

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Meglucon 500 mg filmom obložene tablete
Meglucon 850 mg filmom obložene tablete
Meglucon 1000 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Meglucon 500 mg filmom obložene tablete
Jedna filmom obložena tableta sadrži 500 mg metforminklorida.

Meglucon 850 mg filmom obložene tablete
Jedna filmom obložena tableta sadrži 850 mg metforminklorida.

Meglucon 1000 mg filmom obložene tablete
Jedna filmom obložena tableta sadrži 1000 mg metforminklorida

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Meglucon 500 mg filmom obložene tablete

Bijela, okrugla, filmom obložena tableta promjera $11,11 \pm 0,2$ mm i debljine $5,9 \pm 0,3$ mm s oznakom "M 500" na jednoj strani.

Meglucon 850 mg filmom obložene tablete

Bijela, ovalna, filmom obložena tableta duljine $19,0 \pm 0,2$ mm i debljine $6,5 \pm 0,4$ mm s oznakom "M 850" na jednoj strani i urezom na drugoj strani.

Meglucon 1000 mg filmom obložene tablete

Bijela, ovalna, bikonveksna filmom obložena tableta duljine $19,05 \pm 0,2$ mm i debljine $6,9 \pm 0,4$ mm, s oznakom "M 1G" i urezom na jednoj strani.

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

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

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

- Odrasli mogu Meglucon uzimati kao monoterapiju ili u kombinaciji s drugim oralnim antidijabeticima ili inzulinom.
- Djeca od navršene 10 godina života te adolescenti mogu uzimati Meglucon kao monoterapiju ili u kombinaciji s inzulinom.

Kod odraslih bolesnika prekomjerne tjelesne težine sa šećernom bolešću tipa 2, liječenih metforminom kao lijekom prvog izbora nakon neuspjeha dijete, opisano je smanjenje dijabetičkih komplikacija (vidjeti dio 5.1.).

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

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

Kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim oralnim antidijabeticima

Uobičajena početna doza je 500 mg ili 850 mg metforminklorida, 2 ili 3 puta dnevno, a uzima se tijekom ili nakon obroka.

Nakon 10 do 15 dana, dozu treba prilagoditi prema izmjerenim vrijednostima glukoze u krvi. Postupno povećavanje doze može poboljšati gastrointestinalnu podnošljivost.

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

Najviša preporučena doza metforminklorida je 3 g dnevno, uzeta u 3 podijeljene doze

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

Kombinacija s inzulinom

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

Stariji bolesnici

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

Oštećenje funkcije bubrega

GFR treba procijeniti prije početka liječenja lijekovima koji sadrže metformin te najmanje jedanput godišnje nakon toga. Kod bolesnika s povećanim rizikom od daljnje progresije oštećenja funkcije bubrega i kod starijih osoba, funkciju bubrega treba procjenjivati češće, npr. svakih 3-6 mjeseci.

GFR ml/min	Ukupna maksimalna dnevna doza (podijeljena u 2-3 dnevne doze)	Dodatno razmotriti
60-89	3000 mg	Može se razmotriti sniženje doze u odnosu na slabljenje funkcije bubrega.
45-59	2000 mg	Prije nego što se počne razmatrati uvođenje metformina, potrebno je provjeriti čimbenike koji mogu povećati rizik od laktacidoze (vidjeti dio 4.4.).
30-44	1000 mg	Početna doza iznosi najviše polovicu maksimalne doze.
<30	-	Metformin je kontraindiciran.

Kao monoterapija ili u kombinaciji s inzulinom

- Meglucon tablete mogu se primjenjivati kod djece od navršene 10. godine života te adolescenata.
- Uobičajena početna doza je 500 mg ili 850 mg metforminklorida jednom dnevno, a uzima se tijekom ili nakon obroka.

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

Način primjene

Lijek se primjenjuje kroz usta.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar 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 navedene simptome, bolesnik treba prestati uzimati metformin i odmah potražiti pomoć liječnika. Dijagnostički laboratorijski nalazi pokazuju snižen pH krvi (<7,35), povišene razine laktata u plazmi (>5 mmol/l) i povećan anionski procjep te omjer laktata i piruvata.

Bolesnici s potvrđenom ili suspektom mitohondrijskom bolešću:

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

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

Funkcija bubrega

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

Funkcija srca

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

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

Primjena jodiranih kontrastnih sredstava

Intravaskularna primjena jodiranih kontrastnih sredstava može dovesti do nefropatije izazvane kontrastom, što dovodi do nakupljanja metformina i povećanja rizika od laktacidoze. Primjenu metformina treba prekinuti prije ili u vrijeme pretrage metodom oslikavanja i s njegovom primjenom smije se ponovno započeti tek 48 sati poslije, pod uvjetom da je funkcija bubrega bila ponovno procijenjena i da je potvrđeno da je stabilna, vidjeti dijelove 4.2. i 4.5.

Kirurški zahvat

Primjena metformina mora se prekinuti u vrijeme kirurškog zahvata pod općom, spinalnom ili epiduralnom anestezijom. S terapijom se smije ponovno započeti tek nakon što je od kirurškog zahvata ili ponovne uspostave peroralne prehrane prošlo najmanje 48 sati i pod uvjetom da je funkcija bubrega bila ponovno procijenjena i da je potvrđeno da je stabilna.

Pedijatrijska populacija

Dijagnoza šećerne bolesti tipa 2 mora biti potvrđena prije započinjanja liječenja metforminom.

Tijekom kontroliranih kliničkih ispitivanja u trajanju od godinu dana nije primijećen učinak metformina na rast i pubertet, međutim dugoročni podaci o ovim specifičnim svojstvima nisu dostupni.

Stoga se preporučuje pažljivo praćenje učinka metformina na navedene parametre kod djece koja se liječe metforminom, naročito prije puberteta.

Djeca starosti između 10 i 12 godina

U kontrolirana klinička ispitivanja kod djece i adolescenata bilo je uključeno samo 15 ispitanika u dobi između 10 i 12 godina. Iako se djelotvornost i sigurnost primjene metformina kod ove djece nije razlikovala od djelotvornosti i sigurnosti primjene kod starije djece i adolescenata, kod propisivanja lijeka djeci između 10 i 12 godina preporučuje se poseban oprez.

Druge mjere opreza

Svi bolesnici trebaju nastaviti svoju dijetu s pravilnom raspodjelom unosa ugljikohidrata tijekom cijelog dana. Bolesnici s prekomjernom tjelesnom težinom trebaju nastaviti s redukcijskom dijetom.

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

Metformin može smanjiti razine vitamina B12 u serumu. Rizik od nastanka niskih razina vitamina B12 povećava se s povećanjem doze metformina, trajanjem liječenja i/ili u bolesnika s čimbenicima rizika za koje je poznato da uzrokuju nedostatak vitamina B12. U slučaju sumnje na nedostatak vitamina B12 (kao kod anemije ili neuropatije), potrebno je pratiti razine vitamina B12 u serumu. U bolesnika s čimbenicima rizika za nedostatak vitamina B12 moglo bi biti potrebno periodičko praćenje vitamina B12. Terapija metforminom treba se nastaviti sve dok se podnosi i nije kontraindicirana te dok je odgovarajuća korektivna terapija za nedostatak vitamina B12 predviđena u skladu s trenutnim kliničkim smjernicama.

Metformin sam ne uzrokuje hipoglikemiju, ali se kod primjene u kombinaciji s inzulinom ili drugim oralnim antidijabeticima (npr. preparatima sulfonilureje ili meglitinidima) savjetuje oprez.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istodobna primjena koja se ne preporučuje

Alkohol

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

Jodirana kontrastna sredstva

Primjena metformina se mora prekinuti prije ili u vrijeme pretrage metodom oslikavanja i s njegovom primjenom smije se ponovno započeti tek 48 sati poslije, pod uvjetom da je funkcija bubrega bila ponovno procijenjena i da je potvrđeno da je stabilna, vidjeti dijelove 4.2. i 4.4.

Kombinacije čija primjena zahtijeva mjere opreza

Neki lijekovi mogu štetno utjecati na funkciju bubrega, što može povećati rizik od laktacidoze, npr. NSAID-ovi, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze (COX) II, ACE inhibitore, antagoniste receptora angiotenzina II i diuretike, osobito diuretike Henleove petlje. Kad se takvi lijekovi uvode ili primjenjuju u kombinaciji s metforminom, potrebno je pažljivo praćenje funkcije bubrega.

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

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

Organski kationski prijenosnici (OCT)

Metformin je supstrat oba prijenosnika OCT1 i OCT2.

Istodobna primjena metformina s:

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

Tijekom istodobne primjene metformina s ovim lijekovima savjetuje se oprez, osobito u bolesnika s oštećenjem funkcije 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 perikonceptcijskoj fazi i tijekom trudnoće (povezana je s povećanim rizikom od kongenitalnih anomalija gubitka trudnoće, trudnoćom inducirane hipertenzije, preeklampsije i perinatalnog mortaliteta). Tijekom trudnoće važno je održavati razine glukoze u krvi što je moguće bliže normalnim vrijednostima, kako bi se smanjio rizik pojave štetnih ishoda povezanih s hiperglikemijom u majke i njenog djeteta.

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

Velika količina podataka o trudnicama (više od 1000 izloženih ishoda) iz kohortnog ispitivanja temeljenog na registru i objavljenih podataka (metaanalize, klinička ispitivanja i registri) ne ukazuje na povećani rizik od kongenitalnih anomalija niti na fetoneonatalne toksikosti nakon izlaganja metforminu u perikonceptijskoj fazi i/ili tijekom trudnoće.

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

Ako je klinički potrebno, primjena metformina može se razmotriti tijekom trudnoće i u perikonceptijskoj fazi kao dodatak ili alternativa inzulinu.

Dojenje

Metformin se izlučuje u majčino mlijeko. Kod dojene novorođenčadi/dojenčadi nisu zabilježene nuspojave. Međutim, zbog ograničenih podataka, tijekom dojenja se ne preporučuje liječenje metforminom.

Odluka o prekidu dojenja treba biti donesena uzevši u obzir koristi dojenja i mogući rizik od nuspojava kod djeteta.

Plodnost

Primjena visokih doza od 600 mg/kg/dan, što otprilike odgovara tri puta većoj maksimalnoj preporučenoj dnevnoj dozi za ljude, temeljeno na usporedbama površine tijela, nije imala učinak na plodnost ženki i mužjaka štakora.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Metformin kao monoterapija ne uzrokuje hipoglikemiju pa stoga ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima.

Međutim, bolesnike treba upozoriti na rizik od pojave hipoglikemije kada se metformin uzima u kombinaciji s drugim antidijabeticima (npr. preparatima sulfonilureje, inzulinom ili meglitinidima).

4.8. Nuspojave

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

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

Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su poredane od ozbiljnih prema manje ozbiljnim.

Poremećaji metabolizma i prehrane

Često: smanjenje/ nedostatak vitamina B₁₂ (vidjeti dio 4.4.).

Vrlo rijetko: Laktacidoza (vidjeti dio 4.4.).

Poremećaji živčanog sustava

Često: poremećaji okusa.

Poremećaji probavnog sustava

Vrlo često: poremećaji probavnog sustava kao što su mučnina, povraćanje, proljev, bol u abdomenu i gubitak apetita. Ove se nuspojave najčešće pojavljuju prilikom započinjanja liječenja i u najvećem broju slučajeva se spontano povlače. Za sprječavanje ovih simptoma preporučljivo je metformin uzimati u 2 do 3 dnevne doze, za vrijeme ili nakon obroka. Postupno povećavanje doze također može poboljšati gastrointestinalnu podnošljivost.

Poremećaji jetre i žuči

Vrlo rijetko: izolirani slučajevi poremećenih vrijednosti testova jetrene funkcije ili hepatitisa koji se povuku nakon prestanka terapije metforminom.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Vrlo rijetko: kožne reakcije kao što su eritem, pruritus, urtikarija.

Pedijatrijska populacija

Prema podacima iz literature o slučajevima iz kliničke prakse i postmarketinškog praćenja te kontroliranim kliničkim ispitivanjima u ograničenoj pedijatrijskoj populaciji u dobi od 10 do 16 godina liječenoj tijekom jedne godine, opisane nuspojave su po svojoj prirodi i težini bile slične nuspojavama opisanim kod odraslih.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9. Predoziranje

Hipoglikemija nije zabilježena niti kod doza metforminklorida do 85 g, iako se u takvim okolnostima pojavila laktacidoza. Jako predoziranje metforminom ili popratni rizici mogu dovesti do laktacidoze. Laktacidoza je hitno medicinsko stanje koje zahtijeva bolničko liječenje. Najučinkovitija metoda uklanjanja laktata i metformina je hemodijaliza.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

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

Mehanizam djelovanja

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

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

Metformin ispoljava svoj antihiperglikemijski učinak putem višestrukih mehanizama:

- metformin smanjuje proizvodnju glukoze u jetri.
- metformin olakšava ulazak i iskoristivost glukoze u perifernoj stanici djelomično povećavajući djelovanje inzulina.
- metformin mijenja kretanje glukoze u crijevima: povećava se unos iz cirkulacije, a smanjuje se apsorpcija iz hrane. Dodatni mehanizmi koji se pripisuju crijevima uključuju povećanje oslobađanja glukagonu sličnog peptida-1 (GLP-1) i smanjenje resorpcije žučne kiseline. Metformin mijenja crijevni mikrobiom.

Metformin može poboljšati lipidni profil u osoba s hiperlipidemijom.

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

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

Klinička djelotvornost

Prospektivnim, randomiziranim kliničkim ispitivanjem (UKPDS) utvrđena je dugoročna korist stroge kontrole glukoze u krvi kod odraslih bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2.

Analiza rezultata kod pretilih bolesnika liječenih metforminom, nakon što se liječenje samo dijetom pokazalo neuspješno, pokazala je:

- značajno smanjenje apsolutnog rizika od svake komplikacije povezane sa šećernom bolesti u skupini liječenoj metforminom (29,8 događaja/1000 bolesnik-godina) u odnosu na skupinu liječenu samo dijetom (43,3 događaja/1000 bolesnik-godina), $p = 0,0023$, i u odnosu na skupine liječene preparatima sulfonilureje ili inzulinom kao monoterapijom (40,1 događaj/1000 bolesnik-godina), $p = 0,0034$;
- značajno smanjenje apsolutnog rizika od smrtnosti povezane sa šećernom bolesti: metformin 7,5 događaja/1000 bolesnik-godina, samo dijeta 12,7 događaja/1000 bolesnik-godina, $p = 0,017$;
- značajno smanjenje apsolutnog rizika od opće smrtnosti: metformin 13,5 događaja/1000 bolesnik-godina u odnosu na skupinu liječenu samo dijetom 20,6 događaja/1000 bolesnik-godina, $p = 0,011$, i u odnosu na skupine liječene preparatima sulfonilureje ili inzulinom kao monoterapijom 18,9 događaja/1000 bolesnik-godina, $p = 0,021$;
- značajno smanjenje apsolutnog rizika od infarkta miokarda: metformin 11 događaja/1000 bolesnik-godina, samo dijeta 18 događaja/1000 bolesnik-godina, $p = 0,01$.

Klinička korist nije pokazana kada se metformin koristio kao drugi lijek u kombinaciji sa sulfonilurejom.

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

Pedijatrijska populacija

Kontrolirana klinička ispitivanja u ograničenoj pedijatrijskoj populaciji starosti 10 do 16 godina liječenih tijekom jedne godine, pokazala su sličan odgovor u kontroli glikemije kao kod odraslih.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon oralne primjene tablete metforminklorida, maksimalna koncentracija u plazmi (C_{max}) postiže se za otprilike 2,5 sata (t_{max}). Apsolutna bioraspoloživost za tablete od 500 mg ili 850 mg metforminklorida kod zdravih osoba je približno 50 – 60 %. Nakon oralne primjene, neapsorbirana frakcija u fecesu iznosi 20-30 %.

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

Kod preporučenih doza i uobičajenog rasporeda uzimanja, koncentracija u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže postiže se za 24 do 48 sati i općenito iznosi manje od 1 mikrograma/ml. U kontroliranim kliničkim ispitivanjima, maksimalna razina metforminklorida u plazmi (C_{max}) nije prešla 5 mikrograma/ml, čak i kod maksimalnih doza.

Hrana smanjuje obim i blago odgađa apsorpciju metformina. Nakon oralne primjene tablete od 850 mg, bilježi se 40 % manja vršna koncentracija u plazmi (C_{max}), 25 %, manja površina ispod krivulje

apsorpcije (AUC) i produljenje vremena do postizanja vršne koncentracije u plazmi za 35 minuta. Klinički značaj ovih podataka nije poznat.

Distribucija

Vežanje za proteine plazme je zanemarivo. Metformin se raspodjeljuje u eritrocite. Vršna vrijednost u krvi manja je od one u plazmi, a dostiže se gotovo istovremeno. Crvene krvne stanice najvjerojatnije predstavljaju sekundarni odjeljak distribucije. Srednji volumen distribucije (V_d) je u rasponu od 63 do 276 l.

Metabolizam

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

Eliminacija

Bubrežni klirens metformina viši je od 400 ml/min i pokazuje da se metformin eliminira glomerularnom filtracijom i tubularnom sekrecijom. Nakon oralne primjene, poluvijek eliminacije je približno 6,5 sati. Kod oštećenja bubrežne funkcije, bubrežni se klirens smanjuje proporcionalno bubrežnom klirensu kreatinina te se poluvrijeme eliminacije produljuje, što dovodi do povišene razine metformina u plazmi.

Karakteristike u posebnim skupinama bolesnika

Oštećenje bubrežne funkcije

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

Pedijatrijska populacija

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

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

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci temeljeni na konvencionalnim ispitivanjima sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala i reproduktivne toksičnosti ne ukazuju na poseban rizik za ljude.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

povidon K 90

magnezijev stearat

Film Ovojnica:

hipromeloza

titanijev dioksid (E171)

makrogol 4000.

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

Meglucon 500 mg filmom obložene tablete

PVC/Al blisteri s 30 i 120 tableta filmom obloženih tableta

Meglucon 850 mg filmom obložene tablete

PVC/Al blisteri s 30 i 120 tableta filmom obloženih tableta

Meglucon 1000 mg filmom obložene tablete

PVC/Al blisteri s 30 i 120 tableta filmom obloženih tableta

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

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, 10000 Zagreb

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

Meglucon 500 mg filmom obložene tablete: HR-H-207073972

Meglucon 850 mg filmom obložene tablete: HR-H-512686987

Meglucon 1000 mg filmom obložene tablete: HR-H-590615514

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Meglucon 500 mg filmom obložene tablete i Meglucon 850 mg filmom obložene tablete:

14. listopada 2008./ 28. veljače 2019.

Meglucon 1000 mg filmom obložene tablete:

24. svibnja 2013./ 28. veljače 2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

17. ožujka 2025.