

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Metfogamma 500
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 500 mg metformínium-chloridu, čo zodpovedá 389,9 mg metformínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalené tablety

Biele, hladké, okrúhle filmom obalené tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba diabetes mellitus 2. typu, najmä u obéznych pacientov, keď sa predpísanou diétou a cvičením samostatným nedosiahne adekvátne kontrolovaná glykémia.

- U dospelých sa Metfogamma 500 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 500 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.

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

Ak sa plánuje prechod z iného perorálneho antidiabetika: prerušte liečbu pôvodným liekom 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 prispôsobí na základe výsledkov vyšetrení 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 500 sa môže používať u detí od 10 rokov a dospievajúcich.
- 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 v 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 obličiek (GFR <30 ml/min);
- Akútne ochorenia, 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 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 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, nie sú však 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 vekovej skupine 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 majú dodržiavať diétu s pravidelne rozdeleným denným príjmom sacharidov. Pacienti s nadváhou majú pokračovať vo svojej 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 užívaní v kombinácii s inzulínom alebo s inými perorálnymi antidiabetikami (napr. deriváty sulfonylmočoviny alebo meglitinidy).

Pomocné látky so známym účinkom:

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Súbežné používanie, ktoré sa neodporúča

Alkohol

Intoxikácia alkoholom je spojená so zvýšeným rizikom laktátovej acidózy najmä v prípadoch hladovania, nedostatočnej výživy alebo 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, kedy 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, 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 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 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 a obsluhovať stroje. Pacienta je však potrebné upozorniť na riziko vzniku hypoglykémie, keď sa metformín užíva v kombinácii s inými antidiabetikami (napr. deriváty sulfonylurey, 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 žľazových 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. Závažné 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 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 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 žlčových 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 diéty dokázala:

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

Pediatrická populácia

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnej dávke 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 alebo 850 mg metformínium-chloridu je u zdravých jedincov približne 50 – 60 %. Neabsorbovaná frakcia zachytená v stolici po perorálnom podaní bola 20 – 30 %.

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

Pri odporúčaných dávkovacích schémach metformínu sa rovnovážna plazmatická koncentrácia dosiahne počas 24 až 48 hodín a je zvyčajne nižšia ako 1 $\mu\text{g/ml}$.

V kontrolovaných klinických skúšaní neprekročili maximálne plazmatické hladiny metformínu (C_{max}) 5 $\mu\text{g/ml}$, ani pri maximálnych dávkach.

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

Distribúcia

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

Biotransformácia

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

Eliminácia

Renálny klírens metformínu je $>400 \text{ ml/min}$, čo naznačuje, že metformín sa eliminuje glomerulárnou filtráciou a tubulárnou sekréciou. Po perorálnom podaní je zdanlivý terminálny polčas eliminácie približne 6,5 hodiny.

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

Charakteristiky v špecifických skupinách pacientov

Porucha funkcie obličiek

Dostupné údaje týkajúce sa pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek sú nedostatočné a v tejto podskupine sa nedá spoľahlivo určiť systémovú expozíciu metformínu na rozdiel od jedincov s normálnymi renálnymi funkciami. Preto je treba prispôbiť dávkovanie s prihliadnutím na klinickú účinnosť/znášanlivosť (pozri časť 4.2).

Pediatrická populácia

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

Štúdia s opakovaným podávaním: Údaje sú obmedzené na jednu štúdiu. Po opakovanom podávaní 500 mg 2-krát denne počas 7 dní pediatrickým pacientom bola maximálna plazmatická koncentrácia (C_{max}) znížená o približne 33 % a systémová expozícia (AUC_{0-t}) približne o 40 % v porovnaní s dospelými, ktorí dostávali 500 mg dvakrát denne počas 14 dní. Keďže dávka bola individuálne titrovaná na základe kontroly glykémie, majú tieto údaje iba obmedzený klinický význam.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje na základe obvyklých štúdií 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

sodná soľ karboxymetylškrobu
kukuričný škrob
povidón K30
koloidný oxid kremičitý
stearát horečnatý
hydroxypropylmetylcelulóza
oxid titaničitý (E171)
propylénglykol
makrogol 6000
mastenec

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

PVC/ALU blister, písomná informácia pre používateľa, papierová škatuľa.

30, 120 filmom obalených tabliet.

Klinické balenie po 600, 1 200 a 4 800 filmom obalených tabliet.

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

18/0186/02-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 16. septembra 2002

Dátum posledného predĺženia registrácie: 16. januára 2008

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

01/2026