

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Siofor 1000
1 000 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 1 000 mg metformínium-chloridu, čo zodpovedá 780 mg metformínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.
Biele, bikonvexné, podlhovasté filmom obalené tablety s deliacou ryhou na jednej strane a s deliacim zárezom na druhej strane.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba diabetes mellitus typu 2, predovšetkým u obéznych pacientov, keď sa predpísanou diétou a cvičením samotným nedosiahne adekvátne kontrola glykémie.

- U dospelých sa Siofor 1000 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 môže Siofor 1000 používať v monoterapii alebo v kombinácii s inzulínom.

Zistilo sa, že použitie metformínium-chloridu ako lieku prvej voľby u dospelých obéznych pacientov s diabetom typu 2 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 počas jedla alebo po jedle.

Po 10 až 15 dňoch má byť dávka upravená podľa hodnôt glukózy v krvi. Pomalé zvyšovanie dávky môže zlepšiť gastrointestinálnu toleranciu.

U pacientov liečených vysokou dávkou metformínium-chloridu (2 000 až 3 000 mg na deň) je možné nahraďovať dve filmom obalené tablety s 500 mg metformínium-chloridu jednou filmom obalenou tabletou Siofor 1000.

Maximálna odporúčaná dávka metformínium-chloridu je 3 000 mg denne rozdelená na 3 dávky.

Keď sa uvažuje o zmene z iného perorálneho antidiabetika: ukončíte liečbu iným liekom a začnete s podávaním metformínium-chloridu v uvedených dávkach.

Kombinácia s inzulínom

Metformínium-chlorid a inzulín sa môžu používať v kombinovanej terapii, aby sa dosiahla lepšia kontrola glukózy v krvi. Metformínium-chlorid sa podáva vo zvyčajných začiatkových dávkach 500 mg alebo 850 mg 2 alebo 3 krát denne, kým dávka inzulínu sa upraví na základe nameraných hodnôt glukózy v krvi.

Starší ľudia

Vzhľadom na možnosť zníženia renálnej funkcie u starších ľudí sa má dávkovanie metformínium-chloridu upraviť podľa renálnej funkcie. Potrebná je pravidelná kontrola funkcie obličiek (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie obličiek

Pred začatím liečby liekmi obsahujúcimi metformín 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 pokyny |
|------------|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 60-89 | 3 000 mg | Je možné zvážiť zníženie dávky vzhľadom na pokles funkcie obličiek. |
| 45-59 | 2 000 mg | Pred zvážením začatia 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

Siofor 1000 sa môže používať u detí vo veku od 10 rokov a u dospelých.

Zvyčajná začiatková dávka je 500 mg alebo 850 mg metformínium-chloridu jedenkrát denne, užívaná počas jedla alebo po jedle.

Po 10 až 15 dňoch sa má dávka upraviť podľa hodnôt glukózy v krvi. Pomalé zvyšovanie dávky môže zlepšiť gastrointestinálnu toleranciu. Maximálna odporúčaná dávka metformínium-chloridu je 2 000 mg denne rozdelená do 2 alebo 3 dávok.

Informácia o deliteľnosti

Forma deliteľnej tablety umožňuje, že filmom obalené tablety sa môžu rozdeliť tak, ako iné tablety, dvomi rukami alebo tlakom palca na tabletu položenú väčšou deliacou ryhou smerom dolu na tvrdom, hladkom povrchu.

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).
- Závažné zlyhanie obličiek (GFR < 30 ml/min).
- Akútne stavy s možnou zmenou renálnej funkcie ako je: dehydratácia, závažná infekcia, šok.

- Ochorenie, ktoré môže spôsobiť tkanivovú hypoxiu (predovšetkým akútne alebo zhoršujúce sa chronické ochorenie) ako je:
 - 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 odborného 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 kompenzovaný diabetes mellitus, ketóza, dlhotrvajúce hladovanie a akékoľvek stavy spojené s hypoxiou, ako aj súbežné užívanie liekov, ktoré môžu spôsobiť laktátovú acidózu (pozri časti 4.3 a 4.5).

Diagnostika

Pacienti a/alebo ošetrovatelia musia byť informovaní o riziku laktátovej acidózy. Laktátová acidóza je charakterizovaná acidotickým dýšňom, 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.

Lekár musí informovať pacientov o riziku a príznakoch laktátovej acidózy.

Funkcia obličiek

Keďže sa metformín vylučuje obličkami, GRF je potrebné vyhodnotiť pred začiatkom liečby a pravidelne po ňom, pozri časť 4.2.:

- najmenej raz ročne u pacientov s normálnou funkciou obličiek,
- najmenej dva až štyrikrát ročne u pacientov s hladinou klírens kreatinínu na spodnej hranici normálu a u starších pacientov.

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).

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.

Zníženie funkcie obličiek u starších pacientov je časté a asymptomatické. Osobitná opatnosť je potrebná v situáciách, kde môže dôjsť k zhoršeniu renálnej funkcie, napríklad na začiatku antihypertenzívnej terapie alebo diuretickej terapie a na začiatku terapie nesteroidovými protizápalovými liekmi (NSAID).

Podávanie jódovej kontrastnej látky

Intravaskulárne podávanie jódových kontrastných látok môže viesť k nefropatii vyvolanej kontrastnou látkou, čo spôsobuje akumuláciu metformínu a zvýšené riziko laktátovej acidózy. Pred alebo v čase postupu zobrazovania je potrebné prerušiť podávanie metformínu a v podávaní pokračujte nie skôr ako po uplynutí minimálne 48 hodín, za predpokladu, že funkcia obličiek bola opätovne posúdená a považovaná za stabilnú, 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.

Iné opatrenia

- Všetci pacienti majú pokračovať v ich diéte s pravidelne rozdeleným denným príjmom uhlíhydrátov. Pacienti s nadváhou majú pokračovať v ich nízkoenergetickej diéte.
- Pravidelne sa majú vykonávať zvyčajné laboratórne vyšetrenia na monitorovanie diabetu.
- Samotný metformín nespôsobuje hypoglykémiu, ale opatnosť sa odporúča pri používaní v kombinácii s inzulínom alebo inými perorálnymi antidiabetikami (napr. sulfonylmočovina alebo meglitinidy).
- Metformín môže znižovať sérové hladiny vitamínu B₁₂. Riziko nízkych hladín vitamínu B₁₂ sa zvyšuje so zvyšujúcou sa dávkou metformínu, dĺžkou 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 má byť poskytnutá vhodná korekčná liečba nedostatku vitamínu B₁₂ v súlade s aktuálnymi klinickými odporúčaniami.

Pediatrická populácia

Diagnóza diabetu mellitus typu 2 má byť potvrdená pred začatím liečby metformínom. Počas jednoročných kontrolovaných klinických štúdií sa nezaznamenal žiadny účinok metformínu na rast a dospievanie, avšak nie sú k dispozícii žiadne údaje z dlhodobých pozorovaní. 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

Do kontrolovaných klinických štúdií u detí a dospievajúcich bolo zaradených iba 15 subjektov vo veku od 10 - 12 rokov. Aj keď sa účinnosť a bezpečnosť metformínu u týchto detí nelíšila od účinnosti a bezpečnosti u starších detí a dospievajúcich, pri predpisovaní lieku deťom vo veku od 10 - 12 rokov sa odporúča zvýšená opatnosť.

4.5 Liekové a iné interakcie

Súbežné užívanie, ktoré sa neodporúča

- Alkohol

Intoxikácia alkoholom je spojená so zvýšeným rizikom laktátovej acidózy najmä v prípadoch hladovania, nedostatočnej výživy alebo poruchy funkcie pečene.

Pacient sa má vyhýbať požívaniu alkoholu a užívaniu liekov obsahujúcich alkohol.

- 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.

Intravaskulárne podanie kontrastných látok s obsahom jódu môže viesť k renálnemu zlyhaniu s následnou akumuláciou metformínu a zvýšením rizika laktátovej acidózy.

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, ktoré majú vlastnú hyperglykemickú aktivitu ako glukokortikoidy (systémové a lokálne podanie) a sympatomimetiká :

Môže byť potrebné častejšie monitorovanie hladiny glukózy v krvi, hlavne na začiatku terapie. Ak je to potrebné, treba upraviť dávkovanie metformínu počas terapie inými liekmi a po jej ukončení.

Transportéry pre organické katióny (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

Počas gravidity je nekontrolovaný diabetes (tehotenský alebo trvalý) spojený so zvýšeným rizikom vrodených abnormalít a perinatálnej úmrtnosti.

Obmedzené množstvo údajov o užívaní metformínu u tehotných žien nenaznačuje zvýšené riziko vrodených abnormalít. Štúdie na zvieratách nenaznačujú škodlivé účinky na graviditu, vývoj embrya alebo plodu, pôrod alebo postnatálny vývoj.

V období, keď pacientka plánuje otehotnieť a počas gravidity, sa diabetes neodporúča liečiť metformínom, ale na udržiavanie hladiny glukózy v krvi, ktorá je čo najbližšia normálnej hladine, sa má použiť inzulín, aby sa znížilo riziko malformácií plodu.

Dojčenie

Metformín sa vylučuje do materského mlieka. U dojčených novorodencov/dojčiat matiek liečených metformínom neboli pozorované žiadne nežiaduce účinky. Avšak, pretože sú dostupné iba obmedzené

údaje, počas liečby metformínom sa dojčenie neodporúča. Treba rozhodnúť, či sa preruší laktácia, pričom treba vziať do úvahy prínos dojčenia a možné riziko nežiaducich účinkov pre 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 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Monoterapia metformínom nespôsobuje hypoglykémiu, a preto nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Avšak, pacienti majú byť upozornení na riziko vzniku hypoglykémie, keď sa metformín užíva v kombinácii s inými antidiabetikami (napr. sulfonylmočoviny, inzulín alebo meglitinidy).

4.8 Nežiaduce účinky

Pri liečbe metformínom sa môžu vyskytnúť nasledujúce nežiaduce účinky. Častosť výskytu je definovaná 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 ($< 1/10\ 000$)
Neznáme (nemožno určiť z dostupných údajov)

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:

Poruchy chuti.

Poruchy gastrointestinálneho traktu:

Veľmi časté:

Gastrointestinálne poruchy ako nauzea, vracanie, hnačka, bolesť brucha a strata chuti do jedla. Tieto nežiaduce účinky sa najčastejšie vyskytujú na začiatku terapie a vo väčšine prípadov spontánne vymiznú. Na prevenciu týchto nežiaducich účinkov sa odporúča, aby sa metformín užíval 2 alebo 3-krát denne počas jedla alebo po jedle. Pomalé zvyšovanie dávky môže tiež zlepšiť gastrointestinálnu toleranciu.

Poruchy pečene a žlčových ciest:

Veľmi zriedkavé:

Ojedinelé hlásenia abnormálnych výsledkov testov pečeneových funkcií alebo hepatitída, ktorá sa vyliečila po vysadení metformínu.

Poruchy kože a podkožného tkaniva:

Veľmi zriedkavé:

Kožné reakcie ako erytém, pruritus, urtikária.

Pediatrická populácia

V publikovaných údajoch, v údajoch získaných po uvedení lieku na trh a v kontrolovaných klinických štúdiách u limitovaného počtu pediatrických súborov vo veku 10 – 16 rokov liečených počas 1 roka, boli hlásené 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 do 85 g metformínium-chloridu, hoci za týchto podmienok sa vyskytla laktátová acidóza. Vysoké predávkovanie metformínom alebo sprievodné riziká môžu viesť k laktátovej acidóze. Laktátová acidóza je medicínsky naliehavý stav a musí sa liečiť v nemocnici. Najúčinnším spôsobom odstránenia laktátu a metformínu je hemodialýza.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: lieky znižujúce glukózu v krvi okrem inzulínu, biguanidy
ATC kód: A10BA02

Mechanizmus účinku

Metformín je biguanid s antihyperglykemickými účinkami, znižujúci bazálnu aj postprandiálnu hyperglykémiiu. Nestimuluje sekréciu inzulínu, preto nevyvoláva hypoglykémiiu.

Metformín znižuje bazálnu hyperinzulinémiu a v kombinácii s inzulínom znižuje potrebu inzulínu.

Metformín dosahuje svoj antihyperglykemický účinok viacerými mechanizmami:

Metformín redukuje tvorbu hepatálnej glukózy.

Metformín zlepšuje vychytávanie a utilizáciu glukózy v periférnych tkanivách, čiastočne zvýšením účinku inzulínu.

Metformín mení obrat glukózy v čreve. Zvyšuje sa príjem z obehu a znižuje sa absorpcia z potravy. Ďalšie mechanizmy prisudzované črevu zahŕňajú zvýšenie uvoľňovania glukagónu podobného peptidu-1 (GLP-1) a zníženie resorpcie žľových kyselín. Metformín mení črevný mikrobióm.

Metformín môže zlepšiť lipidový profil u osôb s hyperlipidémiou.

V klinických štúdiách bolo užívanie metformínu spojené so stabilnou telesnou hmotnosťou alebo s miernym znížením telesnej hmotnosti.

Metformín je aktivátor adenoínmonofosfát-proteínkinázy (AMPK) a zvyšuje transportnú kapacitu všetkých typov prenášačov glukózy cez membrány (GLUTs, ktoré sú v súčasnosti známe).

Klinická účinnosť a bezpečnosť:

V prospektívnej randomizovanej štúdií (UKPDS) sa zistil dlhodobý priaznivý vplyv intenzívnej regulácie glukózy v krvi u dospelých pacientov s diabetom typu 2.

Analýza výsledkov u obéznych pacientov liečených metformínium-chloridom po zlyhaní samotnej diéty ukázala:

- významné zníženie absolútneho rizika akýchkoľvek komplikácií spojených s diabetom v metformínium-chloridovej skupine (29,8 prípadov/1 000 pacientorokov) verzus diéta samotná (43,3 prípadov/1 000 pacientorokov), $p = 0,0023$, verzus skupiny v kombinácii so sulfonylmočovinou a monoterapiou inzulínom (40,1 prípadov/1 000 pacientorokov), $p = 0,0034$;
- významná redukcia absolútneho rizika mortality spojenej s diabetom: metformínium-chlorid 7,5 prípadov/1 000 pacientorokov, diéta samotná 12,7 prípadov/1 000 pacientorokov ($p = 0,017$);
- významná redukcia absolútneho rizika celkovej mortality: metformínium-chlorid 13,5 prípadov/1 000 pacientorokov verzus diéta samotná 20,6 prípadov/1 000 pacientorokov ($p = 0,011$) verzus skupiny v kombinácii so sulfonylmočovinou a monoterapiou inzulínom 18,9 prípadov/1 000 pacientorokov ($p = 0,021$);

- významná redukcia absolútneho rizika infarktu myokardu: metformínium-chlorid 11 prípadov/1 000 pacientorokov, diéta samotná 18 prípadov/1 000 pacientorokov ($p = 0,01$).

Pre metformínium-chlorid použitý v druhej terapeutickej línii v kombinácii so sulfonylmočovinou sa nedokázala klinicky významná výhoda.

Pri diabete typu 1 sa u vybraných pacientov použila kombinácia metformínium-chloridu a inzulínu, ale klinický prospech tejto kombinácie sa formálne nedokázal.

Pediatrická populácia

Kontrolované klinické štúdie na limitovanej detskej populácii vo veku 10 - 16 rokov liečenej 1 rok preukázali podobnú zmenu v kontrole glykémie ako u dospelých pacientov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnej dávke metformínium-chloridu je T_{max} 2,5 hodiny. Absolútna biologická dostupnosť tabliet s 500 mg a 850 mg metformínium-chloridu je približne 50 - 60 % u zdravých subjektov. Po perorálnej dávke neabsorbovaná frakcia zachytená v stolici bola 20 - 30 %.

Po perorálnom podaní je absorpcia metformínu saturateľná a neúplná. Predpokladá sa, že farmakokinetika absorpcie metformínu je nelineárna.

Pri odporúčaných dávkach metformínium-chloridu a dávkovacej schéme sa dosiahne rovnovážna koncentrácia v plazme v rozmedzí 24 až 48 hodín a je všeobecne nižšia ako 1 $\mu\text{g/ml}$.

V kontrolovaných klinických štúdiách maximálna koncentrácia metformínu v plazme (C_{max}) neprekračovala 4 $\mu\text{g/ml}$, dokonca ani pri maximálnych dávkach.

Potrava znižuje rozsah a mierne spomaľuje absorpciu metformínu. Po podaní dávky 850 mg metformínium-chloridu sa pozoroval o 40 % nižší vrchol plazmatickej koncentrácie, o 25% nižšia AUC (plocha pod krivkou) a o 35 minút sa predĺžil čas na dosiahnutie najvyššej koncentrácie v plazme. Klinický význam týchto znížení nie je známy.

Distribúcia

Väzba na plazmatické bielkoviny je zanedbateľná. Metformín preniká do erytrocytov. Najvyššia koncentrácia v celej krvi je nižšia ako v plazme a dosiahne sa približne v rovnakom čase. Erytrocyty sú pravdepodobne sekundárnou oblasťou distribúcie. Priemerný distribučný objem (V_d) sa pohybuje medzi 63 - 276 l.

Biotransformácia

Metformín sa vylučuje nezmenený močom. U ľudí sa nezistili žiadne metabolity.

Eliminácia

Renálny klírens metformínu je $> 400 \text{ ml/min}$, čo indikuje, že metformín sa eliminuje glomerulárnou filtráciou a tubulárnou sekréciou. Po aplikácii perorálnej dávky je evidentný terminálny eliminačný polčas približne 6,5 hodiny.

Pri funkčnom poškodení obličiek sa znižuje renálny klírens proporčne ku kreatinínu a tak sa eliminačný polčas predlžuje, čo vedie k zvýšeniu hladín metformínu v plazme.

Pediatrická populácia

Štúdia s jednorazovou dávkou: Zistilo sa, že farmakokinetický profil u detských pacientov po podaní jednorazovej dávky 500 mg metformínium-chloridu je podobný profilu, ktorý sa pozoroval u dospelých.

Štúdia s viacnásobnou dávkou: Údaje sú obmedzené na jednu štúdiu. Po opakovanom podávaní 500 mg metformínium-chloridu dvakrát denne počas 7 dní sa detským pacientom maximálna plazmatická koncentrácia (C_{max}) znížila približne o 33 % a systémová expozícia (AUC_{0-t}) o približne 40% v porovnaní s dospelými pacientmi s diabetom, ktorí dostávali opakované dávky 500 mg dvakrát denne počas 14 dní. Keďže dávka sa individuálne titruje na základe glykemickej kontroly, táto skutočnosť má obmedzený klinický význam.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

hypromelóza
povidón K 25
stearát horečnatý (Ph. Eur.) (rastlinný)

Obal tablety:

hypromelóza
makrogol 6000
oxid titaničitý (E 171)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/hliníkový blister.
Balenie s 10, 30, 60, 90 alebo 120 filmom obalenými tabletami.
Nemocničné balenie so 600 (20 x 30) filmom obalenými tabletami.
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Laboratori Guidotti S.p.A.
Via Livornese, 897
56122 La Vettola (Pisa)
Taliansko

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

18/0145/05-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 24.jún 2005

Dátum posledného predĺženia registrácie: 15.máj 2013

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

05/2023