

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Glucophage 1000 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Biela, oválna, bikonvexná filmom obalená tableta s deliacou ryhou na oboch stranách s označením „1000“ na jednej strane.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké polovice.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba diabetes mellitus 2. typu, hlavne u obéznych pacientov, keď diéta a cvičenie nevedú k adekvátnej kontrole glykémie.

- U dospelých sa môže Glucophage použiť ako monoterapia, alebo v kombinácii s inými perorálnymi antidiabetikami alebo s inzulínom.
- U detí vo veku viac ako 10 rokov a u dospievajúcich sa môže Glucophage použiť ako monoterapia alebo v kombinácii 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 a kombinácia s inými perorálnymi antidiabetikami

Zvyčajná začiatková dávka je 500 mg alebo 850 mg metformínium-chloridu 2 alebo 3-krát denne, podaná počas jedla alebo po jedle.

Po 10 až 15 dňoch môže byť dávka upravená na základe výsledkov glykémie. Postupné zvyšovanie dávky môže zlepšiť gastrointestinálnu toleranciu.

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

Najvyššia odporúčaná dávka metformínu je 3 g denne, podaná v troch rozdelených dávkach.

Ak plánujete prechod z iného perorálneho antidiabetika: ukončíte liečbu pôvodným liekom a začnete liečbu metformínom vo vyššie uvedenej dávke.

Kombinácia s inzulínom

Metformín a inzulín je možné v liečbe kombinovať, aby sa dosiahla lepšia kontrola glykémie.

Metformínium-chlorid sa podáva vo zvyčajnej počiatkovej dávke 500 mg alebo 850 mg 2 alebo 3-krát denne, zatiaľ čo dávkovanie inzulínu sa prispôsobí na základe výsledkov vyšetrení glykémie.

Starší pacienti

Vzhľadom na možnosť zníženia funkcie obličiek u starších pacientov je potrebné dávkovanie metformínu prispôbiť podľa výsledkov vyšetrenia renálnych funkcií. Pravidelné hodnotenie 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 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 nanajvyš polovica z maximálnej dávky.
30-44	1 000 mg	
< 30	----	Metformín je kontraindikovaný.

Pediatrická populácia

Monoterapia a kombinácia s inzulínom

Glucophage sa môže podávať deťom starším ako 10 rokov a dospelým.

Zvyčajná počiatková dávka je 500 mg alebo 850 mg metformínium-chloridu raz denne, podaná počas alebo po jedle.

Po 10 až 15 dňoch môže byť dávka upravená na základe výsledkov glykémie. Postupné zvyšovanie dávky môže zlepšiť gastrointestinálnu toleranciu. Najvyššia odporúčaná denná dávka metformínium-chloridu je 2 g, rozdelená do 2 alebo 3 dávok.

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 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 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 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 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.

Srdcové funkcie

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.

Pediatrická populácia

Diagnóza diabetes mellitus 2. typu musí byť potvrdená skôr, ako sa začne liečba metformínom. Počas kontrolovaných klinických štúdií trvajúcich jeden rok sa nezistil žiadny vplyv metformínu na rast a pubertu, ale nie sú k dispozícii žiadne dlhodobé údaje o týchto špecifických ukazovateľoch. Z tohto dôvodu sa u detí

liečených metformínom, najmä u predpubertálnych detí, odporúča pozorné sledovanie vplyvu metformínu na tieto parametre.

Deti vo veku 10 až 12 rokov

Iba 15 detí vo veku 10 až 12 rokov bolo zahrnutých do kontrolovaných klinických štúdií s deťmi a s dospelými. Špeciálna pozornosť sa má venovať predpisovaniu metformínu deťom od 10 do 12 rokov, hoci účinnosť a bezpečnosť metformínu sa u týchto detí nelíšila od účinnosti a bezpečnosti u starších detí a dospelých.

Ďalšie upozornenia

Všetci pacienti by mali pokračovať vo svojej diéte s pravidelným rozdelením príjmu sacharidov počas dňa. Pacienti s nadváhou by mali pokračovať v redukčnej diéte.

Zvyčajne 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 nespôsobuje hypoglykémiu, ale opatrnosť sa odporúča pri jeho užívaní v kombinácii s inzulínom alebo inými perorálnymi antidiabetikami (napr. deriváty sulfonylurey 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 kľúčových diuretík. 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 uvedenými liekmi a po jej skončení.

- *Transportéry pre organické kationy (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 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 koncentrácia metformínu v plazme sa môže zvýšiť.

Ak je to potrebné, môže sa zväziť úprava dávky metformínu, nakoľko inhibítory/induktory OCT môžu mať vplyv na účinnosť metformínu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nekontrolovaná hyperglykémia v perikoncepcnej fáze a počas gravidity je spojená so zvýšeným rizikom kongenitálnych abnormalít, potratom, hypertenziou navodenou graviditou, preeklampsiou a perinatálnou mortalitou.

Počas tehotenstva je dôležité udržiavať hladiny glukózy v krvi čo najbližšie k normálnej hladine, aby sa znížilo riziko nežiaducich následkov súvisiacich s hyperglykémiou pre matku a jej dieťa.

Metformín prechádza placentou a dosahuje hladiny, ktoré môžu byť také vysoké ako sú koncentrácie u matky.

Veľké množstvo údajov u tehotných žien (viac ako 1 000 výsledkov expozície) z kohortovej štúdie založenej na registri a z publikovaných údajov (metaanalýzy, klinické štúdie a registre) nenaznačuje žiadne zvýšené riziko vrodených abnormalít ani fetálnej/neonatólnej toxicity po expozícii metformínom v 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 do 4 rokov u detí exponovaných počas tehotenstva, hoci údaje o dlhodobých výsledkoch sú obmedzené.

Ak je to klinicky potrebné, môže sa zväziť použitie metformínu počas gravidity a v perikoncepcnej fáze ako prídanie alebo alternatíva k inzulínu.

Dojčenie

Metformín sa vylučuje do ľudského materského mlieka. Neboli pozorované žiadne nežiaduce účinky u dojčených novorodencov/detí. Keďže je dostupné limitované množstvo údajov, dojčenie počas liečby metformínom sa 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 vplyv na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Monoterapia metformínom nespôsobuje hypoglykémiu a teda nemá vplyv na schopnosť viesť motorové vozidlá a obsluhovať stroje. Pacientov je však potrebné upozorniť na riziko hypoglykémie pri užívaní metformínu v kombinácii s inými antidiabetickými liekmi (napr. deriváty sulfonylurey, inzulín alebo meglitinidy).

4.8 Nežiaduce účinky

Na začiatku liečby sú najčastejšími nežiaducimi účinkami 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 účinky.

Ich frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté: $\geq 1/10$; časté: $\geq 1/100$, $< 1/10$; menej časté $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$; zriedkavé $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$; 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 poruchy ako nauzea, vracanie, hnačka, bolesť brucha a strata chuti do jedla. Tieto nežiaduce účinky sa vyskytujú najčastejšie na začiatku liečby a vo väčšine prípadov sa spontánne upravujú. Na zabránenie vzniku týchto ťažkostí sa odporúča užívať metformín v 2 alebo 3 denných dávkach počas jedla alebo po jedle. Postupné zvyšovanie dávky môže tiež zlepšiť gastrointestinálnu znášanlivosť lieku.

Poruchy pečene a žlčových ciest

Veľmi zriedkavé: izolované hlásenia abnormalít funkcií pečeňových testov alebo hepatitídy, ktoré ustúpili po prerušení liečby metformínom.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Veľmi zriedkavé: kožné reakcie ako erytém, pruritus, urtikária.

Pediatrická populácia

V publikovaných a postmarketingových údajoch a v kontrolovaných klinických štúdiách na limitovanej pediatrickej populácii vo veku 10 - 16 rokov, liečenej počas 1 roka sa hlásené nežiaduce účinky povahou a závažnosťou podobali nežiaducim účinkom hláseným 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 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: liečivá znižujúce hladinu glukózy v krvi, biguanidy.

ATC kód: A10BA02

Mechanizmus účinku

Metformín je biguanid s antihyperglykemickými účinkami, znižujúci bazálnu 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 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 skúšaní 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

Prospektívna randomizovaná štúdia (UKPDS) potvrdila dlhodobý priaznivý vplyv intenzívnej kontroly glykémie u dospelých pacientov s diabetom 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/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 diete 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, no klinický prínos tejto kombinácie sa formálne nepotvrdil.

Pediatrická populácia

Kontrolované klinické štúdie na limitovanej pediatickej populácii vo veku 10 – 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 tablety metformínium-chloridu sa dosiahne maximálna plazmatická koncentrácia (C_{max}) približne za 2,5 hodiny (t_{max}). Absolútna biologická dostupnosť metformínium-chloridovej tablety 500 mg alebo 850 mg je u zdravých jedincov približne 50 - 60 %. Neabsorbovaná frakcia zistená v stolici po perorálnom podaní bola 20 - 30 %.

Absorpcia metformínu je po perorálnom podaní saturateľná 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 než 1 mikrogram/ml. V kontrolovaných klinických skúšaních neprekročili maximálne plazmatické hladiny metformínu (C_{max}) 5 µg/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 než v plazme a maximum sa dosiahne približne v rovnakom čase. Erytrocyty predstavujú s najväčšou pravdepodobnosťou sekundárny kompartment distribúcie. Priemerný distribučný objem (Vd) sa pohyboval medzi 63 až 276 l.

Biotransformácia

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

Eliminácia

Renálny klírens metformínu je > 400 ml/min, čo nasvedčuje, že metformín sa vylučuje 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 metformín 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/znášanosť (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 pacientov. Štúdia s opakovaným podávaním: Údaje sú obmedzené na jednu štúdiu. Po opakovanom podávaní 500 mg dvakrát 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 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

povidón K 30
stearát horečnatý

Obal

hypromelóza
makrogol 400
makrogol 8000

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

1(x30), 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 180 alebo 600 tabliet v blistrovom balení (PVC/Al).
20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 180 alebo 600 tabliet vo fľaši z plastu (polyetylén) s uzáverom s detskou poistkou (polypropylén).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Merck Santé s.a.s., 37 rue Saint Romain, Lyon, Francúzsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

18/0589/08-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 5. novembra 2008
Dátum posledného predĺženia registrácie: 20. apríla 2015

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

05/2025