

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Meglucon 500 mg tablete s produljenim oslobađanjem  
Meglucon 750 mg tablete s produljenim oslobađanjem  
Meglucon 1000 mg tablete s produljenim oslobađanjem

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 500 mg metforminklorida što odgovara 390 mg metformina.  
Jedna tableta sadrži 750 mg metforminklorida što odgovara 585 mg metformina.  
Jedna tableta sadrži 1000 mg metforminklorida što odgovara 780 mg metformina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta s produljenim oslobađanjem

Meglucon 500 mg tablete s produljenim oslobađanjem  
Gotovo bijele, ovalne, bikonveksne filmom obložene tablete, ravne s obje strane.  
Približne dimenzije 15 mm x 8,5 mm.

Meglucon 750 mg tablete s produljenim oslobađanjem  
Gotovo bijele, bikonveksne filmom obložene tablete u obliku kapsule, ravne s obje strane.  
Približne dimenzije 19,1 mm x 9,3 mm.

Meglucon 1000 mg tablete s produljenim oslobađanjem  
Gotovo bijele, ovalne, bikonveksne filmom obložene tablete s urezom na jednoj strani i ravne na drugoj strani.  
Približne dimenzije 20,4 mm x 9,7 mm.  
Urez nije namijenjen za lomljenje tablete.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

- Smanjenje rizika ili odgoda nastupa šećerne bolesti tipa 2 u odraslih, pretilih bolesnika s IGT\* i/ili IFG\*, i/ili povišenim HbA1C koji:
  - imaju visok rizik za nastanak razvijene šećerne bolesti tipa 2 (vidjeti dio 5.1) i
  - napreduju prema nastanku šećerne bolesti tipa 2 unatoč intenzivnoj promjeni životnih navika tijekom zadnjih 3 do 6 mjeseci.

Liječenje lijekom Meglucon mora se temeljiti na procjeni rizika koji uključuje odgovarajuće mjere kontrole glikemije i uključujući dokaze o visokom kardiovaskularnom riziku (vidjeti dio 5.1).

Bolesnik se treba nastaviti pridržavati promijenjenih životnih navika i nakon početka uzimanja metformina ukoliko nije spriječen iz medicinskih razloga.

\*IGT: oštećena tolerancija glukoze (engl. *impaired glucose tolerance*); IFG: povećana glikemija natašte (engl. *impaired fasting glucose*)

- Liječenje šećerne bolesti tipa 2, posebice u pretilih bolesnika, kada dijeta i tjelovježba sami za sebe ne dovode do zadovoljavajuće kontrole glikemije. Meglucon se može primjenjivati kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim oralnim antidijabeticima ili inzulinom.

## 4.2 Doziranje i način primjene

### Doziranje

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

*Smanjenje rizika ili odgoda nastupa šećerne bolesti tipa 2*

Liječenje metforminom treba uzeti u obzir samo u slučaju kada promjena životnih navika tijekom 3 do 6 mjeseci ne rezultira odgovarajućom kontrolom glikemije.

Liječenje treba započeti jednom tabletom Meglucon 500 mg jednom dnevno s večernjim obrokom.

Nakon 10 do 15 dana preporuča se prilagoditi dozu u skladu s rezultatom mjerenja glukoze u krvi (s ciljem postizanja vrijednosti OGTT i/ili FPG i/ili HbA1c unutar normalnog raspona). Postepeno povećavanje doze može poboljšati gastrointestinalnu podnošljivost. Najviša preporučena doza je 4 tablete (2000 mg) jednom dnevno s večernjim obrokom.

Preporučuje se redovito praćenje (svakih 3-6 mjeseci) glikemijskog statusa (OGTT i/ili FPG i/ili HbA1c vrijednosti) kao i čimbenika rizika kako bi se procijenila potreba za nastavkom, promjenom ili prekidom liječenja.

Odluka o ponovnoj procjeni terapije je također potrebna kada bolesnik naknadno započne s dijetom i/ili tjelovježbom ili mu promjena zdravstvenog stanja omogući promjenu životnih navika.

*Kao monoterapija u liječenju šećerne bolesti tipa 2 ili u kombinaciji s drugim oralnim antidijabeticima*

Uobičajena početna doza je jedna tableta Meglucon 500 mg jednom dnevno.

Nakon 10 do 15 dana dozu treba prilagoditi u skladu s rezultatom mjerenja glukoze u krvi. Postepeno povećavanje doze može poboljšati gastrointestinalnu podnošljivost. Najviša preporučena doza je 4 tablete dnevno.

Povećanje doze potrebno je provoditi postepeno, s dozama od 500 mg svakih 10-15 dana, do maksimalno 2000 mg jednom dnevno, uz večernji obrok. Ako uz primjenu 2000 mg lijeka Meglucon jednom dnevno u obliku tableta s produljenim oslobađanjem nije postignuta zadovoljavajuća kontrola glikemije, treba razmotriti primjenu doze od 1000 mg lijeka Meglucon dva puta dnevno, uz hranu, s jutarnjim i večernjim obrokom. Ukoliko se i tada ne postigne zadovoljavajuća kontrola glikemije, bolesnik može prijeći na standardne tablete metformina, do maksimalne doze od 3000 mg dnevno.

Kod bolesnika koji se već liječe tabletama metformina, početna doza lijeka Meglucon tablete s produljenim oslobađanjem treba biti jednaka dnevnoj dozi tableta s trenutnim oslobađanjem koje sadrže metformin. Kod bolesnika liječenih s dozom iznad 2000 mg dnevno, prijelaz na Meglucon tablete s produljenim oslobađanjem se ne preporučuje.

Kod prijelaza s nekog drugog oralnog antidijabetika, treba prekinuti davanje tog antidijabetika i uvoditi Meglucon tablete s produljenim oslobađanjem kako je iznad navedeno.

Meglucon 750 mg tablete s produljenim oslobađanjem i Meglucon 1000 mg tablete s produljenim oslobađanjem namijenjeni su bolesnicima koji su već liječeni metformin tabletama (s produljenim ili trenutnim oslobađanjem).

Doza Meglucon 750 mg tablete s produljenim oslobađanjem i Meglucon 1000 mg tablete s produljenim oslobađanjem trebala bi biti ekvivalentna dnevnoj dozi metformin tableta (produljeno ili trenutno oslobađanje), do maksimalne doze od 1500 mg odnosno 2000 mg, davane s večernjim obrokom.

### **Kombinacija s inzulinom**

Metformin i inzulin mogu se primjenjivati u kombiniranoj terapiji kako bi se postigla bolja kontrola glukoze u krvi. Uobičajena početna doza lijeka Meglucon 500 mg tablete s produljenim oslobađanjem je jedna tableta jednom dnevno, dok se doza inzulina prilagođava izmjerenim vrijednostima glukoze u krvi.

Za bolesnike koji su već liječeni metforminom i inzulinom u kombiniranoj terapiji, doza lijeka Meglucon 750 mg tablete s produljenim oslobađanjem ili Meglucon 1000 mg tablete s produljenim oslobađanjem trebala bi biti ekvivalentna dnevnoj dozi tableta metformina do najviše 1500 mg ili 2000 mg, dane uz večernji obrok, dok se doza inzulina prilagođava na temelju mjerenja glukoze u krvi.

#### *Stariji bolesnici*

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

Korist u smanjenju rizika ili odgađanju pojave dijabetesa melitusa tipa 2 nije utvrđena u bolesnika od 75 godina i starijih (vidjeti dio 5.1) i stoga se u tih bolesnika ne preporučuje početak uzimanja metformina (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	Dodatno za razmotriti
60-89	2000 mg	Može se razmotriti sniženje doze u odnosu na slabljenje funkcije bubrega
45-59	2000 mg	Čimbenike koji mogu povećati rizik od

30-44	1000 mg	laktacidoze (vidjeti dio 4.4) potrebno je razmotriti prije razmatranja uvođenja metformina.  Početna doza je najviše polovica najveće doze.
<30	-	Metformin je kontraindiciran.

#### *Pedijatrijska populacija*

U nedostatku dostupnih podataka, Meglucon tablete s produljenim oslobađanjem se ne smiju primjenjivati u djece.

#### Način primjene

Za primjenu kroz usta.

Tablete se ne smiju žvakati, lomiti niti drobiti i trebaju se uzeti cijele s čašom vode.

### **4.3 Kontraindikacije**

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

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri 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 su snižen pH krvi (<7,35), povišene razine laktata u plazmi (>5 mmol/l) i povećan anionski procjep te omjer laktata i piruvata.

#### 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).

#### Stariji bolesnici

Zbog ograničenih podataka o terapijskoj učinkovitosti u smanjenju rizika ili odgađanju dijabetesa tipa 2 u bolesnika u dobi od 75 godina i starijih, u ovih se bolesnika ne preporučuje početak liječenja metforminom.

#### 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.

#### Druga upozorenja

Svi bolesnici trebaju nastaviti sa svojom dijetom koja se temelji na pravilnoj raspodjeli unosa ugljikohidrata tijekom cijelog dana. Pretili bolesnici 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 za sebe, ne uzrokuje hipoglikemiju, ali se savjetuje oprez kod primjene u kombinaciji s inzulinom ili drugim oralnim antidijabeticima (npr. sulfonilureja ili meglitinidi).

Ovojnica tablete može biti prisutna u stolici. Bolesnicima treba objasniti da je to normalno.

#### **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. NSAID-i, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze (COX) II, ACE inhibitori, antagonisti receptora angiotenzina II i diuretici, 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 (sistemska i lokalna) 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 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 povećanje koncentracije metformina u plazmi.
- inhibitorima OCT1 i OCT2 (poput krizotiniba, 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, hipertenzije izazvane trudnoćom, 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 nuspojava povezanih s hiperglikemijom u majke i njenog djeteta.

Velika količina podataka o trudnicama (više od 1000 izloženih ishoda) iz kohortnog ispitivanja temeljenog na registru i objavljenim podacima (metaanalize, klinička ispitivanja i registri) ne ukazuje na povećani rizik od kongenitalnih anomalija niti na fetoneonatalne toksičnosti nakon izlaganja metforminu u perikonceptijskoj fazi i/ili 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 koja su bila izložena metforminu *in utero* 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/male djece nisu zabilježene nuspojave. Međutim, budući da su podaci ograničeni, tijekom dojenja se ne preporučuje liječenje metforminom. Odluku treba li prekidati dojenje treba donijeti uzевši u obzir koristi dojenja i mogući rizik od nuspojava za dijete.

### Plodnost

Primjena visokih doza od 600 mg/kg/dan, što otprilike odgovara tri puta većoj maksimalnoj preporučenoj 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 utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

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

## 4.8 Nuspojave

Podaci o nuspojavama iz postmarketinškog praćenja i kontroliranih kliničkih ispitivanja u bolesnika liječenih metformin tabletama s produljenim oslobađanjem po svojoj prirodi i težini bili su slični onima opisanim kod bolesnika liječenih metformin tabletama s trenutnim oslobađanjem.

Pri započinjanju liječenja najčešće nuspojave su mučnina, povraćanje, proljev, bol u abdomenu i gubitak apetita, koje u najvećem broju slučajeva spontano nestaju.

Pri terapiji lijekom Meglucon tablete s produljenim oslobađanjem mogu se javiti sljedeće nuspojave.

Učestalost je definirana kako slijedi: 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 prema učestalosti, nuspojave su poredane od težih prema blažima.

#### Poremećaji metabolizma i prehrane

Često:

- smanjenje/nedostatak vitamina B12 (vidjeti dio 4.4)

Vrlo rijetko:

- laktacidoza (vidjeti dio 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi)

#### Poremećaji živčanog sustava

Često:

- poremećaj 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 spontano nestaju. Kako bi se to spriječilo, preporučuje se uzimanje metformina uz ili nakon obroka. Postupno povećavanje doze također može povećati gastrointestinalnu podnošljivost.

#### Poremećaji jetre i žuči

Vrlo rijetko:

- izolirani izvještaji o poremećenim vrijednostima testova jetrene funkcije ili hepatitisu koji su se povukli nakon prestanka terapije metforminom.

#### Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Vrlo rijetko:

- kožne reakcije kao što su eritem, pruritis, urtikarija

#### 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 zamijećena niti kod doza metformina do 85 g, iako se u takvim okolnostima pojavila laktacidoza. Jako predoziranje ili dodatni rizici od metformina mogu dovesti do laktacidoze. Laktacidoza je hitno medicinsko stanje i mora se liječiti hospitalno. Najučinkovitija metoda uklanjanja laktata i metformina je hemodijaliza.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Pripravci za liječenje šećerne bolesti (antidijabetici); lijekovi za snižavanje glukoze u krvi (isključujući inzulin), ATK oznaka: A10BA02



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

### Mehanizam djelovanja

Metformin može djelovati putem 3 mehanizma:

- smanjenje jetrene proizvodnje glukoze inhibicijom glukoneogeneze i glikogenolize
- u mišićima, povećanjem osjetljivosti na inzulin, poboljšavajući periferni unos i iskorištavanje glukoze
- i kašnjenje crijevne apsorpcije glukoze.

Metformin stimulira unutarstaničnu sintezu glikogena djelovanjem na glikogen sintazu.

Metformin povećava transportni kapacitet svih vrsta membranskih prijenosnika glukoze (GLUT).

### Farmakodinamski učinci

U kliničkim ispitivanjima, glavni neglikemijski učinak metformina je ili stabilnost težine ili skroman gubitak težine.

Kod ljudi, neovisno o djelovanju na glikemiju, metformin s trenutnim oslobađanjem ima povoljne učinke na metabolizam lipida. To je pokazano pri terapijskim dozama u kontroliranim, srednjoročnim ili dugoročnim kliničkim ispitivanjima: metformin s trenutačnim oslobađanjem smanjuje razine ukupnog kolesterola, LDL kolesterola i triglicerida. Slično djelovanje nije dokazano s formulacijom s produljenim oslobađanjem, vjerojatno zbog večernje primjene, te može doći do povećanja triglicerida.

### Klinička djelotvornost

#### ***Smanjenje rizika ili odgoda nastupa šećerne bolesti tipa 2***

**Program prevencije dijabetesa** (engl. *Diabetes Prevention Program (DPP)*) bilo je multicentrično randomizirano kontrolirano kliničko ispitivanje kod odraslih ljudi u svrhu procjene djelotvornosti intenzivnih promjena životnih navika ili metformina na prevenciju ili odgodu nastupa šećerne bolesti tipa 2. Kriteriji uključivanja bili su: dob  $\geq 25$  godina, BMI  $\geq 24$  kg/m<sup>2</sup> ( $\geq 22$  kg/m<sup>2</sup> za Amerikance podrijetlom iz Azije) i poremećaj tolerancije na glukozu uz glukozu na tašte u rasponu od 95 – 125 mg/dl (ili  $\leq 125$  mg/dl za američke Indijance). Bolesnici su bili liječeni ili intenzivnom promjenom životnih navika, primjenom metformina u dozi od 2x850 mg uz standardnu promjenu životnih navika ili su primali placebo uz standardnu promjenu životnih navika.

Srednje početne vrijednosti sudionika u DPP ispitivanju (n=3234 tijekom 2,8 godina) bile su: dob 50,6 $\pm$ 10,7 godina, vrijednosti glukoze na tašte 106,5 $\pm$ 8,3 mg/dl, vrijednosti glukoze u plazmi dva sata nakon primjene glukoze kroz usta 164,6 $\pm$ 17,0 mg/dl i BMI 34,0 $\pm$ 6,7 kg/m<sup>2</sup>. Intenzivna promjena životnih navika kao i metformin, značajno su smanjili rizik od nastanka razvijenog dijabetesa uspoređujući s placebo, 58% (95% CI 48-66%) odnosno 31% (95% CI 17-43%).

Prednost promjene životnih navika nad metforminom bila je veća u starijih osoba.

Bolesnici koji su imali najviše koristi od liječenja metforminom bili su u dobi do 45 godina, s BMI jednakim ili većim od 35 kg/m<sup>2</sup>, s početnim rasponom vrijednosti razine glukoze u krvi 2 sata nakon jela od 9,6-11,0 mmol/l, s početnom vrijednosti HbA<sub>1c</sub> jednakom ili iznad 6,0% ili s gestacijskim dijabetesom u anamnezi.

Kako bi se izbjegao jedan slučaj nastanka razvijenog dijabetesa tijekom tri godine u cijeloj populaciji DPP-a, 6,9 bolesnika trebalo je sudjelovati u grupi koja je provela intenzivnu promjenu životnih navika i 13,9 bolesnika u grupi koja je primala metformin. Dostizanje kumulativne incidencije dijabetesa u iznosu od 50 % bilo je odgođeno za tri godine u grupi koja je primala metformin u odnosu na placebo.

**Ispitivanje ishoda programa prevencije dijabetesa** (engl. *Diabetes Prevention Program Outcomes Study* (DPPOS)) je dugoročno ispitivanje praćenja DPP-a koje uključuje više od 87% populacije obuhvaćene DPP-om u svrhu dugoročnog praćenja.

Među sudionicima DPPOS-a (n=2776), kumulativna incidencija dijabetesa u 15. godini praćenja je 62% u grupi koja je primala placebo, 56% u grupi koja je primala metformin i 55% u grupi koja je primijenila intenzivnu promjenu životnih navika. Grube stope dijabetesa su 7,0, 5,7 i 5,2 slučaja na 100 osoba-godina unutar placebo grupe, grupe koja je primala metformin i grupe koja je primijenila intenzivnu promjenu životnih navika. Smanjenje rizika od nastanka dijabetesa iznosilo je 18% (omjer hazarda, engl. *Hazard Ratio* (HR) 0,82, 95% CI 0,72–0,93; p=0,001) u grupi koja je uzimala metformin i 27% (HR 0,73; 95% CI 0,65–0,83; p<0,0001) u grupi koja je primijenila intenzivnu promjenu životnih navika, uspoređujući s placebo. Zbirni mikrovaskularni ishod koji uključuje nefropatiju, retinopatiju i neuropatiju nije se značajno razlikovao između ispitivanih grupa, ali među sudionicima koji nisu razvili dijabetes tijekom DPP/DPPOS prevalencija zbirnog mikrovaskularnog ishoda bila je manja za 28% u usporedbi s onima koji su razvili dijabetes (*Risk Ratio* 0,72, 95% CI 0,63-0,83; p<0,0001). Prospektivni usporedni podaci za metformin i makrovaskularne ishode u bolesnika s IGT i/ili IFG i/ili povišenim HbA<sub>1c</sub> nisu dostupni.

Publicirani faktori rizika za nastanak dijabetesa tipa 2 uključuju: azijsko ili crnačko etničko porijeklo, dob iznad 40 godina, dislipidemiju, hipertenziju, pretilost ili prekomjernu tjelesnu težinu, pozitivnu obiteljsku anamnezu u prvoj liniji, povijest gestacijskog dijabetesa, sindrom policističnih jajnika.

Potrebno je razmotriti važeće nacionalne smjernice za definiciju predijabetesa.

Bolesnike s visokim rizikom treba identificirati validiranim alatom za procjenu rizika.

### **Liječenje šećerne bolesti tipa 2**

Prospektivnim, randomiziranim ispitivanjem (UKPDS) uspostavljena je dugoročna korist stroge kontrole glukoze u krvi kod bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 liječenih tabletama metformina s trenutnim oslobađanjem kao prvom linijom liječenja nakon što dijeta nije dala zadovoljavajuće rezultate. Analiza rezultata kod pretilih bolesnika liječenih metforminom, nakon što se dijeta pokazala nedostatnom, 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, kada se metformin koristio kao drugi lijek izbora, u kombinaciji sa sulfonilurejom, nije pokazana.

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

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

Nakon oralne primjene tablete s produljenim oslobađanjem, apsorpcija metformina značajno je odgođena u usporedbi s tabletama s trenutnim oslobađanjem, uz  $T_{max}$  7 sati ( $T_{max}$  za trenutno oslobađanje je 2,5 sati).

U ravnotežnom stanju, slično formulacijama s trenutnim oslobađanjem,  $C_{max}$  i AUC ne povećavaju se proporcionalno primijenjenoj dozi. Nakon pojedinačne oralne primjene 2000 mg metformina u obliku tablete s produljenim oslobađanjem, AUC je sličan onom nakon primjene 1000 mg metformina s trenutnim oslobađanjem, dva puta dnevno (bid).

Intraindividualna varijabilnost  $C_{max}$  i AUC metformina s produljenim oslobađanjem usporediva je s onim kod tableta metformina s trenutnim oslobađanjem.

Kod primjene tableta s produljenim oslobađanjem u stanju gladovanja, AUC se smanjuje za 30% (nema utjecaja na  $C_{max}$  i  $T_{max}$ ).

Sastav hrane ne mijenja apsorpciju metformina iz tableta s produljenim oslobađanjem.

Nakon ponovljene primjene do 2000 mg metformina u obliku tableta s produljenim oslobađanjem, nije zabilježena akumulacija.

Nakon jedne oralne primjene 1500 mg metformina s produljenim oslobađanjem od 750 mg, postiže se srednja vršna koncentracija u plazmi od 1193 ng/ml s medijanom vrijednosti od 5 sati i rasponom od 4 do 12 sati.

Metformin s produljenim oslobađanjem od 750 mg pokazao se bioekvivalentnim metforminu s produljenim oslobađanjem od 500 mg u dozi od 1500 mg s obzirom na  $C_{max}$  i AUC u zdravih ispitanika koji su jeli i natašte.

Nakon jedne oralne primjene jedne tablete metformina s produljenim oslobađanjem od 1000 mg nakon obroka, postiže se srednja vršna koncentracija u plazmi od 1214 ng/ml s medijanom vremena od 5 sati (raspon od 4 do 10 sati).

Metformin s produljenim oslobađanjem od 1000 mg pokazao se bioekvivalentnim metforminu s produljenim oslobađanjem od 500 mg u dozi od 1000 mg s obzirom na  $C_{max}$  i AUC u zdravih ispitanika koji su jeli i natašte.

Kada se tableta s produljenim oslobađanjem od 1000 mg primjenjuje nakon obroka, AUC se povećava za 77% ( $C_{max}$  se povećava za 26%, a  $T_{max}$  se blago produljuje za oko 1 sat).

### Distribucija

Vezanje za proteine plazme je zanemarivo. Metformin se odjeljuje u eritrocitima. Vršna vrijednost u krvi je manja od one u plazmi, a dostiže se gotovo istodobno. Crvena krvna zrnca najvjerojatnije predstavljaju sekundarni odjeljak za raspodjelu metformina. Srednji volumen distribucije (Vd) je u rasponu 63-276 l.

### Biotransformacija

Metformin se izlučuje urinom u nepromijenjenom obliku. Kod ljudi nisu nađeni metaboliti metformina.

### Eliminacija

Bubrežni klirens metformina je viši od 400 ml/min i pokazuje da se metformin uklanja glomerularnom filtracijom i tubularnom sekrecijom. Nakon oralne primjene, vrijeme poluživota je oko 6,5 sati.

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

### Karakteristike u posebnim skupinama bolesnika

Oštećenje funkcije bubrega

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

### **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 i reproduktivne toksičnosti.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### *Jezgra tablete*

stearatna kiselina

šelak

povidon (Kolidon 30)

silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

magnezijev stearat

#### *Ovojnica:*

hipromeloza

hidroksipropilceluloza

titanijev dioksid (E171)

propilenglikol

makrogol 6000

talk

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

PVC/PVDC//aluminijски blister

Veličine pakiranja: 30, 60, 90 i 120 tableta u blisteru.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Sandoz d.o.o., Maksimirska 120, Zagreb, Hrvatska

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Meglucon 500 mg tablete s produljenim oslobađanjem: HR-H-665797041

Meglucon 750 mg tablete s produljenim oslobađanjem: HR-H-297357966

Meglucon 1000 mg tablete s produljenim oslobađanjem: HR-H-624013078

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

15. ožujka 2023./-

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

/-