

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Metformin Teva XR 500 mg
Metformin Teva XR 750 mg
Metformin Teva XR 1000 mg

tablety s predĺženým uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá Metformin Teva XR 500 mg tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 500 mg metformínium-chloridu, čo zodpovedá 390 mg metformínu.

Každá Metformin Teva XR 750 mg tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 750 mg metformínium-chloridu, čo zodpovedá 585 mg metformínu.

Každá Metformin Teva XR 1000 mg 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.

Metformin Teva XR 500 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním sú biele až sivobiele tablety tvaru kapsuly s dĺžkou 16,5 mm, šírkou 8,2 mm a hrúbkou 6,1 mm, s vyrazením „SR 500“ na jednej strane a bez označenia na druhej strane.

Metformin Teva XR 750 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním sú biele až sivobiele tablety tvaru kapsuly s dĺžkou 19,6 mm, šírkou 9,3 mm a hrúbkou 6,9 mm, s vyrazením „SR 750“ na jednej strane a bez označenia na druhej strane.

Metformin Teva XR 1000 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním sú biele až sivobiele oválne tablety s dĺžkou 22,0 mm, šírkou 10,5 mm a hrúbkou 8,9 mm, s vyrazením „SR 1000“ na jednej strane a bez označenia na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba diabetes mellitus 2. typu u dospelých, hlavne u obéznych pacientov, ak sa diétou a cvičením nedosiahne adekvátna kontrola glykémie.

Metformin Teva XR môže byť indikovaný ako monoterapia alebo v kombinácii s inými perorálnymi antidiabetikami alebo s inzulínom.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

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

Monoterapia pri liečbe diabetes mellitus 2. typu a kombinácia s inými perorálnymi antidiabetikami

- Zvyčajná počiatočná dávka je jedna 500 mg tableta metformínu s predĺženým uvoľňovaním jedenkrát denne
- Po 10 až 15 dňoch môže byť dávka upravená na základe hodnôt glykémie. Postupné zvyšovanie dávky môže zlepšiť gastrointestinálnu toleranciu. Maximálna odporúčaná dávka je 2000 mg denne.
- Dávka sa má zvyšovať po častiach o 500 mg každých 10 až 15 dní, maximálne na 2000 mg jedenkrát denne večer s jedlom. Ak sa nedosiahne kontrola glykémie pri dávke 2000 mg jedenkrát denne, má sa zvážiť dávkovanie 1000 mg dvakrát denne, obe dávky sa majú užiť s jedlom. Ak sa aj tak nedosiahne kontrola glykémie, môže sa liečba nahradiť metformínom s okamžitým uvoľňovaním v maximálnej dennej dávke 3000 mg.
- U pacientov už liečených tabletami metformínu musí byť počiatočná dávka metformínu tabliet s predĺženým uvoľňovaním ekvivalentná dennej dávke tabliet metformínu s okamžitým uvoľňovaním. Pacientom, ktorí sú liečení metformínom v dávke nad 2000 mg denne sa neodporúča prejsť na metformín tablety s predĺženým uvoľňovaním.
- V prípade náhrady iného perorálneho antidiabetika metformínom sa predchádzajúca terapia ukončí a nahradí sa metformínom tabletami s predĺženým uvoľňovaním v dávkach uvedených vyššie.
- Metformin Teva XR 750 mg a Metformin Teva XR 1000 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním sú vhodné pre pacientov, ktorí už boli liečení tabletami metformínu (s predĺženým alebo okamžitým uvoľňovaním).
- Dávka Metforminu Teva XR 750 mg alebo Metforminu Teva XR 1000 mg tabliet s predĺženým uvoľňovaním má byť ekvivalentná dennej dávke tabliet metformínu (s predĺženým alebo okamžitým uvoľňovaním), až do maximálnej dávky 1500 mg alebo 2000 mg, ktorá sa má užiť večer s jedlom.

Kombinácia s inzulínom

Metformín a inzulín sa môžu používať v kombinácii, aby sa dosiahla lepšia kontrola glykémie. Zvyčajná začiatková dávka je jedna 500 mg tableta metformínu s predĺženým uvoľňovaním jedenkrát denne, pričom dávkovanie inzulínu sa upraví na základe výsledkov kontroly glykémie.

Pacientom, ktorí sú už liečení kombináciou metformínu a inzulínu, má byť dávka Metforminu Teva XR 750 mg alebo Metforminu Teva XR 1000 mg tabliet s predĺženým uvoľňovaním ekvivalentná dennej dávke tabliet metformínu až do maximálnej dávky 1500 mg alebo 2000 mg, ktorá sa má užiť večer s jedlom. Dávkovanie inzulínu sa upraví na základe výsledkov kontroly glykémie.

Starší ľudia

Vzhľadom na možnosť zníženia renálnej funkcie u starších osôb sa má dávkovanie metformínu upraviť na základe výsledkov renálnych funkcií. Pravidelné sledovanie 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 pacientov je potrebná častejšia kontrola funkcie obličiek, napr. každé 3-6 mesiacov.

GFR ml/min	Celková maximálna denná dávka	Ďalšie uváženie
60-89	2 000 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).
30-44	1 000 mg	Úvodná dávka je nanajvýš polovica z maximálnej dávky.
< 30	-----	Metformín je kontraindikovaný.

Pediatrická populácia

Pre nedostatok údajov sa Metformin Teva XR nemá podávať deťom.

Spôsob podávania

Metformin Teva XR sa má užívať s jedlom, tablety sa majú prehltnúť celé a zapíť pohárom vody. Metformin Teva XR sa má užívať večer s jedlom ak sa užíva jedenkrát denne. Tablety sa nemajú žuť, deliť alebo drviť.

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 zlyhanie,
 - respiračné zlyhanie,
 - nedávny infarkt myokardu,
 - šok.
- Hepatálna insuficiencia, akútna intoxikácia alkoholom, alkoholizmus.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaníLaktátová acidóza

Laktátová acidóza, veľmi zriedkavá, ale závažná metabolická komplikácia, ktorá sa najčastejšie vyskytuje pri akútnom zhoršení funkcie obličiek alebo pri kardiorespiračnom ochorení či seapse. 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 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 dýspnoe, 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 $\text{GFR} < 30$ 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 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.

Ďalšie upozornenia

Všetci pacienti majú dodržiavať diétu s pravidelne rozdeleným denným príjmom cukrov počas dňa. Pacienti s nadváhou majú 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 nevyvoláva hypoglykémiu, je však potrebné zvýšiť opatrnosť, ak je podávaný spolu s inzulínom alebo s inými perorálnymi antidiabetikami (napr. deriváty sulfonylurey alebo meglitinidy).

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

Pomocné látky

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej v tablete s predĺženým uvoľňovaním, 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 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 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 a po jej skončení.

Transportéry pre organické katióny (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 koncentrácia metformínu v plazme sa môže zvýšiť. Ak je to potrebné, môže sa zväziť úprava dávky metformínu, nakoľko inhibitory/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, preeklampiou 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/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 prídanie alebo alternatíva k inzulínu.

Dojčenie

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Monoterapia metformínom nespôsobuje hypoglykémiu a teda 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. sulfonylurey, 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 vo forme tabliet s predĺženým uvoľňovaním podobné, čo sa týka druhu a závažnosti ako u tabliet metformínu s okamžitým uvoľňovaním.

Na začiatku liečby sú najčastejšími nežiaducimi účinkami nauzea, vracanie, hnačka, bolesť brucha a strata chuti do jedla, ktoré vo väčšine prípadov spontánne ustúpia.

Pri liečbe tabletami metformínu s predĺženým uvoľňovaním sa môžu vyskytnúť nasledujúce nežiaduce účinky.

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:

- Porucha 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. Pomalé zvyšovanie dávky môže zlepšiť gastrointestinálnu znášanlivosť lieku.

Poruchy pečene a žlčových ciest

Veľmi zriedkavé:

- Izolované hlásenia abnormálnych výsledkov pečeňových testov alebo hepatitídy, ktoré ustúpili po prerušení 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 do 85 g metformínium-chloridu, hoci laktátová acidóza sa za takýchto okolností vyskytla. Závažné predávkovanie metformínom alebo súbežné riziká môžu viesť k laktátovej acidóze. Laktátová acidóza je urgentný stav a pacient musí byť hospitalizovaný. Najúčinnjšou metódou 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 glykémiu. Nestimuluje sekréciu inzulínu, preto nevyvoláva hypoglykémiu.

Mechanizmus účinku

Metformín môže pôsobiť pomocou 3 mechanizmov:

- znížením produkcie glukózy v pečeni inhibíciou glukoneogenézy a glykogenolýzy,

- zvýšením citlivosti na inzulín vo svaloch, zlepšením periférneho vychytávania a využitia glukózy,
- spomalením vstrebávania glukózy v črevách.

Metformín stimuluje syntézu intracelulárneho glykogénu pôsobením na glykogénsyntetázu.

Metformín zvyšuje transportnú kapacitu všetkých doteraz známych typov membránových prenášačov glukózy (GLUT).

Farmakodynamické účinky

V klinických skúšaniach je užívanie metformínu spojené buď s udržiavaním stabilnej váhy alebo ju mierne znižuje.

Nezávisle od účinku na glykémiu má metformín v liekovej forme s okamžitým uvoľňovaním u ľudí priaznivý vplyv na lipidový metabolizmus. Tento vplyv bol preukázaný pri terapeutických dávkach v kontrolovaných strednodobých alebo dlhodobých klinických skúšaniach: metformín v liekovej forme s okamžitým uvoľňovaním znižuje hladiny celkového cholesterolu, LDL cholesterolu a triacylglycerolov. Podobné účinky neboli preukázané s liekovou formou s predĺženým uvoľňovaním pravdepodobne v dôsledku večerného podávania a možného výskytu zvýšených hladín triacylglycerolov.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Liečba diabetes mellitus 2. typu

Prospektívna randomizovaná štúdia (UKPDS) potvrdila dlhodobý priaznivý vplyv intenzívnej kontroly glykémie u dospelých pacientov s diabetom 2. typu, ktorí užívali metformín v liekovej forme s okamžitým uvoľňovaním ako liečbu prvej línie po zlyhaní diéty. Analýza výsledkov pacientov s nadváhou liečených metformínom po zlyhaní diéty dokázala:

- významný pokles absolútneho rizika diabetických komplikácií v skupine liečenej metformínom (29,8 prípadov/1000 pacientorokov) oproti skupine liečenej diétou (43,3 prípadov na 1000 pacientorokov), $p = 0,0023$, a oproti skupinám liečených kombináciou sulfonylurey a inzulínom v monoterapii (40,1 prípadov na 1000 pacientorokov), $p = 0,0034$;
- významný pokles absolútneho rizika s diabetom súvisiacej mortality: 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 kombinovanej terapie sulfonylurea a inzulín 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 so sulfonylureou nie je dokázaný.

Kombinácia metformínu s inzulínom sa použila u vybraných pacientov s diabetom 1. typu, no 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 hod.).

V rovnovážnom stave, rovnako ako u tabliet s okamžitým uvoľňovaním, C_{max} a AUC nestúpajú proporcionálne s podanou dávkou. AUC po jednorazovom podaní 2000 mg metformínu vo forme tabliet s predĺženým uvoľňovaním je podobné AUC pozorovanému po podaní 1000 mg metformínu vo forme tabliet s okamžitým uvoľňovaním.

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 vo forme 750 mg tabliet metformínu s predĺženým uvoľňovaním sa dosiahla maximálna plazmatická koncentrácia 1193 ng/ml s priemerným časom 5 hodín a s intervalom 4 až 12 hodín.

Metformín 750 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním sú bioekvivalentné tabletám metformínu 500 mg s predĺženým uvoľňovaním v dávke 1500 mg vzhľadom na $C_{\max}$ a AUC pri podávaní zdravým dobrovoľníkom po jedle a nalačno.

Po jednorazovom perorálnom podaní jednej 1000 mg tablety metformínu s predĺženým uvoľňovaním po jedle sa dosiahla maximálna plazmatická koncentrácia 1 214 ng/ml s priemerným časom 5 hodín (s intervalom 4 až 10 hodín).

Metformín 1000 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním sú bioekvivalentné tabletám metformínu 500 mg s predĺženým uvoľňovaním v dávke 1000 mg vzhľadom na $C_{\max}$ a AUC pri podávaní zdravým dobrovoľníkom po jedle a nalačno.

Pri podaní 1000 mg tablety metformínu 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. U človeka neboli identifikované žiadne metabolity.

Eliminácia

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

Pri poruche funkcie obličiek je renálny klírens znížený v porovnaní s kreatinínom, a preto je eliminačný polčas predĺžený, čo vedie k zvýšeným hladinám 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).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

stearát horečnatý
oxid kremičitý, koloidný bezvodý
karmelóza, sodná soľ
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

Al/PVC blister

Veľkosť balenia: 30 a 60 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

Teva B.V.,
Swensweg 5,
2031 GA Haarlem,
Holandsko

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

Metformin Teva XR 500 mg: 18/0022/19-S
Metformin Teva XR 750 mg: 18/0023/19-S
Metformin Teva XR 1000 mg: 18/0024/19-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIE REGISTRÁCIE

Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev. č.: 2025/01371-Z1A

Dátum prvej registrácie: 29. január 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

08/2025