

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Metformin Mylan XR 500 mg
Metformin Mylan XR 750 mg
Metformin Mylan XR 1 000 mg
tablety s predĺženým uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

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

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 1 000 mg metformínium-chloridu, čo zodpovedá 780 mg metformínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta s predĺženým uvoľňovaním.

Metformin Mylan XR 500 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním sú biele až sivobiele neobalené tablety tvaru kapsuly, s dĺžkou 16,50 mm, so šírkou 8,20 mm, s vyrazením „XR 500“ na jednej strane a bez označenia na druhej strane.

Metformin Mylan XR 750 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním sú biele až sivobiele neobalené tablety tvaru kapsuly, s dĺžkou 19,60 mm, so šírkou 9,30 mm, s vyrazením „XR 750“ na jednej strane a bez označenia na druhej strane.

Metformin Mylan XR 1 000 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním sú biele až sivobiele neobalené tablety tvaru kapsuly, s dĺžkou 21,10 mm, so šírkou 10,10 mm, s vyrazením „XR 1000“ na jednej strane a bez označenia na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba diabetes mellitus 2. typu u dospelých, hlavne obéznych pacientov, ak sa diétou a cvičením nedosiahne adekvátna kontrola glykémie. Tablety metformínu s predĺženým uvoľňovaním sa môžu používať ako monoterapia alebo v kombinácii s inými perorálnymi antidiabetikami alebo s inzulínom.

Výsledky štúdie týkajúce sa účinkov na kontrolu glykémie a 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 jedna tableta Metforminu Mylan XR 500 mg s predĺženým uvoľňovaním jedenkrát denne, užívaná večer s jedlom.

Po 10 až 15 dňoch sa má dávka upraviť na základe hodnôt glykémie. Postupné zvyšovanie dávky môže zlepšiť gastrointestinálnu znášanlivosť. Maximálna odporúčaná dávka je 4 tablety Metforminu Mylan XR 500 mg denne večer s jedlom,

Dávka sa má zvyšovať po častiach o 500 mg každý 10. až 15. deň, maximálne na 2 000 mg jedenkrát denne večer s jedlom. Ak sa dávkou 2000 mg jedenkrát denne nedosiahne kontrola glykémie, môže sa zvážiť dávka 1 000 mg dvakrát denne, obidve dávky sa majú podávať s jedlom ráno a večer. Ak sa stále nedosiahne kompenzácia glykémie, pacientom možno zmeniť liečbu na liečbu štandardnými tabletami metformínu až s maximálnou dávkou 3 000 mg denne.

U pacientov, ktorí už boli liečení tabletami metformínu, začiatková dávka tabliet s predĺženým uvoľňovaním Metforminu Mylan XR má byť ekvivalentná dennej dávke tabliet metformínu s okamžitým uvoľňovaním. U pacientov liečených tabletami metformínu v dávke 2 000 mg denne sa zmena liečby na tablety s predĺženým uvoľňovaním Metforminu Mylan XR neodporúča.

Metformin Mylan XR 750 mg a 1 000 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním sú určené ako udržiavacia liečba u pacientov súbežne liečených tabletami metformínu (s predĺženým alebo okamžitým uvoľňovaním).

Dávka tabliet s predĺženým uvoľňovaním Metforminu Mylan XR 750 mg alebo 1 000 mg má byť ekvivalentná dennej dávke tabliet metformínu (s predĺženým alebo okamžitým uvoľňovaním), po maximálnu dávku 1 500 mg alebo 2 000 mg, podávanú s večerným jedlom. Po 10. až 15. dňoch sa odporúča overiť, že dávka Metforminu Mylan XR 750 mg alebo 1 000 mg je adekvátna na základe nameraných hodnôt glykémie.

V prípade zmeny z iného perorálneho antidiabetika: liečba predchádzajúcim liekom sa má ukončiť a dávka sa má začať titrovať tabletami s predĺženým uvoľňovaním Metformin Mylan XR 500 mg ako je indikované vyššie predtým, ako sa liečba zmení na Metformin Mylan XR 750 mg alebo Metformin Mylan XR 1 000 mg.

Kombinácia s inzulínom

Metformín a inzulín sa môžu používať v kombinovanej liečbe na dosiahnutie lepšej kompenzácie glykémie. Zvyčajná začiatková dávka metformínu je jedna 500 mg tableta s predĺženým uvoľňovaním jedenkrát denne, užívaná večer s jedlom, kým dávka inzulínu sa upraví na základe hodnôt glykémie. Po titrácii, treba zvážiť prechod na Metforminu Mylan XR 1000 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním.

U pacientov už liečených metformínom a inzulínom v kombinovanej liečbe, dávka tabliet s predĺženým uvoľňovaním Metforminu Mylan XR 750 mg alebo 1000 mg má byť ekvivalentná dennej dávke tabliet metformínu po maximálne 1500 mg alebo 2000 mg, podávanej s večerným jedlom, kým dávka inzulínu sa upraví na základe hodnôt glykémie.

Porucha funkcie obličiek

Pred začatím liečby s Metforminom Mylan XR a minimálne raz ročne po jej začatí je potrebné vyhodnotiť GFR. U pacientov so zvýšeným rizikom ďalšej progresie poruchy funkcie obličiek a u starších pacientov je potrebné funkciu obličiek hodnotiť častejšie, napr. každé 3 – 6 mesiacov.

GFR (hodnota glomerulárnej filtrácie)	Celková maximálna denná dávka	Ďalšie uváženie
---------------------------------------	-------------------------------	-----------------

ml/min		
60-89	2 000 mg	Je možné zvážiť zníženie dávky vzhľadom na pokles funkcie obličiek. U pacientov s GFR 60-89 ml/min je maximálna celková denná dávka aktuálne schválená dávka pre dospelých s normálnou funkciou 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). Začiatková dávka je najvyššia polovica z maximálnej dávky.
30-44	1 000 mg	
<30	-	Metformín je kontraindikovaný.

Starší

Vzhľadom k nožnej zníženej funkcii obličiek u starších pacientov musí byť dávka metformínu nastavená na základe funkcie obličiek. Je potrebné pravidelné hodnotenie funkcie obličiek (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Pre nedostatok dostupných údajov Metformin Mylan XR tablety s predĺženým uvoľňovaním sa nemajú používať u detí.

Spôsob podávania

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

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Akýkoľvek typ akútnej metabolickej acidózy (ako napríklad laktátová acidóza, diabetická ketoacidóza)
Diabetická pre-kóma
- Závažné zlyhanie obličiek (GFR <30 ml/min)
- Akútne ochorenia, ktoré môžu potenciálne ovplyvniť renálne funkcie ako:
 - dehydratácia,
 - závažná infekcia,
 - šok.
- Ochorenia, ktoré môžu spôsobiť hypoxiu tkanív (predovšetkým akútne alebo zhoršujúce sa chronické ochorenie) ako:
 - dekompenzované srdcové zlyhanie
 - respiračné zlyhanie
 - nedávny infarkt myokardu
 - šok.
- Hepatálna insuficiencia, akútna otrava 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, ochorení srdca, respiračných ochorení alebo sepse. 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 spôsobiť akútnu renálnu insuficienciu (ako napríklad antihypertenzíva, diuretiká a nesteroidné protizápalové lieky (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).

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

Renálne funkcie

Glomerulárna filtrácia sa má zhodnotiť pred začatím liečby a potom pravidelne, pozri časť 4.2. Metformín je kontraindikovaný u pacientov s GFR<30 ml/min a musí sa dočasne prestať podávať v prípade stavov, ktoré menia renálne funkcie, pozri časť 4.3.

Funkcia srdca

U pacientov so srdcovým zlyhávaním je zvýšené riziko hypoxie a renálnej insuficiencie. Pacienti so stabilným chronickým srdcovým zlyhávaním môžu metformín užívať pri pravidelnom monitorovaní funkcie srdca a obličiek.

U pacientov s akútnym a nestabilným srdcovým zlyhávaním je užívanie metformínu kontraindikované (pozri časť 4.3).

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 má vysadiť v čase chirurgického zákroku s celkovou, spinálnou alebo epidurálnou anestéziou. Liečba sa nesmie opätovne nasadiť skôr ako 48 hodín po chirurgickom zákroku alebo po obnovení perorálnej výživy a za predpokladu, že došlo k opätovnému vyhodnoteniu funkcie obličiek a pri zistení, že je stabilná.

Ďalšie upozornenia

Všetci pacienti majú dodržiavať diétu s pravidelne rozdeleným denným príjmom cukrov. Pacienti s nadváhou majú pokračovať v redukčnej diéte.

Pravidelne sa majú vykonávať laboratórne vyšetrenia na monitorovanie diabetu.

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 môžu byť prítomné obaly tabliet. Pacienti majú byť upozornení, že je to normálne.

4.5 Liekové a iné interakcie

Súbežne sa neodporúča užívať

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 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 s vlastnou hyperglykemickou aktivitou (napr. glukokortikoidy (podávané systémovo a lokálne) a sympatomimetiká). Odporúča sa častejšie vykonávať kontrolu glykémie, najmä na začiatku liečby. Ak je to potrebné, má sa upraviť dávkovanie metformínu počas liečby s príslušným liekom a po jej ukončení.

Transportéry pre organické katióny (organic cation transporters, OCT)

Metformín je substrátom pre oba transportéry OCT1 a OCT2.

Súbežné podávanie metformínu s:

- inhibítormi OCT1 (ako je verapamil) môže znížiť účinnosť metformínu.
- induktoarmi OCT1 (ako je rifampicín) môže zvýšiť gastrointestinálnu absorpciu a účinnosť metformínu.
- inhibítormi OCT2 (ako je cimetidín, dolutegravir, ranolazín, trimetoprim, vandetanib, isavukonazol) môže znížiť renálnu elimináciu metformínu, čo vedie k zvýšenej koncentrácii metformínu v plazme.
- inhibítormi oboch OCT1 a OCT2 (ako je krizotinib, olaparib) môžu zmeniť účinnosť a renálnu elimináciu metformínu.

Preto sa, najmä u pacientov s poruchou funkcie obličiek, odporúča opatrnosť pri súbežnom podávaní týchto liečiv s metformínom, pretože sa môže zvýšiť koncentrácia metformínu v plazme. Ak je to potrebné, môže sa zväziť úprava dávky metformínu, nakoľko inhibítory/induktory OCT môžu zmeniť účinnosť metformínu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nekontrolovaný diabetes počas gravidity (gestačný alebo trvalý) je spojený so zvýšeným rizikom kongenitálnych abnormalít a perinatálnej mortality.

Obmedzené množstvo údajov o používaní metformínu u gravidných žien nepoukazuje na zvýšené riziko kongenitálnych abnormalít. Štúdie na zvieratách nepreukázali škodlivý vplyv na graviditu, embryonálny alebo fetálny vývoj, na pôrod alebo postnatálny vývoj (pozri časť 5.3).

Ak pacientka plánuje otehotnieť a počas gravidity sa diabetes neodporúča liečiť metformínom, ale na udržanie hladiny glukózy v krvi čo najbližšie k fyziologickým hodnotám sa má použiť inzulín, aby sa znížilo riziko malformácií plodu.

Dojčenie

Metformín sa vylučuje do materského mlieka. Nepozorovali sa žiadne nežiaduce účinky u dojčených novorodencov/dojčiat liečených matiek. Keďže sú dostupné iba obmedzené údaje, dojčenie sa počas liečby metformínom neodporúča. Pri rozhodovaní, či dojčenie ukončiť, je potrebné vziať do úvahy prínos dojčenia a možné riziko nežiaducich účinkov pre dieťa.

Fertilita

Fertilita samcov a samíc potkanov nebola ovplyvnená metformínom, keď sa podával v dávkach až 600 mg/kg/deň, čo je približne trojnásobok maximálnej odporúčanej dennej dávky pre ľudí určenej na základe veľkosti povrchu tela.

Niektoré klinické štúdie naznačujú, že metformín môže zvýšiť ovuláciu u žien so syndrómom polycystických vaječníkov (PCOS). Doteraz však neexistujú dôkazy o tom, že by metformín zvyšoval počet živonarodených detí u žien s PCOS.

4.7 Oplyvnenie 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 antidiabetickými liekmi (napr. deriváty sulfonylmočoviny, inzulín alebo meglitinidy).

4.8 Nežiaduce účinky

Na základe skúseností po uvedení lieku na trh a údajov z kontrolovaných klinických štúdií bolo hlásenie nežiaducich účinkov u pacientov liečených metformínom vo forme tabliet s predĺženým uvoľňovaním podobné, čo sa týka druhu a závažnosti ako u tabliet metformínu s okamžitým uvoľňovaním.

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

Pri liečbe metformínom sa môžu vyskytnúť nasledujúce nežiaduce účinky.

Frekvencia výskytu je definovaná nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($1/10\ 000$ až $< 1/1000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Poruchy metabolizmu a výživy

Veľmi zriedkavé: Laktátová acidóza (pozri časť 4.4).

Znížená absorpcia vitamínu B₁₂ so zníženou koncentráciou v sére počas dlhodobej liečby metformínom. Odporúča sa zvážiť túto etiológiu v prípade, že má pacient megaloblastickú anémiu.

Poruchy nervového systému

Časté: Zmena 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. Aby sa tomu zabránilo, odporúča sa užívať metformín distribuovaný v 2-3 dávkach denne s jedlom alebo po jedle. Pomalé zvyšovanie dávky môže zlepšiť gastrointestinálnu znášanlivosť lieku.

Poruchy pečene a žlčových ciest

Veľmi zriedkavé: ojedinelé hlásenia abnormálnych výsledkov pečňových testov alebo hepatitída, ktoré ustúpili po ukončení liečby metformínom.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

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

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.**

4.9 Predávkovanie

Hypoglykémia sa nepozorovala ani pri dávkach do 85 g metformínium-chloridu, aj keď laktátová acidóza sa za takýchto okolností vyskytla. Závažné predávkovanie metformínom alebo súbežné riziká môžu viesť k laktátovej acidóze. Laktátová acidóza je medicínsky naliehavý stav a pacient sa musí liečiť v nemocnici. Najúčinnjšou metódou odstránenia laktátu a metformínu je hemodialýza.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antidiabetiká, antidiabetiká s výnimkou inzulínov
ATC kód: A10BA02

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

Mechanizmus účinku

Metformín môže pôsobiť prostredníctvom 3 mechanizmov:

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

Metformín stimuluje syntézu intracelulárneho glykogénu pôsobením na glykogénsyntetázu.

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

Farmakodynamické účinky

V klinických skúšaníach je užívanie metformínu spojené buď s udržiavaním stabilnej hmotnosti, alebo jej miernym znížením.

Metformín s okamžitým uvoľňovaním nezávisle od jeho účinku na glykémiu má u ľudí priaznivý vplyv na metabolizmus lipidov. Tento vplyv sa preukázal s terapeutickými dávkami v kontrolovaných stredne dlhých alebo dlhodobých klinických skúšaníach: metformín s okamžitým uvoľňovaním znižuje hladiny celkového cholesterolu, LDL cholesterolu a triglyceridov. Podobný účinok sa nepreukázal s tabletami s predĺženým uvoľňovaním, pravdepodobne z dôvodu večerného užívania, a môže sa vyskytnúť zvýšenie triglyceridov.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Prospektívna randomizovaná štúdia (UKPDS) potvrdila dlhodobý priaznivý vplyv intenzívnej kontroly glykémie u dospelých pacientov s diabetom 2. typu liečených metformínom s okamžitým uvoľňovaním ako liečba prvej voľby po zlyhaní diéty. Analýza výsledkov pacientov s nadváhou liečených metformínom po zlyhaní samotnej diéty preukázala:

- významný pokles absolútneho rizika diabetických komplikácií v skupine liečenej metformínom (29,8 prípadov na 1000 pacientorokov) oproti skupine liečenej samotnou diétou (43,3 prípadov na 1000 pacientorokov), $p = 0,0023$ a oproti skupinám liečených derivátmi sulfonylmočoviny v kombinácii a s inzulínom v monoterapii (40,1 prípadov na 1000 pacientorokov), $p = 0,0034$;
- významný pokles absolútneho rizika mortality súvisiacej s diabetom : metformín 7,5 prípadov na 1000 pacientorokov, diéta samotná 12,7 prípadov na 1000 pacientorokov, $p = 0,017$;
- významný pokles absolútneho rizika celkovej mortality: metformín 13,5 prípadov na 1000 pacientorokov, oproti diéte samotnej 20,6 prípadov na 1000 pacientorokov ($p=0,011$) a oproti skupinám liečených derivátmi sulfonylmočoviny v kombinácii a inzulínom v monoterapii 18,9 prípadov na 1000 pacientorokov ($p=0,021$);
- významný pokles absolútneho rizika infarktu myokardu: metformín 11 prípadov na 1000 pacientorokov, diéta samotná 18 prípadov na 1000 pacientorokov ($p=0,01$).

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

Kombinácia metformínu s inzulínom sa použila u vybraných pacientov s diabetom 1. typu, avšak klinický prínos tejto kombinácie sa formálne nepotvrdil.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

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

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

Priemerná absorpcia metformínu s predĺženým uvoľňovaním nie je takmer ovplyvnená zložením potravy.

Po opakovanom podávaní až do 2000 mg metformínu vo forme tabliet s predĺženým uvoľňovaním sa nepozorovala jeho akumulácia.

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

Jedna 1000 mg tableta metformínu s predĺženým uvoľňovaním je bioekvivalentná 500 mg tabletám s predĺženým uvoľňovaním v dávke 1000 mg vzhľadom na C_{max} a AUC pri podávaní zdravým dobrovoľníkom po jedle a nalačno.

Pri podaní jednej 1000 mg tablety metformínu s predĺženým uvoľňovaním po jedle sa AUC zvýšila o 77 % (C_{max} sa zvýšila o 26 % a t_{max} sa mierne predĺžila asi o 1 hodinu) oproti podaniu nalačno.

Distribúcia

Väzba na plazmatické bielkoviny je zanedbateľná. Metformín prechádza do erytrocytov. Maximálna koncentrácia v krvi je nižšia ako maximálna koncentrácia v plazme a dosahujú sa v približne rovnakom čase. Erytrocyty predstavujú s najväčšou pravdepodobnosťou sekundárny kompartment distribúcie. Priemerný distribučný objem V_d sa pohyboval od 63 do 276 l.

Biotransformácia

Metformín sa vylučuje v nezmenenej forme močom. Neboli identifikované žiadne metabolity u ľudí.

Eliminácia

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

Pri poruche funkcie obličiek je renálny klírens znížený priamo úmerne s klírensom kreatinínu, a preto je eliminačný polčas predĺžený, čo vedie k zvýšenej koncentrácii metformínu v plazme.

Charakteristika v osobitných skupinách pacientov

Porucha funkcie obličiek

Dostupné údaje u jedincov so stredne závažnou renálnou insuficienciou sú nedostatočné a v tejto podskupine sa nedá spoľahlivo určiť systémová expozícia metformínu v porovnaní s jedincami s normálnou funkciou obličiek. Preto je potrebné upraviť dávku na základe posúdenia klinickej účinnosti/znášanlivosti (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

stearát horečnatý
koloidný oxid kremičitý bezvodý
povidón K30
hypromelóza

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 180, 600 tabliet v blistroch zložených s hliníkovej fólie a PVC.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Metformin Mylan XR 500 mg: 18/0239/14-S
Metformin Mylan XR 750 mg: 18/0240/14-S
Metformin Mylan XR 1 000 mg: 18/0241/14-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 21. júla 2014
Dátum posledného predĺženia registrácie: 24.mája 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

12/2021