

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Siofor SR 1000 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 1000 mg metformínium-chloridu, čo zodpovedá 780 mg metformínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta s predĺženým uvoľňovaním.

Biele až sivobiele oválne tablety s vyrazeným „SR 1000“ na jednej strane a bez označenia na druhej strane.

Rozmery tablety: dĺžka 22,00 mm, šírka 10,50 mm, hrúbka 8,90 mm

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba diabetes mellitus typu 2 u dospelých, predovšetkým u obéznych pacientov, keď sa predpísanou diétou a cvičením samotným nedosiahne adekvátna kontrola glykémie. Siofor SR sa môže užívať ako monoterapia alebo v kombinácii s inými perorálnymi antidiabetikami alebo inzulínom.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

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

Monoterapia diabetes mellitus typu 2 a kombinácia s inými perorálnymi antidiabetikami:

- Úvodná liečba sa má začať jednou tabletou Siofor SR 500 mg raz denne s večerným jedlom. Po 10 až 15 dňoch sa odporúča úprava dávky na základe meraní glykémie. Pomalé zvyšovanie dávky môže zlepšiť gastrointestinálnu znášanlivosť.
- Siofor SR 1000 mg sa má užívať jedenkrát denne s večerným jedlom pri maximálnej odporúčanej dávke 2 tablety denne.
- Siofor SR 1000 mg je určený ako udržiavacia liečba u pacientov, ktorí sú v súčasnosti liečení dávkou 1000 mg alebo 2000 mg metformínium-chloridu. Denná dávka Sioforu SR má pri zmene liečby zodpovedať súčasnej dennej dávke metformínium-chloridu.
- U pacientov liečených metformínium-chloridom v dávke vyššej ako 2000 mg denne sa zmena liečby na Siofor SR neodporúča.
- Ak sa nedosiahne kontrola glykémie pri dávkovaní Sioforu SR jedenkrát denne pri maximálnej dávke 2000 mg denne, má sa zvážiť schéma dávkovania dvakrát denne s podaním oboch dávok s ranným a večerným jedlom. Ak sa aj napriek tomu kontrola glykémie nedosiahne, u pacientov je možná zmena na liečbu štandardnými tabletami metformínium-chloridu až do maximálnej dávky 3000 mg denne.

- Ak pacient prechádza z iného perorálneho antidiabetika, titrácia sa má začať Sioforom SR 500 mg, a až potom prejsť na Siofor SR 1000 mg ako je uvedené vyššie.

Kombinácia s inzulínom

Metformínium-chlorid a inzulín sa môžu používať v kombinovanej terapii, aby sa dosiahla lepšia kontrola glukózy v krvi.

Zvyčajná začiatková dávka je jedna tableta Siofor SR 500 mg jedenkrát denne, zatiaľ čo dávka inzulínu sa upravuje na základe meraní glukózy v krvi.

Po titracii dávky sa môže zvážiť prechod na Siofor SR 1000 mg.

U pacientov už liečených metformínom a inzulínom v kombinovanej terapii má byť dávka lieku Siofor SR 1000 mg ekvivalentná dennej dávke tabliet s obsahom metformínu, až do maximálnej dávky 2000 mg podávanej s večerným jedlom, zatiaľ čo dávka inzulínu je upravená na základe meraní hodnôt glukózy v krvi.

Starší ľudia

U starších jedincov sa má dávkovanie metformínu upraviť na základe funkcie obličiek, kvôli jej možnému zníženiu. Potrebná je pravidelná kontrola funkcie obličiek (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	Ďalšie uváženie
60 – 89	2000 mg	Je možné zvážiť zníženie dávky vzhľadom na pokles funkcie obličiek.
45 – 59	2000 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	1000 mg	
< 30	-	Metformín je kontraindikovaný.

Pediatrická populácia

Z dôvodu nedostatku dostupných údajov sa Siofor SR nemá používať u detí.

Spôsob podávania

Tablety sa majú prehltnúť celé a zapíť vodou. Nemajú sa žuvať alebo drviť.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na metformín alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Akýkoľvek typ akútnej metabolickej acidózy (ako napríklad laktátová acidóza, diabetická ketoacidóza).
 - Diabetická prekóma
 - Závažné zlyhanie obličiek (GFR < 30 ml/min).
 - Akútne stavy, ktoré môžu ovplyvniť renálne funkcie, ako je:
 - dehydratácia,
 - závažná infekcia,
 - šok.

- Ochorenie, ktoré môže spôsobiť hypoxiu tkaniva (najmä akútne ochorenie alebo zhoršenie chronického ochorenia), ako napríklad:
 - dekompenzované zlyhanie srdca,
 - respiračné zlyhanie,
 - nedávno prekonaný 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 kardiorepiračnom 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 opatrnosťou. Ďalšie rizikové faktory laktátovej acidózy sú nadmerné požívanie alkoholu, hepatálna insuficiencia, nedostatočne kompenzovaný 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 ošetrenie. 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.

Lekár musí informovať pacientov o riziku a príznakoch laktátovej acidózy.

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 sa má stanoviť pred začatím liečby a potom v pravidelných intervaloch, 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.

Funkcia srdca

U pacientov so srdcovým zlyhávaním je zvýšené riziko hypoxie a renálnej insuficiencie. Pacienti so stabilným chronickým srdcovým zlyhávaním môžu užívať metformín vtedy, ak sa pravidelne monitoruje funkcia srdca a obličiek.

U pacientov s akútnym a nestabilným srdcovým zlyhávaním je užívanie metformínu kontraindikované (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 pokračujte nie skôr ako po uplynutí minimálne 48 hodín, za predpokladu, že funkcia obličiek bola opätovne posúdená a považovaná za stabilnú, pozrite 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.

Iné opatrenia

Všetci pacienti majú pokračovať v ich diéte s pravidelne rozdeleným denným príjmom sacharidov. Pacienti s nadváhou majú pokračovať v ich nízkoenergetickej diéte.

Pravidelne sa majú vykonávať zvyčajné laboratórne vyšetrenia na monitorovanie diabetu.

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

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

V stolici môžu byť prítomné zvyšky tabliet. Pacienti majú byť upozornení, že je to normálne (je to zvyšok matrice tablety, z ktorej sa uvoľňuje liečivo).

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Súbežné užívanie, ktoré sa neodporúča

Alkohol

Intoxikácia alkoholom je spojená so zvýšeným rizikom laktátovej acidózy najmä v prípade 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 diuretík, obzvlášť kľúčkových diuretík. Ak sa začína používať alebo používa takýto liek v kombinácii s metformínom, je potrebné dôkladné monitorovanie funkcie obličiek.

Lieky, ktoré majú vlastnú hyperglykemickú aktivitu (napríklad glukokortikoidy (systémové a lokálne podanie) a sympatomimetiká).

Môže byť potrebné častejšie monitorovanie hladiny glukózy v krvi, hlavne na začiatku terapie. V prípade potreby sa má upraviť dávkovanie metformínu počas liečby s iným liekom a po jej ukončení.

Transportéry pre organické kationy (organic cation transporters, OCT)

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 renálnu elimináciu metformínu, čo vedie k zvýšenej koncentrácii metformínu v plazme.
- inhibítormi oboch OCT1 a OCT2 (ako je krizotinib, olaparib) môže zmeniť účinnosť a renálnu elimináciu metformínu.

Preto sa, najmä u pacientov s poruchou funkcie obličiek, odporúča opatrnosť pri súbežnom podávaní týchto liečiv s metformínom, pretože sa môže zvýšiť koncentrácia metformínu v plazme. Ak je to potrebné, môže sa zväziť úprava dávky metformínu, nakoľko inhibítory/induktory OCT môžu zmeniť 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 počas gravidity na dlhodobý výsledok telesnej hmotnosti detí. 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 zväziť použitie metformínu počas gravidity a v perikoncepčnej fáze ako prídanie alebo alternatíva k inzulínu.

Dojčenie

Metformín sa vylučuje do materského mlieka. U dojčených novorodencov/dojčiat sa nepozorovali žiadne nežiaduce účinky. Avšak, pretože sú dostupné iba obmedzené údaje, počas liečby metformínom sa dojčenie neodporúča. Treba rozhodnúť, či sa preruší dojčenie, pričom treba vziať do úvahy prínos dojčenia a možné riziko nežiaducich účinkov pre dieťa.

Fertilita

Podávanie metformínu potkanom 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, nemalo žiaden vplyv na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

Avšak, pacienti majú byť upozornení na riziko vzniku hypoglykémie, keď sa metformín užíva v kombinácii s inými antidiabetikami (napr. derivátmi sulfonylmočoviny, inzulínom alebo meglitinidmi).

4.8 Nežiaduce účinky

Na základe postmarketingových údajov a kontrolovaných klinických štúdií bol charakter a závažnosť nežiaducich účinkov, ktoré sa hlásili u pacientov liečených metformínom s predĺženým uvoľňovaním podobný tomu, ktorý sa hlásil u pacientov liečených metformínom s okamžitým uvoľňovaním.

Najčastejšie nežiaduce účinky na začiatku liečby sú nauzea, vracanie, hnačka, bolesť brucha a strata chuti do jedla, ktoré vo väčšine prípadov spontánne ustúpia.

Nasledujúce nežiaduce reakcie sa môžu objaviť pri užívaní Sioforu SR.

Častota výskytu je definovaná nasledovne:

Veľmi časté:	≥ 1/10
Časté:	≥ 1/100 to < 1/10
Menej časté:	≥ 1/1,000 to < 1/100
Zriedkavé:	≥ 1/10,000 to < 1/1,000
Veľmi zriedkavé:	< 1/10,000
Neznáme:	(z dostupných údajov)

V rámci každej skupiny frekvencie sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

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:

- Poruchy chuti.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Veľmi časté:

- Gastrointestinálne poruchy ako nauzea, vracanie, hnačka, bolesť brucha a strata chuti do jedla. Tieto nežiaduce účinky sa najčastejšie vyskytujú na začiatku terapie a vo väčšine prípadov spontánne vymiznú. Pomalé zvyšovanie dávky môže tiež zlepšiť gastrointestinálnu toleranciu.

Poruchy pečene a žľových ciest

Veľmi zriedkavé:

- Ojedinelé hlásenia abnormálnych výsledkov testov pečeňových funkcií alebo hepatitída, ktorá sa vyliečila po vysadení metformínu.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Veľmi zriedkavé:

- Kožné reakcie ako erytém, pruritus, urtikária.

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 pri dávkach do 85 g metformínu, hoci za týchto podmienok sa vyskytla laktátová acidóza. Vysoká dávka alebo sprievodné riziká môžu viesť k laktátovej acidóze. Laktátová acidóza je medicínsky naliehavý stav a musí sa liečiť v nemocnici. Najúčinnnejším spôsobom odstránenia laktátu a metformínu je hemodialýza.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antidiabetiká s výnimkou inzulínov, biguanidy

ATC kód: A10BA02

Metformín je biguanid s antihyperglykemickými účinkami, znižujúci bazálnu aj postprandiálnu hladinu glukózy v plazme. Nestimuluje sekréciu inzulínu, a preto nevyvoláva hypoglykémiu.

Mechanizmus účinku

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 typov prenášačov glukózy cez membrány (GLUT).

Farmakodynamický účinok

V klinických štúdiách je stabilita telesnej hmotnosti alebo mierne zníženie telesnej hmotnosti najvýznamnejší neglykemický účinok metformínu.

U ľudí má metformín s okamžitým uvoľňovaním priaznivý vplyv na metabolizmus lipidov, nezávisle od svojho účinku na glykémiu. Preukázalo sa to pri podávaní terapeutických dávok v kontrolovaných stredne dlhodobých alebo dlhodobých klinických štúdiách: metformín s okamžitým uvoľňovaním znižuje hladiny celkového cholesterolu, LDL cholesterolu a triglyceridov. Podobný účinok sa

nepreukázal pri podávaní liekových foriem s predĺženým uvoľňovaním, pravdepodobne z dôvodu večerného užívania. Môže sa vyskytnúť aj zvýšenie triglyceridov.

Klinická účinnosť

Prospektívna randomizovaná štúdia (UKPDS) preukázala dlhodobý prínos intenzívnej kontroly glykémie u pacientov s diabetom typu 2, ktorí boli liečení metformínom s okamžitým uvoľňovaním ako liečbou prvej voľby po zlyhaní diéty. Analýza výsledkov u obéznych pacientov liečených metformínom po zlyhaní samotnej diéty ukázala:

- signifikantné zníženie absolútneho rizika akýchkoľvek komplikácií spojených s diabetom v skupine liečenej metformínom (29,8 prípadov/ 1000 pacientorokov) oproti skupine liečenej samotnou diétou (43,3 prípadov/ 1000 pacientorokov), $p = 0,0023$, a oproti skupinám liečeným kombináciou so sulfonfylmočovinou a monoterapiou inzulínom (40,1 prípadov/ 1000 pacientorokov), $p = 0,0034$.
- signifikantnú redukciu absolútneho rizika mortality spojenej s diabetom: metformín 7,5 prípadov/1000 pacientorokov, diéta samotná 12,7 prípadov/1000 pacientorokov, $p = 0,017$;
- signifikantnú redukciu absolútneho rizika celkovej mortality: metformín 13,5 prípadov/1000 pacientorokov oproti skupine liečenej samotnou diétou 20,6 prípadov/1000 pacientorokov ($p = 0,011$) a oproti skupinám liečeným kombináciou so sulfonfylmočovinou a monoterapiou inzulínom 18,9 prípadov/1000 pacientorokov, ($p = 0,021$);
- signifikantnú redukciu absolútneho rizika infarktu myokardu: metformín 11 prípadov/1000 pacientorokov, diéta samotná 18 prípadov/1000 pacientorokov ($p = 0,01$).

Prínos týkajúci sa klinickej účinnosti metformínu používaného ako liek druhej voľby v kombinácii s derivátmi sulfonfylmočoviny sa nepreukázal.

U diabetu typu 1 sa u vybraných pacientov použila kombinácia metformínu a inzulínu, ale klinický prospech tejto kombinácie sa formálne nedokázal.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po jednorazovom perorálnom podaní 1000 mg tablety metformínu po jedle (s predĺženým uvoľňovaním) sa priemerne po 5 hodinách (v rozmedzí 4 až 10 hodín) dosahuje priemerná maximálna plazmatická koncentrácia 1214 ng/ml.

Preukázalo sa, že u zdravých jedincov po jedle a nalačno je metformín 1000 mg (s predĺženým uvoľňovaním) bioekvivalentný s metformínom 500 mg (s predĺženým uvoľňovaním) pri podaní 1000 mg dávky s ohľadom na c_{max} a AUC.

Podobne, ako v prípade liekových foriem s okamžitým uvoľňovaním, sa hodnota c_{max} a AUC v rovnovážnom stave nezvyšovala proporcionálne s podanou dávkou. Krivka závislosti plazmatickej koncentrácie lieku od času (AUC) po jednorazovom perorálnom podaní 2000 mg tablety metformínu s predĺženým uvoľňovaním je podobná tej, ktorá sa pozorovala po podaní 1000 mg tabliet metformínu s okamžitým uvoľňovaním dvakrát denne.

Intrasubjektívna variabilita maximálnej plazmatickej koncentrácie (c_{max}) a AUC metformínu s predĺženým uvoľňovaním je porovnateľná s tou, ktorá sa pozorovala po podávaní tabliet metformínu s okamžitým uvoľňovaním.

Pri podaní 1000 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním po jedle sa hodnota AUC zvýšila o 77 % (c_{max} sa zvýšila o 26% a t_{max} sa mierne predĺžila asi o 1 hodinu).

Zloženie jedla takmer neovplyvňuje priemernú absorpciu metformínu v liekovej forme s predĺženým uvoľňovaním.

Po opakovanom podávaní až 2000 mg metformínu vo forme tabliet s predĺženým uvoľňovaním sa nepozorovala žiadna kumulácia.

Distribúcia

Väzba na plazmatické bielkoviny je zanedbateľná. Metformín preniká do erytrocytov. Najvyššia koncentrácia v celej krvi je nižšia ako v plazme a dosiahne sa približne v rovnakom čase. Erytrocyty sú pravdepodobne sekundárnou oblasťou distribúcie. Priemerný distribučný objem (V_d) sa pohybuje medzi 63 - 276 l.

Biotransformácia

Metformín sa vylučuje nezmenený močom. U ľudí sa nezistili žiadne metabolity.

Eliminácia

Renálny klírens metformínu je > 400 ml/min, čo indikuje, že metformín sa eliminuje glomerulárnou filtráciou a tubulárnou sekréciou. Po aplikácii perorálnej dávky je evidentný terminálny eliminačný polčas približne 6,5 hodiny.

Pri funkčnom poškodení obličiek sa znižuje renálny klírens proporčne ku kreatinínu a tak sa eliminačný polčas predlžuje, čo vedie k zvýšeniu hladín metformínu v plazme.

Charakteristika v osobitných skupinách pacientov

Porucha funkcie obličiek

Dostupné údaje u jedincov so stredne závažnou renálnou insuficienciou sú nedostatočné a v tejto podskupine sa nedá spoľahlivo určiť systémová expozícia metformínu v porovnaní s jedincami s normálnou funkciou obličiek. Preto sa má úprava dávky vykonať s prihliadnutím na klinickú účinnosť/znášanlivosť (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

stearát horečnatý
bezvodý koloidný oxid kremičitý
sodná soľ karmelózy
hypromelóza

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

15, 30, 60, 90 alebo 120 tabliet s predĺženým uvoľňovaním v blistri zloženom z hliníkovej fólie a PVC.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlín
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

18/0374/18-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 26. november 2018

Dátum posledného predĺženia registrácie: 17. mája 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2025