

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Metfogamma 1000
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 1000 mg metformínium-chloridu, čo zodpovedá 780 mg bázy metformínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalené tablety.

Biele, podlhovasté filmom obalené tablety so zárezom na jednej strane a hlbokou deliacou ryhou na druhej strane. Tablety sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba diabetes mellitus 2. typu, najmä u obéznych pacientov, keď sa predpísanou diétou a cvičením samostatným nedosiahne adekvátna kontrola glykémie.

- U dospelých sa Metfogamma 1000 môže používať v monoterapii alebo v kombinácii s inými perorálnymi antidiabetikami alebo s inzulínom.
- U detí vo veku od 10 rokov a u dospievajúcich sa Metfogamma 1000 môže používať v monoterapii alebo v kombinácii s inzulínom.

Zistilo sa, že použitie metformínium-chloridu ako lieku prvej voľby u dospelých obéznych pacientov s diabetom 2. typu po nedostatočných dietetických opatreniach 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 podávaná počas alebo po jedle.

Po 10 až 15 dňoch sa má dávka upraviť podľa výsledkov glykémie. Postupné zvyšovanie dávky môže zlepšiť gastrointestinálnu znášanlivosť.

Pacienti, ktorí užívajú vysoké dávky metformínium-chloridu (2 až 3 g denne), môžu užívať namiesto dvoch filmom obalených tabliet Metfogammy 500 jednu filmom obalenú tabletu Metfogammy 1000.

Maximálna odporúčaná dávka je 3 g metformínium-chloridu denne, užívaná v 3 samostatných dávkach.

Ak sa plánuje prechod z iného perorálneho antidiabetika: prerušte liečbu iným liečivom a začnite liečbu metformínom s vyššie uvedenou dávkou.

Kombinácia s inzulínom

Metformín a inzulín sa môžu použiť v kombinácii za účelom dosiahnutia lepšej kontroly glykémie. Zvyčajná začiatková dávka metformínium-chloridu je 500 mg alebo 850 mg 2 alebo 3-krát denne, kým dávkovanie inzulínu sa upraví na základe výsledkov glykémie.

Starší pacienti

Dávkovanie metformínu sa upravuje na základe renálnej funkcie, vzhľadom na možnosť zníženej renálnej funkcie u starších pacientov. Z týchto dôvodov je potrebné pravidelne monitorovať funkciu 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. každé 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

- Metfogamma 1000 sa môže používať u detí od 10 rokov a dospelých.
- Zvyčajná začiatková dávka je 500 mg alebo 850 mg metformínium-chloridu jedenkrát denne, podaná počas alebo po jedle.

Po 10 až 15 dňoch sa má dávka upraviť na základe výsledkov glykémie. Postupné zvyšovanie dávky môže zlepšiť gastrointestinálnu znášanlivosť. Maximálna odporúčaná dávka je 2 g metformínium-chloridu denne, užívaná v 2 alebo 3 samostatných dávkach.

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 funkcie obličiek (GFR < 30 ml/min).
- Akútne stavy, ktoré môžu zhoršiť funkciu obličiek, ako je
dehydratácia,
závažná infekcia,
šok,

- Ochorenie, ktoré môže spôsobiť hypoxiu tkanív (predovšetkým akútne alebo zhoršujúce sa chronické ochorenie), napr. dekompenzované srdcové zlyhanie, 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 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.

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.

Funkcie srdca

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

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

Podanie jódových kontrastných látok

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.

Pediatrická populácia

Pred začatím liečby metformínom sa musí potvrdiť diagnóza diabetes mellitus 2. typu. Počas jednoročných kontrolovaných klinických skúšaní sa nezaznamenal žiadny účinok metformínu na rast a dospievanie, avšak nie sú k dispozícii žiadne dlhodobé údaje o týchto špecifických ukazovateľoch. Preto sa odporúča pozorné sledovanie účinku metformínu na tieto parametre u detí, najmä u detí v predpubertálnom veku.

Deti vo veku medzi 10. a 12. rokom

Len 15 pacientov vo veku od 10 – 12 rokov bolo zaradených do kontrolovaných klinických skúšaní, ktoré sa vykonávali u detí a dospievajúcich. Aj keď sa účinnosť a bezpečnosť metformínu u týchto detí neodlišovala od účinnosti a bezpečnosti u starších detí a dospievajúcich, odporúča sa zvýšená opatrnosť pri predpisovaní deťom vo veku od 10 – 12 rokov.

Iné opatrenia

Všetci pacienti musia dodržiavať diétu s pravidelne rozdeleným denným príjmom cukrov. Pacienti s nadváhou majú pokračovať v ich nízkoenergetickej diéte.

Rutinné laboratórne vyšetrenia na monitorovanie cukrovky sa majú 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.

Samotný metformín nespôsobuje hypoglykémiu, ale opatrnosť sa odporúča pri používaní v kombinácii s inzulínom alebo s inými perorálnymi antidiabetikami (napr. deriváty sulfonylmočoviny alebo meglitinidy).

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 poškodenia 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 (napr. glukokortikoidy [systémové a lokálne podanie] a sympatomimetiká)

Môže byť potrebné častejšie monitorovanie hladiny glukózy v krvi, hlavne na začiatku liečby. Ak je to potrebné, upravte dávkovanie metformínu počas liečby uvedeným liekom a po jeho ukončení.

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, keď sa tieto lieky podávajú súbežne s metformínom, pretože sa koncentrácia metformínu v plazme môže zvýšiť. Ak je to potrebné, môže sa zvážiť 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 vrodenných abnormalít ani fetálnej/neonatálnej 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 zvážiť použitie metformínu počas gravidity a v perikoncepčnej

fáze ako pridanie alebo alternatíva k inzulínu.

Dojčenie

Metformín sa vylučuje do ľudského mlieka. Neboli pozorované žiadne nežiaduce účinky u dojčených novorodencov/dojčiat. Keďže sú dostupné iba obmedzené údaje, dojčenie sa neodporúča počas liečby s metformínom. Rozhodnutie, či prerušiť dojčenie, sa má vykonať po zvážení prínosu dojčenia a potenciálneho rizika vzniku nežiaducich účinkov u dieťaťa.

Fertilita

Podávanie metformínu samcom alebo samičkám 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 Ovplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Monoterapia metformínom nespôsobuje hypoglykémiu, a preto nemá žiaden vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhu strojov.

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

4.8 Nežiaduce účinky

Na začiatku liečby sú najčastejšími nežiaducimi reakciami nauzea, vracanie, hnačka, abdominálna bolesť a strata chuti do jedla, ktoré vo väčšine prípadov spontánne odznejú. Na ich predchádzanie sa odporúča užívať metformín v 2 alebo 3 denných dávkach a dávky pomaly zvyšovať.

Počas liečby metformínom sa môžu vyskytnúť nasledujúce nežiaduce účinky. Ich 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 ($< 1/10\,000$); neznáme (z dostupných údajov)

V každej skupine frekvencií sú nežiaduce reakcie zoradené s klesajúcou závažnosťou.

Trieda orgánových systémov	Nežiaduce liekové reakcie	Frekvencia
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	Zníženie/nedostatok vitamínu B ₁₂ (pozri časť 4.4)	časté
	Laktátová acidóza (pozri časť 4.4)	veľmi zriedkavé
<i>Poruchy nervového systému</i>	Poruchy chuti	časté
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	Poruchy gastrointestinálneho traktu ako nauzea, vracanie, hnačka, abdominálna bolesť a strata chuti do jedla. Tieto nežiaduce účinky sa najčastejšie vyskytujú na začiatku liečby a vo väčšine prípadov spontánne odznejú. Na ich predchádzanie sa odporúča užívať metformín v 2 alebo 3 denných dávkach počas jedla alebo po jedle. Pomalé zvyšovanie dávky môže tiež zlepšiť gastrointestinálnu toleranciu.	veľmi časté
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>	Ojedinelé hlásenia abnormálnych výsledkov testov pečeňových funkcií alebo hepatitída, ktorá sa upravila po vysadení metformínu.	veľmi zriedkavé
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	Kožné reakcie ako erytém, pruritus, urtikária.	veľmi zriedkavé

Pediatrická populácia:

V publikovaných údajoch a v údajoch získaných po uvedení lieku na trh a v kontrolovaných klinických skúšaníach u limitovaného počtu pediatrickej populácie vo veku 10 - 16 rokov liečenej počas jedného roka, boli nežiaduce účinky podobného typu a závažnosti ako tie, ktoré boli hlásené 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 pri dávkach až do 85 g metformínium-chloridu, hoci za týchto podmienok sa vyskytla laktátová acidóza. Vysoké predávkovanie s metformínom alebo prítomnosť sprievodných rizík môže viesť k laktátovej acidóze. Laktátová acidóza je medicínsky naliehavý prípad 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

Mechanizmus účinku

Metformín je biguanid s antihyperglykemickými účinkami, znižujúci bazálnu ako aj postprandiálnu glykémiu. Nestimuluje sekréciu inzulínu a preto nevyvoláva hypoglykémiu. Metformín znižuje bazálnu hyperinzulinémiu a v kombinácii s inzulínom znižuje potrebu inzulínu.

Metformín uplatňuje svoj antihyperglykemický účinok viacerými mechanizmami:

Metformín znižuje produkciu glukózy v pečeni.

Metformín uľahčuje vychytávanie a utilizáciu glukózy v periférnych tkanivách, čiastočne zvýšením účinku inzulínu.

Metformín mení pohyb glukózy v čreve: Vychytávanie z obehu sa zvyšuje a vstrebávanie z potravy sa znižuje. Ďalšie mechanizmy pripisované črevu zahŕňajú zvýšenie uvoľňovania glukagónu podobného peptidu 1 (GLP-1) a zníženie resorpcie žľových kyselín. Metformín mení črevný mikrobióm.

Metformín môže zlepšiť lipidový profil u pacientov s hyperlipidémiou.

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

Metformín je aktivátorom adenosínmonofosfát-proteín-kinázy (AMPK) a zvyšuje transportnú kapacitu všetkých známych typov membránových glukózových transportérov (GLUTs).

Klinická účinnosť a bezpečnosť

V prospektívnej randomizovanej (UKPDS) štúdii sa zistil dlhodobý priaznivý vplyv intenzívnej kontroly glykémie u dospelých pacientov s diabetes mellitus 2. typu.

Analýza výsledkov pacientov s nadváhou liečených metformínom po zlyhaní samotnej diéty ukázala:

- signifikantné zníženie absolútneho rizika akejkoľvek komplikácie spojennej s diabetom v skupine liečenej metformínom (29,8 prípadov/ 1000 pacientorokov) oproti skupine so samotnou diétou (43,3 prípadov/ 1000 pacientorokov), $p=0,0023$, ako aj oproti skupinám liečeným kombináciou s derivátmi sulfonylmočoviny a monoterapiou inzulínom (40,1 prípadov/ 1000 pacientorokov), $p=0,0034$;

- signifikantné zníženie absolútneho rizika mortality spojenej s diabetom: metformín 7,5 prípadov/ 1000 pacientorokov oproti samotnej diéte 12,7 prípadov/ 1000 pacientorokov, $p=0,017$;
- signifikantné zníženie absolútneho rizika celkovej mortality: metformínium 13,5 prípadov/ 1000 pacientorokov oproti samotnej diéte 20,6 prípadov/ 1000 pacientorokov ($p=0,011$) a oproti skupinám liečeným kombináciou sulfonylmočoviny a samotným inzulínom 18,9 prípadov/ 1000 pacientorokov, ($p=0,021$);
- signifikantné zníženie absolútneho rizika infarktu myokardu: metformín 11 prípadov/ 1000 pacientorokov, diéta samotná 18 prípadov/ 1000 pacientorokov ($p=0,01$).

Pri používaní metformínu ako lieku druhej voľby v kombinácii s derivátom sulfonylmočoviny sa nepreukázal prínos vzhľadom ku klinickému výsledku.

U vybraných pacientov s diabetes mellitus typu 1 sa použila kombinácia metformínu a inzulínu, ale klinický prínos tejto kombinácie sa formálne nepotvrdil.

Pediatrická populácia

Kontrolované klinické štúdie na limitovanej detskej populácii vo veku 10 až 16 rokov liečenej počas 1 roka preukázali podobnú odpoveď v kontrole glykémie ako bola pozorovaná u dospelých.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnej dávke tabliet metformínium-chloridu sa dosiahne maximálna plazmatická koncentrácia (C_{max}) približne za 2,5 hodiny (t_{max}). Absolútna biologická dostupnosť filmom obalených tabliet s obsahom 500 mg a 850 mg metformínium-chloridu je u zdravých jedincov približne 50 – 60 %. Po perorálnej dávke neabsorbovaná frakcia zachytená v stolici bola 20 – 30 %.

Po perorálnom podaní je absorpcia metformínu saturovateľná a neúplná. Predpokladá sa, že farmakokinetika absorpcie metformínu je nelineárna.

Pri odporúčaných dávkach a dávkovacích schémach metformínu sa dosiahnu rovnovážne plazmatické koncentrácie v priebehu 24 až 48 hodín a všeobecne sú nižšie ako 1 $\mu\text{g/ml}$. V kontrolovaných klinických štúdiách maximálne plazmatické hladiny metformínu (C_{max}) nepresiahli 5 $\mu\text{g/ml}$, a to ani pri maximálnych dávkach.

Jedlo znižuje rozsah a mierne spomaľuje absorpciu metformínu. Po perorálnom podaní dávky 850 mg tabliet sa pozorovala o 40 % nižšia maximálna plazmatická koncentrácia, 25 % zníženie AUC (plocha pod krivkou) a o 35 minút sa predĺžil čas na dosiahnutie maximálnej plazmatickej koncentrácie. Klinický význam týchto znížení nie je známy.

Distribúcia

Väzba na plazmatické bielkoviny je zanedbateľná. Metformín preniká do erytrocytov. Maximálna koncentrácia v krvi je nižšia ako v plazme a dosiahne sa približne v rovnakom čase. Erytrocyty sú pravdepodobne sekundárnou oblasťou distribúcie. Stredný 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 $>400 \text{ ml/min}$, čo naznačuje, že metformín sa eliminuje glomerulárnou filtráciou a tubulárnou sekréciou. Po perorálnej dávke je terminálny eliminačný polčas približne 6,5 hodiny.

Pri poškodenej činnosti obličiek sa znižuje renálny klírens proporcionálne s kreatinínom a tak sa predlžuje eliminačný polčas, čo vedie k zvýšeniu hladín metformínu v plazme.

Charakteristiky v špecifických skupinách pacientov

Poškodenie obličiek

Dostupné údaje týkajúce sa pacientov s miernou 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 jednorazovej dávke 500 mg metformínium-chloridu sa u pediatrických pacientov zistil podobný farmakokinetický profil ako u zdravých dospelých osôb. Štúdia s viacnásobnou dávkou: Údaje sa obmedzujú na jednu štúdiu. Po opakovaných dávkach 500 mg 2-krát denne po 7 dní pediatrickým pacientom bola maximálna plazmatická koncentrácia (C_{max}) znížená o približne 33 % a systémová expozícia (AUC_{0-t}) znížená o približne 40 % v porovnaní s dospelými diabetikmi, ktorí opakovane užívali dávku 2-krát denne 500 mg po dobu 14 dní. Keďže sa dávka stanovuje individuálne na základe glykémie, klinický význam je obmedzený.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, 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

povidón K25
hypromelóza
oxid titaničitý (E171)
stearát horečnatý
makrogol 6000

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

15, 30, 60, 120 a 600 (20 x 30) filmom obalených tabliet v blistrových baleniach (PVC/ALU).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s miestnymi požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG
Flugfeld-Allee 24
71034 Böblingen
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

18/0496/07-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 20. decembra 2007

Dátum posledného predĺženia registrácie: 27. októbra 2011

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2025