

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Metformin Sandoz 500 mg
Metformin Sandoz 750 mg
Metformin Sandoz 1000 mg
tablety s predĺženým uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Metformin Sandoz 500 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním:

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

Metformin Sandoz 750 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním:

Každá tableta obsahuje 750 mg metformínium-chloridu, čo zodpovedá 585 mg metformínu.

Metformin Sandoz 1000 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním:

Každá tableta 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.

Metformin Sandoz 500 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním:

Sivobiele, oválne, bikonvexné filmom obalené tablety, hladké na oboch stranách.

Približné rozmery: 15 mm x 8,5 mm.

Metformin Sandoz 750 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním:

Sivobiele, bikonvexné filmom obalené tablety tvaru kapsuly, hladké na oboch stranách.

Približné rozmery: 19,1 mm x 9,3 mm.

Metformin Sandoz 1000 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním:

Sivobiele, oválne, bikonvexné filmom obalené tablety, hladké na oboch stranách.

Približné rozmery: 20,4 mm x 9,7 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba diabetu mellitus 2. typu u dospelých, hlavne u obéznych pacientov, ak sa diétou a cvičením nedosiahne adekvátna kontrola glykémie. Metformin Sandoz môže byť používaný v monoterapii alebo v kombinácii s inými perorálnymi antidiabetikami alebo 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 pri liečbe diabetu mellitus 2. typu a kombinácia s inými perorálnymi antidiabetikami:

- Zvyčajná začiatková dávka je jedna tableta lieku Metformin Sandoz 500 mg jedenkrát denne.
- Po 10 až 15 dňoch sa má dávka upraviť na základe hodnôt glykémie. Postupné zvyšovanie dávky môže zlepšiť gastrointestinálnu znášanlivosť. Maximálna odporúčaná dávka je 2000 mg (4 tablety) denne.
- Dávka sa má zvyšovať po častiach o 500 mg každý 10. až 15. deň, maximálne na 2000 mg jedenkrát denne večer s jedlom. Ak sa dávkou 2000 mg jedenkrát denne nedosiahne kontrola glykémie, má sa zväziť dávka 1000 mg dvakrát denne, obidve dávky lieku Metformin Sandoz sa majú podávať s jedlom ráno a večer. Ak sa stále nedosiahne kontrola glykémie, pacientom možno zmeniť liečbu na liečbu štandardnými (s okamžitým uvoľňovaním) tabletami s obsahom metformínu až s maximálnou dávkou 3000 mg denne.
- U pacientov, ktorí už boli liečení tabletami s obsahom metformínu, má byť začiatková dávka lieku Metformin Sandoz ekvivalentná dennej dávke tablet s okamžitým uvoľňovaním s obsahom metformínu. U pacientov liečených metformínom v dávke vyššej ako 2000 mg denne sa zmena liečby na Metformin Sandoz neodporúča.
- V prípade zmeny z iného perorálneho antidiabetika: liečba predchádzajúcim liekom sa má ukončiť a má sa začať s liekom Metformin Sandoz v dávke uvedenej vyššie.
- Metformin Sandoz 750 mg a Metformin Sandoz 1000 mg sú určené pacientom, ktorí sú už liečení tabletami s obsahom metformínu (s predĺženým alebo okamžitým uvoľňovaním).
- Dávka lieku Metformin Sandoz 750 mg alebo Metformin Sandoz 1000 mg má byť ekvivalentná dennej dávke tablet s obsahom metformínu (s predĺženým alebo okamžitým uvoľňovaním), po maximálnu dávku 1500 mg alebo 2000 mg, podávanú večer s jedlom.

Kombinácia s inzulínom

Metformín a inzulín sa môžu používať v kombinovanej liečbe na dosiahnutie lepšej kontroly glykémie. Zvyčajná začiatková dávka lieku Metformin Sandoz je jedna 500 mg tableta jedenkrát denne, kým sa dávka inzulínu upraví na základe hodnôt glykémie.

U pacientov už liečených metformínom a inzulínom v kombinovanej liečbe, dávka lieku Metformin Sandoz 750 mg alebo Metformin Sandoz 1000 mg má byť ekvivalentná dennej dávke tablet s obsahom metformínu po maximálnu dávku 1500 mg alebo 2000 mg, podávanú večer s jedlom, kým sa dávka inzulínu upraví na základe hodnôt glykémie.

Starší ľudia

Vzhľadom na možnú zníženú funkciu obličiek u starších pacientov má byť dávka metformínu upravená na základe funkcie obličiek. Je potrebné pravidelné hodnotenie funkcie obličiek (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie obličiek

Pred začatím liečby s liekmi s obsahom metformínu a minimálne raz ročne po jej začatí je potrebné vyhodnotiť rýchlosť glomerulárnej filtrácie (GFR). U pacientov so zvýšeným rizikom ďalšej progresie poruchy funkcie obličiek a u starších pacientov 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 začatia liečby metformínom je potrebné posúdiť faktory,

30-44	1000 mg	ktoré môžu zvyšovať riziko laktátovej acidózy (pozri časť 4.4). Začiatková dávka je najvyššia polovica z maximálnej dávky.
<30	-	Metformín je kontraindikovaný.

Pediatrická populácia

Keďže nie sú k dispozícii žiadne údaje, Metformin Sandoz sa nemá používať u detí.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Tablety sa nemajú žuť, deliť alebo drviť. Majú sa prehltnúť vcelku a zapíť pohárom vody.

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 potenciálne ovplyvniť renálne funkcie, ako:
 - dehydratácia,
 - závažná infekcia,
 - šok.
- Ochorenia, ktoré môžu spôsobiť hypoxiu tkanív (predovšetkým akútne alebo zhoršujúce sa chronické ochorenie) ako:
 - dekompenzované srdcové zlyhanie
 - respiračné zlyhanie
 - nedávny infarkt myokardu
 - šok.
- Hepatálna insuficiencia, akútna otrava alkoholom, alkoholizmus.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Laktátová acidóza

Laktátová acidóza, veľmi zriedkavá, ale závažná metabolická komplikácia, sa najčastejšie vyskytuje pri akútnom zhoršení funkcie obličiek, ochorení srdca, respiračnom ochorení alebo sepe. Pri akútnom zhoršení funkcie obličiek dochádza k akumulácii metformínu, čo 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 náhle spôsobiť renálnu insuficienciu (ako napríklad antihypertenzíva, diuretiká a nesteroidové protizápalové lieky (NSAID)) sa majú u pacientov liečených metformínom začať podávať s opatrnosťou. Ďalšie rizikové faktory laktátovej acidózy sú nadmerné požívanie alkoholu, hepatálna insuficiencia, nedostatočne kontrolovaný diabetes, ketóza, dlhotrvajúce hladovanie a akékoľvek stavy spojené s hypoxiou, ako aj súbežné užívanie liekov, ktoré môžu spôsobiť laktátovú acidózu (pozri časti 4.3 a 4.5).

Pacienti a/alebo ich 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

laboratornými 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.

Renálne funkcie

GFR sa má zhodnotiť pred začatím liečby a potom pravidelne (pozri časť 4.2).

Metformín je kontraindikovaný u pacientov s $\text{GFR} < 30$ ml/min a musí sa dočasne prestať podávať v prípade stavov, ktoré menia renálne funkcie (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 metformín užívať pri pravidelnom monitorovaní funkcie srdca a obličiek.

U pacientov s akútnym a nestabilným srdcovým zlyhávaním je užívanie metformínu kontraindikované (pozri časť 4.3).

Podávanie 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 (pozri časti 4.2 a 4.5).

Chirurgický zákrok

Metformín sa má 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.

Ďalšie opatrenia

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

Pravidelne sa majú vykonávať obvyklé laboratórne vyšetrenia na monitorovanie diabetu.

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 hladiny 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, opatrnosť je však potrebná, ak sa podáva spolu s inzulínom alebo inými perorálnymi antidiabetikami (napr. deriváty sulfonylmočoviny alebo meglitinidy).

V stolici môžu byť prítomné obaly tabliet. Pacienti majú byť upozornení, že je to normálne.

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 potom neuplynie minimálne 48 hodín, za predpokladu, že došlo k opätovnému vyhodnoteniu funkcie obličiek a zistilo sa, že je stabilná (pozri časti 4.2 a 4.4).

Kombinácie, pri ktorých sa vyžaduje opatrnosť pri používaní

Niektoré lieky môžu nežiaduco ovplyvňovať funkciu obličiek, čo môže zvýšiť riziko laktátovej acidózy, napr. NSAID vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy 2 (COX-2), 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 s vlastnou hyperglykemickou aktivitou (napr. glukokortikoidy (podávané systémovo a lokálne) a sympatomimetiká)

Odporúča sa častejšie vykonávať kontrolu glykémie, najmä na začiatku liečby. Ak je to potrebné, má sa upraviť dávka metformínu počas liečby s príslušným 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) môžu 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 zvážiť 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, preeklampiou a perinatálnou mortalitou.

Počas tehotenstva je dôležité udržiavať hladiny glukózy v krvi čo možno 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 1000 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/neonátálnej toxicity po expozícii metformínom v perikoncepcnej 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 u detí vo veku do 4 rokov exponovaných metformínu počas tehotenstva, hoci údaje o dlhodobých výsledkoch sú obmedzené.

Ak je to klinicky potrebné, môže sa zvážiť použitie metformínu počas gravidity a v perikoncepcnej fáze ako doplnok k liečbe inzulínom alebo ako alternatíva k inzulínu.

Dojčenie

Metformín sa vylučuje do materského mlieka. Nepozorovali sa žiadne nežiaduce účinky u dojčených novorodencov/dojčiat. Keďže sú dostupné iba obmedzené údaje, dojčenie sa počas liečby metformínom neodporúča. Pri rozhodovaní, či dojčenie ukončiť, je potrebné vziať do úvahy prínos dojčenia a možné riziko nežiaducich účinkov pre dieťa.

Fertilita

Fertilita samcov a samíc potkanov nebola ovplyvnená metformínom, keď sa podával v dávkach až 600 mg/kg/deň, čo je približne trojnásobok maximálnej odporúčanej dennej dávky pre ľudí určenej na základe plochy povrchu tela (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Monoterapia metformínom nespôsobuje hypoglykémiu, a preto nemá 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 sulfonylmočoviny, inzulín alebo meglitinidy).

4.8 Nežiaduce účinky

Na základe skúseností po uvedení lieku na trh a údajov z kontrolovaných klinických štúdií bolo hlásenie nežiaducich účinkov u pacientov liečených metformínom s predĺženým uvoľňovaním podobné, čo sa týka druhu a závažnosti, ako u pacientov liečených metformínom s okamžitým uvoľňovaním.

Na začiatku liečby sú najčastejšími nežiaducimi reakciami 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 dvoch alebo troch denných dávkach a postupne zvyšovať dávky.

Počas liečby metformínom sa môžu vyskytnúť nasledujúce nežiaduce reakcie.

Frekvencia výskytu je definovaná nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií 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:

- Zmena vnímania chuti

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Veľmi časté:

- Gastrointestinálne ťažkosti ako nauzea, vracanie, hnačka, bolesť brucha a strata chuti do jedla. Tieto nežiaduce účinky sa vyskytujú najčastejšie na začiatku liečby a vo väčšine prípadov spontánne ustúpia. Aby sa zabránilo ich výskytu, odporúča sa užívať metformín s jedlom alebo po jedle. Pomalé zvyšovanie dávky môže zlepšiť gastrointestinálnu znášanlivosť lieku.

Poruchy pečene a žlčových ciest

Veľmi zriedkavé:

- Ojedinelé hlásenia abnormálnych výsledkov testov funkcie pečene alebo hepatitída, ktoré ustúpili po ukončení liečby metformínom.

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 ani pri dávkach až do 85 g metformínu, aj keď laktátová acidóza sa za takýchto okolností vyskytla. Závažné predávkovanie metformínom alebo súbežné riziká môžu viesť k laktátovej acidóze. Laktátová acidóza je medicínsky naliehavý stav a musí sa liečiť v nemocnici. Najúčinnjšou metódou odstránenia laktátu a metformínu je hemodialýza.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Liečivá znižujúce hladinu glukózy v krvi, s výnimkou inzulínov, biguanidy.

ATC kód: A10BA02

Mechanizmus účinku

Metformín je biguanid s antihyperglykemickými účinkami, znižujúci bazálnu aj postprandiálnu glykémiu. Nestimuluje sekréciu inzulínu, 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 obrat 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 žlčových kyselín. Metformín mení črevný mikrobióm.

Metformín môže zlepšiť lipidový profil u pacientov s hyperlipidémiou.

V klinických skúšaniach 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 prenášačov glukózy (GLUT).

Klinická účinnosť

Liečba diabetes mellitus 2. typu

Prospektívna randomizovaná štúdia (UKPDS) potvrdila dlhodobý priaznivý vplyv intenzívnej kontroly glykémie u dospelých pacientov s nadváhou s diabetom 2. typu liečených metformínom s okamžitým uvoľňovaním ako liečba prvej voľby po zlyhaní diéty.

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

- významný pokles absolútneho rizika diabetických komplikácií v skupine liečenej metformínom (29,8 prípadov na 1000 pacientorokov) oproti skupine liečenej samotnou diétou (43,3 prípadov na 1000 pacientorokov), $p = 0,0023$ a oproti skupinám liečených derivátmi sulfonylmočoviny v kombinácii a s inzulínom v monoterapii (40,1 prípadov na 1000 pacientorokov), $p = 0,0034$;
- významný pokles absolútneho rizika mortality súvisiacej s diabetom: metformín 7,5 prípadov na 1000 pacientorokov, diéta samotná 12,7 prípadov na 1000 pacientorokov, $p = 0,017$;
- významný pokles absolútneho rizika celkovej mortality: metformín 13,5 prípadov na 1000 pacientorokov, oproti diéte samotnej 20,6 prípadov na 1000 pacientorokov ($p = 0,011$) a oproti skupinám liečených derivátmi sulfonylmočoviny v kombinácii a inzulínom v monoterapii 18,9 prípadov na 1000 pacientorokov ($p = 0,021$);
- významný pokles absolútneho rizika infarktu myokardu: metformín 11 prípadov na 1000 pacientorokov, diéta samotná 18 prípadov na 1000 pacientorokov ($p = 0,01$).

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

Kombinácia metformínu s inzulínom sa použila u vybraných pacientov s diabetom 1. typu, avšak klinický prínos tejto kombinácie sa formálne nepotvrdil.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnej dávke tablety s predĺženým uvoľňovaním je absorpcia metformínu významne spomalená v porovnaní s tabletou s okamžitým uvoľňovaním, t_{max} sa dosiahne v priebehu 7 hodín (t_{max} pre tabletu s okamžitým uvoľňovaním je 2,5 hodiny).

V rovnovážnom stave, rovnako ako u liekovej formy s okamžitým uvoľňovaním, C_{max} a AUC sa nezvyšujú proporcionálne s podanou dávkou. AUC po jednorazovom perorálnom podaní 2000 mg tablet metformínu s predĺženým uvoľňovaním je podobné AUC pozorovanému po podaní 1000 mg tablet metformínu s okamžitým uvoľňovaním dvakrát denne.

Intraindividuálna variabilita C_{max} a AUC metformínu s predĺženým uvoľňovaním je

porovnateľná s $C_{\max}$ a AUC pozorovanými pri tabletách metformínu s okamžitým uvoľňovaním.

Ak sa tablety s predĺženým uvoľňovaním podávajú nalačno, AUC sa zníži o 30 % ($C_{\max}$ a $t_{\max}$ zostanú nezmenené). Priemerná absorpcia metformínu s predĺženým uvoľňovaním nie je takmer ovplyvnená zložením potravy.

Po opakovanom podávaní až do 2000 mg metformínu vo forme tabliet s predĺženým uvoľňovaním sa nepozorovala jeho akumulácia.

Po jednorazovom perorálnom podaní 1500 mg metformínu v 750 mg liekovej forme s predĺženým uvoľňovaním sa priemerná maximálna plazmatická koncentrácia 1193 ng/ml dosahuje s mediánom 5 hodín a rozmedzím 4 až 12 hodín.

Bola preukázaná bioekvivalencia 750 mg tabliet s predĺženým uvoľňovaním s 500 mg tabletami s predĺženým uvoľňovaním podávanými v dávke 1500 mg s ohľadom na $C_{\max}$ a AUC u zdravých jedincov po jedle a nalačno.

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

Bola preukázaná bioekvivalencia 1000 mg tabliet s predĺženým uvoľňovaním s 500 mg tabletami s predĺženým uvoľňovaním podávanými v dávke 1000 mg s ohľadom na $C_{\max}$ a AUC u zdravých jedincov po jedle a nalačno.

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

Distribúcia

Väzba na plazmatické bielkoviny je zanedbateľná. Metformín prechádza do erytrocytov. Maximálna koncentrácia v krvi je nižšia ako maximálna koncentrácia v plazme a dosahujú sa v približne rovnakom čase. Erytrocyty predstavujú s najväčšou pravdepodobnosťou sekundárny kompartment distribúcie. Priemerný distribučný objem (V_d) sa pohyboval od 63 do 276 l.

Biotransformácia

Metformín sa vylučuje v nezmenenej forme močom. Neboli identifikované žiadne metabolity u ľudí.

Eliminácia

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

Pri poruche funkcie obličiek je renálny klírens znížený priamo úmerne s klírensom kreatinínu, a preto je eliminačný polčas predĺžený, čo vedie k zvýšenej koncentrácii metformínu v plazme.

Charakteristiky u osobitných skupín 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 je potrebné upraviť dávku na základe posúdenia klinickej účinnosti/znášanlivosti (pozri časť 4.2).

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:

kyselina stearová

šelak

povidón (Kollidon 30)

koloidný oxid kremičitý, bezvodý

stearát horečnatý

Obal tablety:

hypromelóza

hydroxypropylcelulóza

oxid titaničitý (E 171)

propylénglykol

makrogol 6000

mastenec

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

Blister a fľaša: 3 roky

Fľaša: čas použiteľnosti po prvom otvorení je 4 mesiace.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PVDC//Alu blister

Veľkosti balenia: 30, 60 a 100 tabliet v blistri.

HDPE fľaša s PP detským bezpečnostným uzáverom.

Metformin Sandoz 500 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

Metformin Sandoz 1000 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

Veľkosť balenia: 30, 60, 100 a 120 tabliet vo fľaši.

Metformin Sandoz 750 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

Veľkosť balenia: 30, 60 a 120 tabliet vo fľaši.

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

Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev. č.: 2024/04184-Z1B, 2025/01571-Z1A
požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
1000 Ljubljana
Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Metformin Sandoz 500 mg: 18/0138/23-S
Metformin Sandoz 750 mg: 18/0139/23-S
Metformin Sandoz 1000 mg: 18/0140/23-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 4. júla 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

07/2025