

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Metformin Medreg 500 mg
Metformin Medreg 850 mg
Metformin Medreg 1 000 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Metformin Medreg 500 mg:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 500 mg metformínium-chloridu, čo zodpovedá 390 mg metformínu.

Metformin Medreg 850 mg:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 850 mg metformínium-chloridu, čo zodpovedá 662,9 mg metformínu.

Metformin Medreg 1 000 mg:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 1 000 mg metformínium-chloridu, čo zodpovedá 780 mg metformínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Metformin Medreg 500 mg:

Biela, okrúhla, bikonvexná filmom obalená tableta. Na jednej strane tablety je vyrytá deliaca ryha v tvare V. Priemer tablety je približne 12 mm. Deliaca ryha iba pomáha rozlomiť tabletu, aby sa dala ľahšie prehltnúť a neslúži na rozdelenie na rovnaké dávky.

Metformin Medreg 850 mg:

Biela, podlhovastá filmom obalená tableta. Na oboch stranách je ryha v tvare V. Rozmery tablety sú približne 19 x 8,7 mm. Deliaca ryha iba pomáha rozlomiť tabletu, aby sa dala ľahšie prehltnúť a neslúži na rozdelenie na rovnaké dávky.

Metformin Medreg 1 000 mg:

Biela, podlhovastá filmom obalená tableta. Deliace ryhy sú vyryté na oboch stranách, na jednej strane v tvare V. Rozmery tablety sú približne 19 x 10 mm. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba diabetu mellitus 2. typu, hlavne u obéznych pacientov, keď úprava diéty a cvičenie samotné nevedú k adekvátnej kontrole glykémie.

- U dospelých sa môže Metformin Medreg použiť ako monoterapia, alebo v kombinácii s inými perorálnymi antidiabetikami alebo s inzulínom.

- U detí vo veku viac ako 10 rokov a u dospievajúcich sa môže Metformin Medreg použiť ako monoterapia alebo v kombinácii s inzulínom.

Použitie metformínu ako lieku prvej voľby u obéznych dospelých pacientov s diabetom 2. typu po zlyhaní diéty, znižuje výskyt diabetických komplikácií (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí s normálnou funkciou obličiek (GFR $\geq$ 90 ml/min)

Monoterapia a kombinácia s inými perorálnymi antidiabetikami

Zvyčajná začiatková dávka je 500 mg alebo 850 mg metformínium-chloridu 2 alebo 3-krát denne, podaná počas jedla alebo po jedle.

Po 10 až 15 dňoch môže byť dávka upravená na základe výsledkov glykémie. Postupné zvyšovanie dávky môže zlepšiť gastrointestinálnu toleranciu.

Najvyššia odporúčaná dávka metformínu je 3 g denne, podaná v troch rozdelených dávkach.

Ak plánujete prechod z iného perorálneho antidiabetika: ukončíte liečbu pôvodným liekom a začnete liečbu metformínom vo vyššie uvedenej dávke.

Kombinácia s inzulínom

Metformín a inzulín je možné v liečbe kombinovať, aby sa dosiahla lepšia kontrola glykémie. Metformínium-chlorid sa podáva vo zvyčajnej počiatkovej dávke 500 mg alebo 850 mg 2 alebo 3-krát denne, zatiaľ čo dávkovanie inzulínu sa prispôsobí na základe výsledkov vyšetrení glykémie.

Starší pacienti

Vzhľadom na možnosť zníženia funkcie obličiek u starších pacientov je potrebné dávkovanie metformínu prispôbiť podľa výsledkov vyšetrenia renálnych funkcií. Pravidelné hodnotenie renálnych funkcií je nevyhnutné (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie obličiek

Pred začatím liečby metformínom a minimálne raz ročne po jej začatí je potrebné vyhodnotiť GFR. U pacientov so zvýšeným rizikom ďalšej progresie poruchy funkcie obličiek a u starších osôb je potrebné funkciu obličiek hodnotiť častejšie, napr. každých 3-6 mesiacov.

GFR (ml/min)	Celková maximálna denná dávka (rozdelená na 2-3 denné dávky)	Ďalšie uváženie
60-89	3 000 mg	Je možné zvážiť zníženie dávky vzhľadom na pokles funkcie obličiek.
45-59	2 000 mg	Pred zvážením zahájenia liečby metformínom je potrebné posúdiť faktory, ktoré by mohli zvyšovať riziko laktátovej acidózy (pozri časť 4.4). Úvodná dávka je nanajvýš polovica z maximálnej dávky.
30-44	1 000 mg	
< 30	-	Metformín je kontraindikovaný.

Pediatrická populácia

Monoterapia a kombinácia s inzulínom

Metformin Medreg sa môže podávať deťom starším ako 10 rokov a dospelým.

Zvyčajná počiatočná dávka je 500 mg alebo 850 mg metformínium-chloridu raz denne, podaná počas alebo po jedle.

Po 10 až 15 dňoch môže byť dávka upravená na základe výsledkov glykémie. Postupné zvyšovanie dávky môže zlepšiť gastrointestinálnu toleranciu.

Najvyššia odporúčaná denná dávka metformínium-chloridu je 2 g, rozdelená do 2 alebo 3 dávok.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Akýkoľvek typ akútnej metabolickej acidózy (ako napríklad laktátová acidóza, diabetická ketoacidóza).
- Diabetická pre-kóma.
- Závažné zlyhanie obličiek (GFR < 30 ml/min).
- Akútne ochorenia, ktoré môžu potenciálne ovplyvniť renálne funkcie ako: dehydratácia, závažná infekcia, šok.
- Ochorenie, ktoré môže spôsobiť tkanivovú hypoxiu (predovšetkým akútne alebo zhoršujúce sa chronické ochorenie), napr. dekompenzované srdcové zlyhávanie, respiračné zlyhanie, nedávny infarkt myokardu, šok.
- Hepatálna insuficiencia, akútna intoxikácia alkoholom, alkoholizmus.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Laktátová acidóza

Laktátová acidóza, veľmi zriedkavá, ale závažná metabolická komplikácia, ktorá sa najčastejšie vyskytuje pri akútnom zhoršení funkcie obličiek alebo pri kardiorespiračnom ochorení či sepe. Akumulácia metformínu sa objavuje pri akútnom zhoršení funkcie obličiek a zvyšuje riziko laktátovej acidózy.

V prípade dehydratácie (závažná hnačka alebo vracanie, horúčka alebo znížený príjem tekutín) je potrebné dočasne prerušiť podávanie metformínu a odporúča sa kontaktovať zdravotníckeho pracovníka.

Lieky, ktoré môžu akútne narušiť funkciu obličiek (ako napríklad antihypertenzíva, diuretiká a NSAID) sa majú u pacientov liečených metformínom začať podávať s opatnosťou. Ďalšie rizikové faktory laktátovej acidózy sú nadmerné požívanie alkoholu, hepatálna insuficiencia, nedostatočne kontrolovaný diabetes mellitus, ketóza, dlhotrvajúce hladovanie a akékoľvek stavy spojené s hypoxiou, ako aj súbežné používanie liekov, ktoré môžu spôsobiť laktátovú acidózu (pozri časti 4.3 a 4.5).

Pacienti a/alebo ošetrovatelia musia byť informovaní o riziku laktátovej acidózy. Laktátová acidóza je charakterizovaná acidotickým dyspnoe, bolesťou brucha, svalovými kŕčmi, asténiou a hypotermiou, po ktorých nasleduje kóma. V prípade podozrenia na výskyt príznakov musí pacient prestať užívať metformín a vyhľadať okamžité lekárske ošetrovanie. Diagnostickými laboratórnymi nálezmi sú znížená hodnota pH krvi (< 7,35), zvýšené plazmatické hladiny laktátu (> 5 mmol/l) a zvýšená aniónová medzera a pomer laktátu/pyruvátu

Pacienti so známymi mitochondriálnymi ochoreniami alebo s podozrením na ne:

U pacientov so známymi mitochondriálnymi ochoreniami ako je syndróm mitochondriálnej encefalopatie s laktátovou acidózou a stroke-like epizódami (*Mitochondrial Encephalopathy with Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes*, MELAS) a maternálne dedičným diabetom a hluchotou (*Maternal inherited diabetes and deafness*, MIDD) sa metformín neodporúča kvôli riziku exacerbácie laktátovej acidózy a neurologických komplikácií, ktoré môžu viesť k zhoršeniu ochorenia. V prípade prejavov a príznakov naznačujúcich syndróm MELAS alebo MIDD po užití metformínu sa má liečba metformínom ihneď ukončiť a má sa vykonať okamžité diagnostické vyhodnotenie.

Funkcia obličiek

GFR je potrebné vyhodnotiť pred začiatkom liečby a pravidelne po ňom, pozri časť 4.2. Metformín je kontraindikovaný u pacientov s GFR < 30 ml/min a v prípade výskytu stavov, pri ktorých dochádza k zmene funkcie obličiek, je potrebné ho dočasne prestať podávať, pozri časť 4.3.

Srdcové funkcie

U pacientov so srdcovým zlyhávaním je väčšie riziko hypoxie a renálnej insuficiencie. Pacienti so stabilným chronickým srdcovým zlyhávaním môžu užívať metformín iba vtedy, ak sa pravidelne monitorujú ich srdcové a renálne funkcie.

U pacientov s akútnym a nestabilným srdcovým zlyhávaním je metformín kontraindikovaný (pozri časť 4.3).

Podanie jódovej kontrastnej látky

Intravaskulárne podávanie jódových kontrastných látok môže viesť k nefropatii vyvolanej kontrastnou látkou, čo spôsobuje akumuláciu metformínu a zvýšené riziko laktátovej acidózy. Pred alebo v čase postupu zobrazovania je potrebné prerušiť podávanie metformínu a v podávaní pokračovať nie skôr ako po uplynutí minimálne 48 hodín, za predpokladu, že funkcia obličiek bola opätovne posúdená a považovaná za stabilnú, pozri časti 4.2 a 4.5.

Chirurgický zákrok

Metformín sa musí vysadiť v čase chirurgického zákroku s celkovou, spinálnou alebo epidurálnou anestéziou. Liečba sa nesmie opätovne nasadiť skôr ako 48 hodín po chirurgickom zákroku alebo po obnovení perorálnej výživy a za predpokladu, že došlo k opätovnému vyhodnoteniu funkcie obličiek a pri zistení, že je stabilná.

Pediatrická populácia

Diagnóza diabetes mellitus 2. typu musí byť potvrdená skôr, ako sa začne liečba metformínom.

Počas kontrolovaných klinických štúdií trvajúcich jeden rok sa nezistil žiaden vplyv metformínu na rast a pubertu, ale nie sú k dispozícii žiadne dlhodobé údaje o týchto špecifických ukazovateľoch. Z tohto dôvodu sa u detí liečených metformínom, najmä u predpubertálnych detí, odporúča pozorné sledovanie vplyvu metformínu na tieto parametre.

Deti vo veku 10 až 12 rokov

Iba 15 detí vo veku 10 až 12 rokov bolo zahrnutých do kontrolovaných klinických štúdií s deťmi a s dospelými. Špeciálna pozornosť sa má venovať predpisovaniu metformínu deťom od 10 do 12 rokov, hoci účinnosť a bezpečnosť metformínu sa u týchto detí nelíšila od účinnosti a bezpečnosti u starších detí a dospelých.

Ďalšie upozornenia

Všetci pacienti by mali pokračovať vo svojej diéte s pravidelným rozdelením príjmu sacharidov počas dňa. Pacienti s nadváhou by mali pokračovať v redukčnej diéte.

Zvyčajné laboratórne vyšetrenia na sledovanie diabetu je potrebné vykonávať pravidelne.

Metformín môže znižovať sérové hladiny vitamínu B12. Riziko nízkych hladín vitamínu B12 sa zvyšuje so zvyšujúcou sa dávkou metformínu, dobou liečby a/alebo u pacientov s rizikovými faktormi,

kde je známe, že spôsobujú nedostatok vitamínu B12. V prípade podozrenia na nedostatok vitamínu B12 (ako je anémia alebo neuropatia) je potrebné sledovať sérové hladiny vitamínu B12. U pacientov s rizikovými faktormi spôsobujúcimi nedostatok vitamínu B12 je nutné pravidelné sledovanie vitamínu B12. Liečba metformínom má pokračovať tak dlho, kým je tolerovaná a nie je kontraindikovaná, a má byť poskytnutá vhodná korekčná liečba nedostatku vitamínu B12 v súlade s aktuálnymi klinickými odporúčaniami.

Metformín samotný nespôsobuje hypoglykémiu, ale opatrnosť sa odporúča pri jeho užívaní v kombinácii s inzulínom alebo inými perorálnymi antidiabetikami (napr. deriváty sulfonylurey alebo meglitinidy).

Pomocné látky

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Súbežné používanie, ktoré sa neodporúča

Alkohol

Intoxikácia alkoholom je spojená so zvýšeným rizikom laktátovej acidózy najmä v prípadoch hladovania, nedostatočnej výživy alebo poruchy funkcie pečene.

Jódové kontrastné látky

Pred zobrazovacím vyšetrením alebo v čase zobrazovacieho vyšetrenia sa metformín musí vysadiť a nesmie sa opätovne nasadiť, kým neuplynie minimálne 48 hodín potom, za predpokladu, že došlo k opätovnému vyhodnoteniu funkcie obličiek a zistilo sa, že je stabilná, pozri časti 4.2 a 4.4.

Kombinácia, pri ktorej sa vyžaduje opatrnosť pri používaní

Niektoré lieky môžu nežiaduco ovplyvňovať funkciu obličiek, čo môže zvýšiť riziko laktátovej acidózy, napr. NSAID vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy II (COX), inhibítorov ACE, antagonistov receptora angiotenzínu II a diuretik, obzvlášť kľúčkových diuretik. Ak sa začína používať alebo používa takýto liek v kombinácii s metformínom, je potrebné dôkladné monitorovanie funkcie obličiek.

Lieky s vnútornou hyperglykemickou aktivitou (napr. glukokortikoidy (podávané systémovo a lokálne) a sympatomimetiká)

Môže byť potrebné vykonávať častejšie glykemické kontroly, najmä na začiatku liečby. Ak je to potrebné, upravte dávkovanie metformínu počas liečby uvedenými liekmi a po jej skončení.

Transportéry pre organické kationy (OCT, Organic cation transporters)

Metformín je substrátom pre oba transportéry OCT1 a OCT2

Súbežné podávanie metformínu s:

- inhibítormi OCT1 (ako je verapamil) môže znížiť účinnosť metformínu.
- induktormi OCT1 (ako je rifampicín) môže zvýšiť gastrointestinálnu absorpciu a účinnosť metformínu.
- inhibítormi OCT2 (ako je cimetidín, dolutegravir, ranolazín, trimetoprim, vandetanib, isavukonazol) môže znížiť renálne vylučovanie metformínu, čo vedie k zvýšenej koncentrácii metformínu v plazme.
- inhibítormi oboch OCT1 a OCT2 (ako krizotinib, olaparib) môže ovplyvniť účinnosť a renálnu elimináciu metformínu.

Opatrnosť sa preto odporúča, a to najmä u pacientov s poruchou funkcie obličiek, kedy sa tieto lieky podávajú súbežne s metformínom, pretože koncentrácia metformínu v plazme sa môže zvýšiť. Ak je to

potrebné, môže sa zväžiť úprava dávky metformínu, nakoľko inhibítory/induktory OCT môžu mať vplyv na účinnosť metformínu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nekontrolovaná hyperglykémia v perikoncepčnej fáze a počas gravidity je spojená so zvýšeným rizikom kongenitálnych abnormalít, potratom, hypertenziou navodenou graviditou, preeklampsiou a perinatálnou mortalitou. Počas tehotenstva je dôležité udržiavať hladiny glukózy v krvi čo najbližšie k normálnej hladine, aby sa znížilo riziko nežiaducich následkov súvisiacich s hyperglykémiou pre matku a jej dieťa.

Metformín prechádza placentou a dosahuje hladiny, ktoré môžu byť také vysoké ako sú koncentrácie u matky.

Veľké množstvo údajov u tehotných žien (viac ako 1 000 výsledkov expozície) z kohortovej štúdie založenej na registri a z publikovaných údajov (metaanalýzy, klinické štúdie a registre) nenaznačuje žiadne zvýšené riziko vrodených abnormalít ani fetálnej/neonatólnej toxicity po expozícii metformínom v perikoncepčnej fáze a/alebo počas tehotenstva.

Existujú obmedzené a nepresvedčivé dôkazy o účinku metformínu na dlhodobý výsledok telesnej hmotnosti detí exponovaných *in utero*. Zdá sa, že metformín neovplyvňuje motorický a sociálny vývoj do 4 rokov u detí exponovaných počas tehotenstva, hoci údaje o dlhodobých výsledkoch sú obmedzené.

Ak je to klinicky potrebné, môže sa zväžiť použitie metformínu počas gravidity a v perikoncepčnej fáze ako pridanie alebo alternatíva k inzulínu.

Dojčenie

Metformín sa vylučuje do ľudského materského mlieka. Neboli pozorované žiadne nežiaduce účinky u dojčených novorodencov/detí. Keďže je dostupné limitované množstvo údajov, dojčenie počas liečby metformínom sa neodporúča. Pri rozhodovaní či prerušiť dojčenie je potrebné zohľadniť prínos dojčenia a možné riziko nežiaduceho účinku na dieťa.

Fertilita

Plodnosť samcov alebo samíc potkanov nebola ovplyvnená metformínom, v dávkach vyšších ako 600 mg/kg/deň, ktoré sú približne trikrát vyššie ako je maximálna odporúčaná denná dávka pre ľudí na základe plochy povrchu tela.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Monoterapia metformínom nespôsobuje hypoglykémiu a teda nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Pacientov je však potrebné upozorniť na riziko hypoglykémie pri užívaní metformínu v kombinácii s inými antidiabetickými liekmi (napr. deriváty sulfonylurey, inzulín alebo meglitinidy).

4.8 Nežiaduce účinky

Na začiatku liečby sú najčastejšími nežiaducimi účinkami nauzea, vracanie, hnačka, bolesť brucha a strata chuti do jedla, ktoré vo väčšine prípadov spontánne ustúpia. Na zabránenie ich vzniku sa odporúča užívať metformín v 2 alebo 3 denných dávkach a postupne zvyšovať dávky.

Počas liečby metformínom sa môžu vyskytnúť nasledujúce nežiaduce účinky.

Frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1 Tabuľkový prehľad nežiadúcich účinkov		
Triedy orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Poruchy metabolizmu a výživy	Časté	Zníženie/nedostatok vitamínu B12 (pozri časť 4.4).
	Veľmi zriedkavé	Laktátová acidóza (pozri časť 4.4).
Poruchy nervového systému	Časté	Porucha chuti.
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Gastrointestinálne poruchy ako nauzea, vracanie, hnačka, bolesť brucha a strata chuti do jedla. Tieto nežiaduce účinky sa vyskytujú najčastejšie na začiatku liečby a vo väčšine prípadov sa spontánne upravujú. Na zabránenie vzniku týchto ťažkostí sa odporúča užívať metformín v 2 alebo 3 denných dávkach počas jedla alebo po jedle. Postupné zvyšovanie dávky môže tiež zlepšiť gastrointestinálnu znášanlivosť lieku.
Poruchy pečene a žlčových ciest	Veľmi zriedkavé	Izolované hlásenia abnormalít funkcií pečenej testov alebo hepatitídy, ktoré ustúpili po prerušení liečby metformínom.
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi zriedkavé	Kožné reakcie ako erytém, pruritus, urtikária.

Pediatrická populácia

V publikovaných a postmarketingových údajoch a v kontrolovaných klinických štúdiách na limitovanej pediatrickej populácii vo veku 10-16 rokov, liečenej počas 1 roka sa hlásené nežiaduce účinky povahou a závažnosťou podobali nežiaducim účinkom hláseným u dospelých.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Hypoglykémia sa nepozorovala ani pri dávkach do 85 g metformínium-chloridu, hoci laktátová acidóza sa za takýchto okolností vyskytla. Závažné predávkovanie metformínium-chloridom alebo súbežné riziká môžu viesť k laktátovej acidóze. Laktátová acidóza je urgentný stav a pacient musí byť hospitalizovaný. Najúčinnějšíou metódou odstránenia laktátu a metformínu je hemodialýza.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antidiabetiká, liečivá znižujúce hladinu glukózy v krvi s výnimkou inzulínov, ATC kód: A10BA02

Mechanizmus účinku

Metformín je biguanid s antihyperglykemickými účinkami, znižujúci bazálnu aj postprandiálnu glykémiu. Nestimuluje sekréciu inzulínu a preto nevyvoláva hypoglykémiu.

Metformín môže účinkovať 3 mechanizmami:

- redukcia tvorby hepatálnej glukózy inhibíciou glukoneogenézy a glykogenolýzy,
- zvyšovanie citlivosti na inzulín vo svaloch, zlepšovanie periférneho vychytávania a využitia glukózy,
- a spomalenie intestinálnej absorpcie glukózy.

Metformín stimuluje intracelulárnu syntézu glykogénu účinkom na glykogénsyntázu.

Metformín zvyšuje transportnú kapacitu všetkých doteraz známych typov membránových glukózových transportérov (GLUT).

Farmakodynamické účinky

V klinických štúdiách bolo užívanie metformínu spojené buď so stabilnou telesnou hmotnosťou, alebo s miernym úbytkom hmotnosti.

U ľudí, nezávisle od účinku na glykémiu, má metformín priaznivé účinky na metabolizmus lipidov. Preukázalo sa to pri podávaní terapeutických dávok v kontrolovaných stredne dlhodobých alebo dlhodobých klinických štúdiách: metformín znižuje hladiny celkového cholesterolu, LDL cholesterolu a triglyceridov.

Klinická účinnosť

Prospektívna randomizovaná štúdia (UKPDS) potvrdila dlhodobý priaznivý vplyv intenzívnej kontroly glykémie u dospelých pacientov s diabetom 2. typu.

Analýza výsledkov pacientov s nadváhou liečených metformínom po zlyhaní diéty dokázala:

- významný pokles absolútneho rizika diabetických komplikácií v skupine liečenej metformínom (29,8 prípadov/1 000 pacientorokov) oproti skupine liečenej diétou (43,3 prípadov/1 000 pacientorokov), $p = 0,0023$, a oproti skupinám liečených kombináciou derivátov sulfonylmočoviny a inzulínom v monoterapii (40,1 prípadov/1 000 pacientorokov), $p = 0,0034$;
- významný pokles absolútneho rizika s diabetom súvisiacej mortality: metformín 7,5 prípadov/1 000 pacientorokov, diéta samotná 12,7 prípadov/1 000 pacientorokov, $p = 0,017$;
- významný pokles absolútneho rizika celkovej mortality: metformín 13,5 prípadov/1 000 pacientorokov, oproti diéte samotnej 20,6 prípadov/1 000 pacientorokov ($p = 0,011$) a oproti skupinám kombinovanej terapie derivátmi sulfonylmočoviny a inzulín v monoterapii 18,9 prípadov/1 000 pacientorokov ($p = 0,021$);
- významný pokles absolútneho rizika infarktu myokardu: metformín 11 prípadov/1 000 pacientorokov, diéta samotná 18 prípadov/1 000 pacientorokov ($p = 0,01$).

Prínos klinickej účinnosti metformínu používaného ako liek druhej voľby v kombinácii s derivátmi sulfonylmočoviny nie je dokázaný.

Kombinácia metformínu s inzulínom sa použila u vybraných pacientov s diabetom 1. typu, no klinický prínos tejto kombinácie sa formálne nepotvrdil.

Pediatrická populácia

Kontrolované klinické štúdie na limitovanej pediatrickej populácii vo veku 10–16 rokov liečenej 1 rok preukázali v kontrole glykémie podobnú odpoveď, aká bola pozorovaná u dospelých pacientov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnej dávke tablety metformínium-chloridu sa dosiahne maximálna plazmatická koncentrácia (C_{max}) približne za 2,5 hodiny (t_{max}). Absolútna biologická dostupnosť tablety metformínium-chloridu 500 mg alebo 850 mg je u zdravých jedincov približne 50-60 %. Neabsorbovaná frakcia zistená v stolici po perorálnom podaní bola 20-30 %.

Absorpcia metformínu je po perorálnom podaní saturovateľná a neúplná. Predpokladá sa, že farmakokinetika absorpcie metformínu je nelineárna.

Pri odporúčaných dávkach a dávkovacích schémach metformínu sa rovnovážna plazmatická koncentrácia dosiahne počas 24 až 48 hodín a je zvyčajne nižšia než 1 mikrogram/ml. V kontrolovaných klinických skúšaní neprekročili maximálne plazmatické hladiny metformínu (C_{max}) 5 mikrogramov/ml, ani pri maximálnych dávkach.

Jedlo znižuje rozsah absorpcie metformínu a zároveň ju aj mierne spomaľuje. Po perorálnom podaní 850 mg tablety sa pozorovala o 40 % nižšia maximálna plazmatická koncentrácia, 25 % pokles AUC (plocha pod krivkou) a predĺženie času potrebného na dosiahnutie maximálnej plazmatickej koncentrácie o 35 minút. Klinický význam týchto nálezov nie je známy.

Distribúcia

Väzba na plazmatické bielkoviny je zanedbateľná. Metformín prechádza do erytrocytov. Najvyššia hladina v krvi je nižšia než v plazme a maximum sa dosiahne približne v rovnakom čase. Erytrocyty predstavujú s najväčšou pravdepodobnosťou sekundárny kompartment distribúcie. Priemerný distribučný objem (V_d) sa pohyboval medzi 63 až 276 l.

Biotransformácia

Metformín sa vylučuje v nezmenenej forme močom. U ľudí neboli identifikované žiadne metabolity.

Eliminácia

Renálny klírens metformínu je > 400 ml/min, čo nasvedčuje, že metformín sa vylučuje glomerulárnou filtráciou a tubulárnou sekréciou. Po perorálnom podaní je zdanlivý terminálny polčas eliminácie približne 6,5 hodiny.

Pri poruche funkcie obličiek je renálny klírens znížený proporcionálne ku kreatinínu, preto sa polčas eliminácie predĺži, čo vedie k zvýšeným koncentráciám metformínu v plazme.

Osobitné skupiny populácie

Porucha funkcie obličiek

Dostupné údaje týkajúce sa pacientov so stredne závažnou renálnou insuficienciou sú nedostatočné a v tejto podskupine sa nedá spoľahlivo určiť systémovú expozíciu metformínu na rozdiel od subjektov s normálnymi renálnymi funkciami. Preto je treba prispôbiť dávkovanie s prihliadnutím na klinickú účinnosť/znášanlivosť (pozri časť 4.2).

Pediatrická populácia

Štúdia s jednorazovou dávkou: Po podaní jednorazových dávok 500 mg metformínu vykazovali pediatrickí pacienti podobný farmakokinetický profil, aký bol pozorovaný u zdravých dospelých pacientov.

Štúdia s opakovaným podávaním: Údaje sú obmedzené na jednu štúdiu. Po opakovanom podávaní 500 mg dvakrát denne počas 7 dní pediatrickým pacientom bola maximálna plazmatická koncentrácia (C_{max}) znížená o približne 33 % a systémová expozícia (AUC_{0-t}) približne o 40 %, v porovnaní s dospelými, ktorí dostávali 500 mg dvakrát denne počas 14 dní. Keďže dávka bola individuálne titrovaná na základe kontroly glykémie, majú tieto údaje iba obmedzený klinický význam.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a reprodukčnej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

Hypromelóza 615

Uhličitan sodný, bezvodý

Povidón K 25

Stearát horečnatý

Obal tablety:

Hypromelóza 606

Makrogol 6000

Oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/Al blister, papierová škatuľka.

Veľkosť balenia: 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 120 alebo 180 filmom obalených tabliet.
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Medreg s.r.o.

Na Florenci 2116/15

Nové Město

110 00 Praha 1

Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Metformin Medreg 500 mg: 18/0236/23-S

Metformin Medreg 850 mg: 18/0237/23-S

Metformin Medreg 1 000 mg: 18/0238/23-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 03. novembra 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

05/2025