијатриска популација

Пред да се почне со терапија со метформин хидрохлорид, треба да се потврди дијагнозата на дијабетес мелитус тип 2. Во спроведените едногодишни контролирани клинички студии не е утврдено влијанието на метформин хидрохлорид врз растот и врз пубертетот. Со оглед на тоа дека нема податоци од долгорочни испитувања во однос на ова, се препорачува внимателно следење на влијанието на метформин хидрохлоридот на овие параметри кај децата лекувани со метформин хидрохлорид, особено кај деца пред пубертет.

Деца на возраст меѓу 10 и 12 години



Само 15 лица на возраст помеѓу 10 и 12 години биле вклучени во контролирана клиничка студија. Иако ефикасноста и безбедноста на метформин кај децата не се разликувале од ефикасноста и безбедноста кај постарите деца и адолесцентите, се препорачува посебна претпазливост при примена кај деца на возраст меѓу 10 и 12 години.

Други предупредувања

Сите пациенти треба да ја продолжат својата диета со правилно распоредување на внесувањето на јаглехидратите во текот на денот. Пациентите со прекумерна телесна тежина треба да ја продолжат својата нискокалорична диета.

Вообичаените лабораториски тестови за следење на дијабетесот треба да се извршуваат редовно.

Метформин може да го намали нивото на витамин B₁₂ во серумот. Ризикот од намалување на нивото на витамин B₁₂ се зголемува со зголемувањето на дозите на метформин, времетраењето на лекувањето и/или при постоење фактори на ризик кај пациентот за кои е познато дека предизвикуваат недостиг на витамин B₁₂. Во случај на сомнение за недостиг на витамин B₁₂ (при анемија или невропатија), потребно е следење на нивото на витамин B₁₂ во серумот. Кај пациентите со фактори на ризик за недостиг на витамин B₁₂ може да биде потребно периодично следење на витамин B₁₂. Лекувањето со метформин треба да продолжи сè додека корективната терапија за недостиг на витамин B₁₂ е во согласност со важечките клинички водичи.

Кога се применува сам, метформин хидрохлоридот никогаш не предизвикува хипогликемија, но потребна е претпазливост кога тој се употребува во комбинација со инсулин или други антидијабетици (сулфонилуреа или меглитиниди).

Пациентите со ретки наследни проблеми во однос на неподносливост на галактоза, недостиг на вкупна лактаза или гликозно-галактозна малапсорпција не треба да го употребуваат овој лек.

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракција

Истовремена примена што не се препорачува

Алкохол

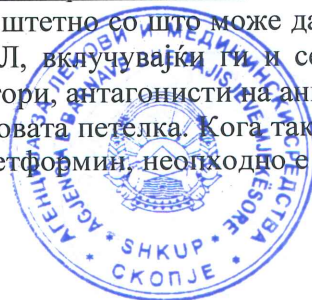
Алкохолната интоксикација е поврзана со зголемен ризик од лактатна ацидоза, особено при гладување, малнутриција или хепатална инсуфициенција.

Јодирани контрастни средства

Примената на метформин мора да се прекине пред или за време на испитувањето и со неговата примена смее да се продолжи повторно најмалку 48 часа по испитувањето, но само доколку се оцени и се утврди дека бубрежната функција повторно е стабилна (видете ги деловите 4.2 и 4.5).

Истовремена примена со други лекови каде што е потребна претпазливост

Некои лекови може да влијаат на бубрежната функција штетно со што може да се зголеми ризикот од појава на лактатна ацидоза, на пр. НСАИЛ, вклучувајќи ги и селективните инхибитори на циклооксигеназа (COX) II, АКЕ-инхибитори, антагонисти на ангиотензин II рецептори и диуретици, особено диуретичити на Хенлеовата петелка. Кога таквите лекови се воведуваат или се употребуваат во комбинација со метформин, неопходно е внимателно следење на бубрежната функција.



Лекови со внатрешна хипергликемична активност (на пр. системски и локални гликокортикоиди) и симпатомиметици:

Потребна е почеста контрола на шеќерот во крвта, особено на почетокот на третманот. Доколку е потребно, приспособете ја дозата на метформинот во текот на терапијата со овие лекови и по нивното прекинување.

Органски катјонски транспортери (ОСТ)

Метформинот е супстрат на двата транспортери ОСТ 1 и ОСТ 2.

Истовремената примена на метформин со:

- инхибитори на ОСТ 1 (каков што е верапамил) може да ја намали ефикасноста на метформин;
- индуктори на ОСТ 1 (каков што е рифампицин) може да ги зголеми гастроинтестиналната апсорпција и ефикасноста на метформин;
- инхибитори на ОСТ 2 (како циметидин, долутегравир, ранолазин, триметоприм, вандетаниб, исавуконазол) може да ја намали бубрежната елиминација на метформин и да доведе до зголемување на концентрацијата на метформин во плазмата;
- инхибитори на двата ОСТ 1 и ОСТ 2 (како кризотиниб, олапариб) може да влијаат на ефикасноста и на бубрежната елиминација на метформин.

При истовремена примена на метформин се советува претпазливост, особено кај пациентите со нарушување на бубрежната функција, бидејќи концентрацијата на метформин во плазмата може да се зголеми. Доколку е потребно, може да се разгледа потребата од приспособување на дозата на метформин бидејќи инхибиторите и индукторите на ОСТ може да влијаат на ефикасноста на метформин.

4.6 Бременост и лактација

Бременост

Неконтролираната хипергликемија во периконцепциската фаза и за време на бременоста е поврзана со зголемен ризик од конгенитални аномалии, прекин на бременоста, хипертензија предизвикана од бременоста, прееклампсија и перинатална смрт. За време на бременоста е важно да се одржува нивото на гликозата што е можно поблиску до нормалните вредности за да се намали ризикот од појава на штетни последици поврзани со хипергликемија кај мајката и кај детето.

Метформинот ја поминува плацентата во ниво кое може да биде високо колку и кај мајката.

Голем број податоци од бремени жени (повеќе од 1 000 исходи при изложеност) од кохортни испитувања базирани на податоци од регистри и објавени податоци (мета-анализи, клинички испитувања и регистри) не покажале зголемен ризик за конгенитални аномалии ниту фето/неонатална токсичност по примена на метформин во периконцепциската фаза и/или за време на бременоста.

Постојат ограничени и нејасни докази за влијанието на метформин на долготрајниот исход на телесната тежина кај деца кои интраутерино биле изложени на метформин. Иако податоците се ограничени, се чини дека метформин не влијае на моторниот и на социјалниот развој кај деца до 4 години кои биле изложени на метформин за време на бременоста.



Доколку клинички е потребно, примената на метформин може да се разгледа во текот на бременоста и во периконцепциската фаза како додаток или како алтернатива на инсулин.

Доење

Метформинот се екскретира во мајчиното млеко. Не се забележани несакани дејства кај новороденчињата/доенчињата, но, сепак, достапни се ограничени податоци поради кои не се препорачува доењето при терапија со метформин. Треба да се донесе одлука дали ќе се прекине доењето земајќи ги предвид придобивките од доењето и потенцијалниот ризик за појава на несакани дејства кај доенчето.

Плодност

Не се забележани промени во плодноста при примена на метформин со доза од 600 mg/kg/ден кај машки и женски глупци, која е трипати поголема од препорачаната доза кај луѓе.

4.7 Влијание врз способноста за возење и за ракување со машини

Монотерапијата со метформин хидрохлорид не предизвикува хипогликемија, па затоа нема влијание врз способноста за возење и за управување со машини.

Сепак, пациентите треба да бидат предупредени за ризикот од хипогликемија кога метформин хидрохлоридот се користи во комбинација со други антидијабетици (препарати на сулфониуреа, инсулин или меглитиниди).

4.8 Несакани дејства

Најчести несакани реакции на почетокот на лекувањето се гадење, повраќање, дијареја, абдоминална болка и загуба на апетитот, кои во повеќето случаи се повлекуваат спонтано. За нивна превенција се препорачува метформинот да се зема во две или три дози со постепено зголемување на дозите.

При терапија со метформин хидрохлорид може да настанат долунаведените несакани дејства. Фреквенциите се дефинирани на следниот начин: многу чести: $>1/10$; чести $>1/100$, $<1/10$; не многу чести $>1/1,000$, $<1/100$; ретки $>1/10,000$, $<1/1,000$; многу ретки $<1/10,000$ и непозната фреквенција (не може да се одреди од достапните податоци).

Метаболизам и нарушувања во нутрицијата:

Чести: намалено ниво/недостиг на витамин Б12 (видете го делот 4.4).

Многу ретки: лактатна ацидоза.

Нарушувања на нервниот систем:

Чести: нарушувања во чувството за вкус.

Гастроинтестинални нарушувања:

Многу чести: гастроинтестинални нарушувања, како гадење, повраќање, дијареја, абдоминална болка и губење на апетитот. Овие несакани дејства најчесто настануваат при започнување на терапијата и најчесто се повлекуваат спонтано. За да се избегнат, се препорачува метформин хидрохлоридот да се зема поделен во 2 или во 3 дневни дози во текот на оброците или по нив. Бавното зголемување на дозата може да ја подобри гастроинтестиналната толеранција.



Хепатобилијарни нарушувања:

Многу ретки: Нарушувања во хепаталните функционални тестови или хепатитис што се повлекува по прекин на терапијата со метформин хидрохлорид.

Нарушувања на кожата и поткожното ткиво:

Многу ретки: Кожни реакции како еритем, пруритус, уртикарија.

Педијатриска популација

Во објавените постмаркетиншки податоци и контролираните клинички студии со ограничен број на детска популација на возраст од 10 до 16 години лекувана во период од една година, несаканите дејства биле слични по природа и тежина како и оние забележани кај возрасните.

Пријавување несакани дејства

Пријавувањето на сомнителните несакани реакции по пуштањето на лекот во промет е многу важно. На тој начин се овозможува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Несаканите реакции од лековите можете да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. „Св. Кирил и Методиј“ бр. 54, кат 1) или по електронски пат преку веб-страницата на Агенцијата - <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање

При примена на метформин хидрохлорид во дози до 85 g не е забележана хипогликемија, иако во такви услови е забележана појава на лактатна ацидоза. Големо предозирање со метформин хидрохлорид или истовремено постоење други фактори на ризик може да доведе до појава на лактатна ацидоза. Лактатната ацидоза е ургентна состојба и треба да се лекува во болница. Најефикасен начин да се отстранат лактатите и метформин хидрохлоридот е преку хемодијализа.

5 ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБЕНОСТИ

5.1 Фармакодинамички својства

Фармакотерапевтска група: перорален хипогликемик, бигваниди.
Анатомско-терапевтско-хемиска класификација (АТС): A10BB02

Метформин хидрохлоридот е бигванид со антихипергликемични ефекти, кој го снижува и базалното и постпрандијалното ниво на гликоза во плазмата. Не ја стимулира секрецијата на инсулин и затоа не предизвикува хипогликемија.

Метформинот ја намалува базалната хиперинсулинемија, а во комбинација со инсулин ја намалува потребата од инсулин.

Метформинот го исполнува своето антигликемиско дејство преку повеќе механизми:

- метформинот ја намалува продукцијата на гликоза во црниот дроб;



- метформинот ги олеснува влезот и искористеноста на гликоза во периферните клетки преку делумно зголемување на дејството на инсулин;
- метформинот го менува движењето на гликозата во цревата: го зголемува внесот од циркулацијата, а ја намалува апсорпцијата од храната. Вклучени се и дополнителни механизми во цревата кои вклучуваат зголемено ослободување на глукагон сличен пептид-1 (GLP-1) и намалена ресорпција на жолчна киселина. Метформинот го менува цревниот микробиом.

Метформинот може да го подобри липидниот профил кај лица со хиперлипидемија. Метформинот е активатор на аденозин монофосфат протеин киназа (АМРК) и го зголемува транспортниот капацитет на сите видови мембрански гликозни транспортери (GLUT).

Клиничка ефикасност и безбедност

Проспективните рандомизирани студии ги потврдуваат долготрајните придобивки од интензивната контрола на гликозата во крвта кај возрасните лица со дијабетес тип 2.

Анализата на резултатите од пациентите со прекумерна телесна тежина лекувани со метформин после неуспех на диететскиот режим покажале:

- значајно намалување на апсолутниот ризик на кои било компликации поврзани со дијабетес во групата лекувана со метформин (29,8 случаи/1000 пациенти-годишно) наспроти диететското лекување (43,3 случаи/1000 пациенти-годишно), $p=0,0023$, и наспроти групата лекувана со комбинацијата од сулфониуреа и групата лекувана само со инсулин (40,1 случаи/1 000 пациенти годишно), $p=0,0034$;
- значајно намалување на апсолутниот ризик на смртност поврзан со дијабетес: метформин 7,5 случаи/1 000 пациенти годишно, само со диететски режим 12,7 случаи/1 000 пациенти годишно, $p=0,017$;
- значајно намалување на апсолутниот ризик за вкупната смртност: метформин 13,5 случаи/1 000 пациенти годишно наспроти диететскиот режим 20,6 случаи/1 000 пациенти годишно ($p=0,011$) и наспроти групата лекувана со комбинацијата од сулфониуреа и групата лекувана само со инсулин 18,9 случаи/1 000 пациенти годишно, ($p=0,021$);
- значајно намалување на апсолутниот ризик од миокарден инфаркт: метформин 11 случаи/1 000 пациенти годишно, а само со диететски режим 18 случаи/1 000 пациенти годишно ($p=0,01$).

Придобивките од метформин врз основа на клиничките податоци не покажале дека може да се користи како лек од втор избор во комбинација со сулфониуреа.

Комбинација од метформин и инсулин била употребена кај одбрани пациенти со дијабетес тип 1, но не биле потврдени клиничките придобивки од оваа комбинација.

Педијатриска популација

Контролираните клинички студии со ограничен број на детска популација на возраст од 10 до 16 години лекувана во период од една година покажале сличен одговор во однос на контролата на гликемијата во споредба со онаа забележана кај возрасните.



5.2 Фармакокинетички својства

Апсорпција

По перорална доза на метформин хидрохлорид, T_{max} се постигнува за 2,5 часа. Апсолутната биорасположливост на таблетите што содржат 500 mg или 850 mg метформин хидрохлорид изнесува приближно 50 – 60 % кај здрави лица. По перорална доза, неапсорбираната фракција присутна во фецесот изнесувала 20 – 30 %.

По перорална примена, апсорпцијата на метформин хидрохлоридот е нецелосна поради заситување. Се претпоставува дека фармакокинетиката на апсорпцијата на метформин хидрохлоридот е нелинеарна.

При вообичаените дози и начин на дозирање на метформин хидрохлоридот „steady state“ плазматските концентрации се достигнуваат во рок од 24 до 48 часа и, генерално, се помали од 1 $\mu\text{g/mL}$. Во контролирани клинички студии, максималните плазматски нивоа на метформин хидрохлорид (C_{max}) не надминале 4 $\mu\text{g/mL}$ дури и при максимални дози.

Храната ја намалува и малку ја одложува апсорпцијата на метформин хидрохлоридот. По примена на доза од 850 mg забележана е максимална плазматска концентрација помала за 40 %, намалување на AUC (површина под кривата) за 25 % и продолжување на времето потребно да се достигне максимална плазматска концентрација за 35 минути. Клиничката значајност на овие намалувања не е позната.

Дистрибуција

Врзувањето со плазматските протеини е занемарливо. Метформин хидрохлоридот навлегува во еритроцитите. Максималната концентрација во крвта е пониска отколку максималната концентрација во плазмата и настанува приближно во исто време. Црвените крвни клетки, најверојатно, претставуваат секундарен оддел на дистрибуција. Средниот волумен на дистрибуција (V_d) варира во рамките на 63-276 L.

Метаболизам

Метформин хидрохлоридот се екскретира непроменет во урината. Не се идентификувани метаболити кај луѓето.

Елиминација

Реналниот клиренс на метформин хидрохлоридот е $> 400 \text{ ml/min}$, што укажува на тоа дека метформин хидрохлоридот се елиминира со гломеруларна филтрација и со тубуларна секреција. По перорална доза, крајниот полуживот на елиминација изнесува приближно 6,5 часа.

Нарушување на реналната функција

Кога бубрежната функција е нарушена, реналниот клиренс е намален пропорционално на клиренсот на креатининот и според тоа продолжен полуживотот на елиминација, што доведува до покачено ниво на метформин хидрохлорид во плазмата.

Педијатриска употреба

Студии при примена на единечна доза: по една доза на метформин од 500 mg, испитаниците покажале слични фармакокинетички карактеристики како оние кај здравите возрасни лица.

Студии со повеќекратни дози: овие податоци се достапни само од една студија. По повторени дози од 500 mg, двалати дневно за 7 дена, кај деца максималната концентрација



во плазмата ($C_{\max}$) и системската изложеност (AUC_{0-t}) биле намалени за околу 33 % и 40 %, соодветно во споредба со возрасните лица со дијабетес што примиле повторени дози од 500 mg двапати дневно за 14 дена. Ова има лимитирано клиничко значење поради индивидуалното титрирање на дозата во однос на контролата на гликемијата.

5.3 Претклинички податоци за безбедноста на лекот

Претклиничките податоци не укажуваат на специфична штета за луѓето, врз основа на конвенционални студии за безбедност во фармакологијата, хронична токсичност, генотоксичност, канцерогеност и репродуктивна токсичност.

6 ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 Листа на помошни супстанции

Таблетно јадро:

повидон;
кросповидон;
прежелатинизиран скроб;
магнезиум стеарат;

Филм-обвивка:

титан диоксид (E171);
лактоза монохидрат;
хипромелоза;
макрогол 4000.

6.2 Инкомпатибилност

Не е апликативно.

6.3 Рок на употреба

Две (2) години.

Не треба да се употребува по истекот на рокот на траење.

6.4 Начин на чување

Лекот не бара посебни услови за чување.
Лекот да се чува надвор од дофат на деца!

6.5 Опис и содржина на пакувањето

Метформин Алкалоид 500 mg:

Таблетите се спакувани во блистер (Al /PVC фолија) кој содржи 10 таблети.
Кутијата содржи 30 таблети (3 блистери) и упатство за корисникот.



Метформин Алкалоид 850 mg:

Таблетите се пакувани во блистер (Al/PVC фолија) кој содржи 10 таблети.
Кутијата содржи 30 таблети (3 блистера) и упатство за корисникот.

Метформин Алкалоид 1 000 mg:

Таблетите се пакувани во блистер (Al/PVC фолија) кој содржи 10 таблети.
Кутијата содржи 30 таблети (3 блистера) и упатство за корисникот.

6.6 Посебни мерки на претпазливост при исфрлање и при употреба

Посебни мерки не се потребни.

Неискористениот лек или отпадните материјали треба да се отстранат во согласност со законските барања.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

АЛКАЛОИД АД Скопје
бул. Александар Македонски бр. 12,
1 000 Скопје, Република Северна Македонија
тел.: + 389 2 3104 000
факс: +389 2 3104 021
www.alkaloid.com.mk

8. БРОЈ И ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

Метформин Алкалоид 500 mg:
Метформин Алкалоид 850 mg:
Метформин Алкалоид 1 000 mg:

9. ДАТУМ НА ПРВАТА РЕГИСТРАЦИЈА/ОБНОВА НА РЕГИСТРАЦИЈАТА

10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Јули 2025

