

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Xuvelex XR 500 mg
Xuvelex XR 750 mg
Xuvelex XR 1 000 mg
tablety s predĺženým uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Xuvelex XR 500 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 500 mg metformínium-chloridu, čo zodpovedá 389,938 mg metformínu.

Xuvelex XR 750 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 750 mg metformínium-chloridu, čo zodpovedá 584,907 mg metformínu.

Xuvelex XR 1 000 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 1 000 mg metformínium-chloridu, čo zodpovedá 779,876 mg metformínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tablety s predĺženým uvoľňovaním.

Xuvelex XR 500 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

Biele až sivobiele okrúhle bikonvexné tablety, na jednej strane s vyrazeným „500“ a na druhej strane hladké. Tablety majú priemer približne 12,15 mm.

Xuvelex XR 750 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

Biele až sivobiele bikonvexné tablety v tvare kapsuly, na jednej strane s vyrazeným „750“ a na druhej strane hladké. Tablety sú približne 20,0 mm dlhé a 9,6 mm široké.

Xuvelex XR 1 000 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

Biele až sivobiele bikonvexné tablety v tvare kapsuly, na jednej strane s vyrazeným „1000“ a na druhej strane hladké. Tablety sú približne 22,6 mm dlhé a 10,6 mm široké.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba diabetu mellitus 2. typu u dospelých, hlavne obéznych pacientov, ak sa samotnými diétnymi opatreniami a telesným cvičením nedosiahne adekvátna kontrola glykémie. Xuvelex XR sa môže používať ako monoterapia 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 dokázateľne 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 počiatočná dávka je 500 mg jedenkrát denne.
- Po 10 až 15 dňoch sa môže dávka upraviť na základe hodnôt glykémie. Postupné zvyšovanie dávky môže zlepšiť gastrointestinálnu toleranciu. Maximálna odporúčaná dávka je 2 000 mg denne.
- Dávka sa má zvyšovať po častiach, o 500 mg každých 10 – 15 dní, maximálne na 2 000 mg jedenkrát denne večer s jedlom. Ak sa dávkou 2 000 mg metformínium-chloridu jedenkrát denne nedosiahne kontrola glykémie, môže sa zvážiť Xuvelex XR 1 000 mg dvakrát denne, pričom obe dávky sa majú užívať s jedlom. Ak sa ani tak nedosiahne kontrola glykémie, pacientom možno zmeniť liečbu na štandardné tablety metformínu s maximálnou dávkou až 3 000 mg denne.
- Počiatočná dávka Xuvelexu XR u pacientov, ktorí sú už liečení metformínom vo forme tabliet, má byť ekvivalentná dennej dávke tabliet metformínu s okamžitým uvoľňovaním. Pacientom, ktorí sú liečení metformínom v dávke vyššej ako 2 000 mg denne sa neodporúča prejsť na metformínium-chlorid s predĺženým uvoľňovaním.
- V prípade náhrady iného perorálneho antidiabetika: ukončíte liečbu iným liekom a začnete liečbu Xuvelexom XR vo vyššie uvedených dávkach.
- Xuvelex XR 750 mg a Xuvelex XR 1 000 mg sú určené pre pacientov, ktorí už sú liečení tabletami metformínu (s predĺženým alebo okamžitým uvoľňovaním).
- Dávka Xuvelexu XR 750 mg alebo Xuvelexu XR 1 000 mg má byť ekvivalentná dennej dávke tabliet metformínu (s predĺženým alebo okamžitým uvoľňovaním) až po maximálnu dávku 1 500 mg alebo 2 000 mg, podávanú s večerným jedlom.

Kombinácia s inzulínom

Na dosiahnutie lepšej kontroly glykémie sa môžu metformín a inzulín používať v kombinovanej terapii. Odporúčaná počiatočná dávka je 1 tableta Xuvelexu XR 500 mg jedenkrát denne, pričom dávkovanie inzulínu sa upraví na základe meraní glykémie.

U pacientov už liečených metformínom a inzulínom v kombinovanej terapii má byť dávka Xuvelexu XR 750 mg alebo Xuvelexu XR 1 000 mg ekvivalentná dennej dávke tabliet metformínu až po maximálnu dávku 1 500 mg alebo 2 000 mg podávanú s večerným jedlom, pričom dávkovanie inzulínu sa upraví na základe meraní glykémie.

Starší ľudia

Vzhľadom na možnosť zníženia renálnych funkcií u starších ľudí sa má dávkovanie metformínu upraviť na základe renálnych funkcií. Pravidelné sledovanie renálnych funkcií je nevyhnutné (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie obličiek

Pred začatím liečby liekmi obsahujúcimi metformín a minimálne jedenkrát ročne po jej začatí je potrebné vyhodnotiť GFR. U pacientov so zvýšeným rizikom ďalšej progresie poruchy funkcie obličiek a u starších ľudí je potrebné funkciu obličiek hodnotiť častejšie, napr. každých 3 – 6 mesiacov.

GFR ml/min	Celková maximálna denná dávka	Ďalšie uváženie
60 – 89	2 000 mg	Vzhľadom na pokles funkcie obličiek je možné zvážiť zníženie dávky.
45 – 59	2 000 mg	Pred zvážením zahájenia liečby metformínom je potrebné posúdiť faktory, ktoré môžu zvyšovať riziko laktátovej acidózy (pozri časť 4.4). Počiatočná dávka je najviac polovica maximálnej dávky.
30 – 44	1 000 mg	
< 30	-	Metformín je kontraindikovaný.

Pediatrická populácia

Vzhľadom na nedostatok údajov sa metformínium-chlorid nemá podávať deťom ani adolescentom.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Tablety sa majú užiť celé a zapiť pohárom vody, nemajú sa drviť ani žuť.

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 prekóma.
- Závažná porucha funkcie obličiek (GFR < 30 ml/min).
- Akútne stavy, ktoré môžu potenciálne ovplyvniť renálne funkcie, napríklad:
 - dehydratácia,
 - závažná infekcia,
 - šok.
- Ochorenia, ktoré môžu spôsobiť hypoxiu tkanív (predovšetkým akútne alebo zhoršujúce sa chronické ochorenie), napríklad:
 - 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 je 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 pacientom liečených metformínom začať podávať s opatrnosťou. Ďalšími rizikovými faktormi laktátovej acidózy sú nadmerné požívanie alkoholu, hepatálna insuficiencia, nedostatočne kontrolovaný diabetes mellitus, ketoza, 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).

Pacientov a/alebo ošetrovateľov je potrebné informovať 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.

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

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

Podanie jódovej kontrastnej látky

Intravaskulárne podanie jódových kontrastných látok môže viesť k nefropatii vyvolanej kontrastnou látkou, čo spôsobí akumuláciu metformínu a zvýšené riziko laktátovej acidózy. Pred alebo v čase výkonu zobrazovacieho vyšetrenia je potrebné prerušiť podávanie metformínu a v podávaní pokračovať najskôr po uplynutí minimálne 48 hodín za predpokladu, že funkcia obličiek bude opätovne posúdená a považovaná za stabilnú, pozri 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 funkcia obličiek bude opätovne posúdená a považovaná za stabilnú.

Ďalšie upozornenia

Všetci pacienti majú dodržiavať diétu s pravidelne rozdeleným denným príjmom karbohydrátov počas dňa. Pacienti s nadváhou majú pokračovať v nízkoenergetickej 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, pri ktorých 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 v súlade s aktuálnymi klinickými odporúčaniami sa má zaistiť vhodná korekčná liečba nedostatku vitamínu B₁₂.

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

V stolici sa môžu objaviť zvyšky tabliet. Pacientov treba informovať, že je to normálne.

Xuvelex XR obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol (23 mg) sodíka v jednej 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 poruchy 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 za predpokladu, že dôjde k opätovnému vyhodnoteniu funkcie obličiek a zistí 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 II (COX), inhibítory ACE, antagonisty receptora angiotenzínu II a diuretiká, najmä kľúčkové. Ak sa začína používať alebo ak sa používa takýto liek v kombinácii s metformínom, je potrebné dôkladné monitorovanie funkcie obličiek.

Lieky s vlastnou hyperglykemickou aktivitou (napr. glukokortikoidy (systémové a lokálne podanie) a sympatomimetiká)

Odporúča sa častejšie vykonávať kontrolu glykémie, najmä na začiatku liečby. Ak je to potrebné, upravte dávkovanie metformínu počas liečby takýmto liekom a po jej skončení.

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.

Ak sa tieto lieky podávajú súbežne s metformínom, odporúča sa opatrnosť, a to najmä u pacientov s poruchou funkcie obličiek, pretože koncentrácia metformínu v plazme sa môže zvýšiť. V prípade potreby sa môže zvážiť úprava dávky metformínu, pretože inhibítory/induktory OCT môžu ovplyvňovať jeho účinnosť.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nekontrolovaná hyperglykémia v perikoncepčnej fáze a počas gravidity sa spája 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 gravidných žien (viac ako 1 000 ukončených gravidít) 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 metformínu v perikoncepčnej fáze a/alebo počas tehotenstva.

Existujú obmedzené a nepresvedčivé dôkazy o účinku metformínu na dlhodobý výsledok telesnej hmotnosti detí exponovaných *in utero*. Zdá sa, že metformín neovplyvňuje motorický ani sociálny vývoj do 4 rokov u detí exponovaných počas tehotenstva, hoci údaje o dlhodobých výsledkoch sú obmedzené.

Ak je to klinicky potrebné, možno zvážiť použitie metformínu počas gravidity a v perikoncepčnej fáze ako prídavok alebo alternatíva k inzulínu.

Dojčenie

Metformín sa vylučuje do materského mlieka. U dojčených novorodencov/detí sa nepozorovali žiadne nežiaduce účinky. Vzhľadom na obmedzené množstvo údajov sa dojčenie počas liečby metformínom neodporúča. Pri rozhodovaní o prerušení dojčenia je potrebné zohľadniť prínos dojčenia a možné riziko nežiaducich účinkov pre dieťa.

Fertilita

Podávanie metformínu v dávkach vyšších ako 600 mg/kg/deň, čo je približne trikrát viac ako je maximálna odporúčaná denná dávka pre ľudí na základe plochy povrchu tela, nemalo žiaden vplyv na fertilitu samíc a samcov potkanov.

Niektoré klinické štúdie naznačujú, že metformín môže zvýšiť ovuláciu u žien so syndrómom polycystických vaječníkov (*polycystic ovary syndrome*, PCOS). Doteraz však neexistuje žiadny dôkaz o tom, že metformín zvyšuje počet živonarodených detí u žien s PCOS.

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 antidiabetikami (napr. deriváty sulfonylmočoviny, inzulín alebo meglitinidy).

4.8 Nežiaduce účinky

Na základe skúseností po uvedení lieku na trh a údajov z kontrolovaných klinických skúšaní boli hlásené nežiaduce účinky 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 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: $\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$, zriedkavé: $\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$, veľmi zriedkavé: $< 1/10\,000$, neznáme: nemožno odhadnúť z dostupných údajov.

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

- ojedinelé 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 pri dávkach do 85 g metformínu, 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, biguanidy, ATC kód: A10BA02

Metformín je biguanid s antihyperglykemickými účinkami, znižujúci bazálnu aj postprandiálnu hladinu glukózy v plazme. Nestimuluje sekréciu inzulínu, a preto nevyvoláva hypoglykémiu.

Mechanizmus účinku

Metformín môže pôsobiť prostredníctvom 3 mechanizmov:

- znížením produkcie glukózy v pečeni inhibíciou glukoneogenézy a glykogenolýzy,
- zvýšením citlivosti na inzulín vo svaloch, zlepšením periférneho vychytávania a využitia glukózy
- a spomalením vstrebávania glukózy v črevách.

Metformín stimuluje syntézu intracelulárneho glykogénu pôsobením na glykogénsyntetázu.

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

Farmakodynamické účinky

Najvýznamnejším neglykemickým účinkom metformínu v klinických skúšaniach bola stabilita telesnej hmotnosti alebo mierne zníženie telesnej hmotnosti.

Nezávisle od svojho účinku na glykémiu má metformín s okamžitým uvoľňovaním u ľudí priaznivý vplyv na metabolizmus lipidov. Preukázalo sa to pri podávaní terapeutických dávok v kontrolovaných stredne dlhých alebo dlhodobých klinických skúšaniach: metformín s okamžitým uvoľňovaním znižuje hladiny celkového cholesterolu, LDL cholesterolu a triglyceridov. Podobný účinok sa nepreukázal pri podávaní liekových foriem s predĺženým uvoľňovaním, pravdepodobne z dôvodu večerného užívania, môže sa vyskytnúť aj zvýšenie triglyceridov.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Liečba diabetu mellitus 2. typu

Prospektívne randomizované skúšanie (UKPDS) potvrdilo dlhodobý priaznivý vplyv intenzívnej kontroly glykémie u dospelých pacientov s nadváhou a s diabetom 2. typu liečených metformínom s okamžitým uvoľňovaním ako liečbou prvej voľby po zlyhaní diéty.

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

- významný pokles absolútneho rizika diabetických komplikácií v skupine liečenej metformínom (29,8 prípadov/1 000 pacientorokov) oproti samotnej diéte (43,3 prípadov/1 000 pacientorokov), $p = 0,0023$ a oproti kombinovaným skupinám liečených derivátmi sulfonylmočoviny a inzulínom v monoterapii (40,1 prípadov/1 000 pacientorokov), $p = 0,0034$;
- významný pokles absolútneho rizika mortality súvisiacej s diabetom: metformín 7,5 prípadov/1 000 pacientorokov, diéta samotná 12,7 prípadov/1 000 pacientorokov, $p = 0,017$;
- významný pokles absolútneho rizika celkovej mortality: metformín 13,5 prípadov/1 000 pacientorokov, oproti diéte samotnej 20,6 prípadov/1 000 pacientorokov ($p = 0,011$) a oproti kombinovaným skupinám liečených derivátmi sulfonylmočoviny a inzulínom v monoterapii 18,9 prípadov/1 000 pacientorokov ($p = 0,021$);
- významný pokles absolútneho rizika infarktu myokardu: metformín 11 prípadov/1 000 pacientorokov, diéta samotná 18 prípadov/1 000 pacientorokov ($p = 0,01$).

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

Kombinácia metformínu s inzulínom sa použila aj u vybraných pacientov s diabetom 1. typu, no klinický prínos tejto kombinácie sa formálne nepotvrdil.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

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

V rovnovážnom stave, podobne ako u tablet s okamžitým uvoľňovaním, c_{max} a AUC nestúpajú proporcionálne s podanou dávkou. AUC po jednorazovom podaní 2 000 mg tablet metformínu s predĺženým uvoľňovaním je podobné AUC pozorovanému po podaní 1 000 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).

Zloženie jedla takmer neovplyvňuje priemernú absorpciu metformínu v liekovej forme s predĺženým uvoľňovaním.

Po opakovanom podávaní až 2 000 mg metformínu vo forme tabliet s predĺženým uvoľňovaním sa nepozorovala žiadna kumulácia.

Po jednorazovom perorálnom podaní 1 500 mg metformínium-chloridu v 750 mg liekovej forme s predĺženým uvoľňovaním sa priemerná maximálna plazmatická koncentrácia 1 193 ng/ml dosiahne s mediánom 5 hodín a rozmedzím 4 až 12 hodín.

Preukázalo sa, že 750 mg tablety metformínium-chloridu s predĺženým uvoľňovaním sú bioekvivalentné 500 mg tabletám metformínium-chloridu s predĺženým uvoľňovaním pri dávke 1 500 mg s ohľadom na $c_{\max}$ a AUC u zdravých jedincov po jedle aj nalačno.

Po jednorazovom perorálnom podaní jednej 1 000 mg tablety metformínium-chloridu s predĺženým uvoľňovaním po jedle sa priemerná maximálna plazmatická koncentrácia 1 214 ng/ml dosiahne s mediánom času 5 hodín (rozmedzie 4 až 10 hodín).

Preukázalo sa, že 1 000 mg tablety metformínium-chloridu s predĺženým uvoľňovaním sú bioekvivalentné 500 mg tabletám metformínium-chloridu s predĺženým uvoľňovaním pri dávke 1 000 mg s ohľadom na $c_{\max}$ a AUC u zdravých jedincov po jedle aj nalačno.

Pri podávaní 1 000 mg metformínu s predĺženým uvoľňovaním po jedle sa AUC zvýšila o 77 % ($c_{\max}$ sa zvýši o 26% a $t_{\max}$ sa mierne predĺži o asi 1 hodinu).

Distribúcia

Väzba na plazmatické bielkoviny je zanedbateľná. Metformín prechádza do erytrocytov. Maximálne hladiny v krvi sú nižšie ako maximálne hladiny v plazme a dosiahnu sa približne v rovnakom čase. Erytrocyty predstavujú s najväčšou pravdepodobnosťou sekundárny distribučný kompartment. Priemerný distribučný objem (V_d) sa pohybuje medzi 63 – 276 l.

Biotransformácia

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

Eliminácia

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

Pri poruche funkcie obličiek je renálny klírens proporčne ku kreatinínu znížený, preto sa eliminačný polčas predlžuje, čo vedie k zvýšeným hladinám metformínu v plazme.

Charakteristika u osobitných skupín pacientov

Porucha funkcie obličiek

Dostupné údaje týkajúce sa pacientov so stredne závažnou renálnou insuficienciou sú nedostatočné a na rozdiel od ľudí s normálnymi renálnymi funkciami sa v tejto podskupine nedá spoľahlivo určiť systémová expozícia metformínu. Preto je treba prispôbiť dávku s prihliadnutím na klinickú účinnosť/znášanlivosť (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

povidón K-90F
bezvodý koloidný oxid kremičitý
sodná soľ karmelózy 2 500-3 500 mPa.s
hypromelóza 10 000 cps
mikrokryštalická celulóza (Ceolus KG-1000)
stearát horečnatý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Xuvelex XR 500 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním: Tablety sú dostupné v blistrových baleniach [pevný PVC film potiahnutý PVdC 90gsm Pharma Grade (číry) a hliníková fólia] po 20, 30, 60 a 90 tabliet.

Xuvelex XR 750 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním: Tablety sú dostupné v blistrových baleniach [pevný PVC film potiahnutý PVdC 90gsm Pharma Grade (číry) a hliníková fólia] po 20, 30, 60 a 90 tabliet.

Xuvelex XR 1 000 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním: Tablety sú dostupné v blistrových baleniach [pevný PVC film potiahnutý PVdC 90gsm Pharma Grade (číry) a hliníková fólia] po 10, 30, 60 a 90 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

Egis Pharmaceuticals PLC
1106 Budapešť, Keresztúri út 30-38.
Maďarsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Xuvelex XR 500 mg: 18/0346/25-S
Xuvelex XR 750 mg: 18/0347/25-S
Xuvelex XR 1 000 mg: 18/0348/25-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIE REGISTRÁCIE

Schválený text k rozhodnutiu o registrácii, ev. č.: 2024/03716-REG, 2024/03717-REG, 2024/03718-REG

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2025