

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Glucophage XR  
Glucophage XR 750 mg  
Glucophage XR 1000 mg  
tablety s predĺženým uvoľňovaním

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

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

Glucophage XR 1000 mg  
Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 1000 mg metformínium-chloridu, čo zodpovedá 780 mg metformínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta s predĺženým uvoľňovaním.

Glucophage XR tablety s predĺženým uvoľňovaním sú biele až sivobiele bikonvexné okrúhle tablety, na jednej strane tablety je vyrazené „500“.

Glucophage XR 750 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním sú biele až sivobiele bikonvexné tablety v tvare kapsuly, na jednej strane tablety je vyrazené „750“ a na druhej strane „Merck“.

Glucophage XR 1000 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním sú biele až sivobiele bikonvexné tablety v tvare kapsuly, na jednej strane tablety je vyrazené „1000“ a na druhej strane „Merck“.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Liečba diabetes mellitus 2. typu u dospelých, hlavne u obéznych pacientov, ak diétnymi opatreniami a telesným cvičením nebola dosiahnutá adekvátne kontrola glykémie.

Glucophage XR môže byť indikovaný 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 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 počiatočná dávka je 1 tableta Glucophage XR 500 mg alebo 1 tableta Glucophage XR 750 mg jedenkrát denne. Po 10 až 15 dňoch môže byť dávka upravená na základe hodnôt glykémie. Postupné zvyšovanie dávky môže zlepšiť gastrointestinálnu toleranciu. Maximálna odporúčaná dávka je 2000 mg denne.
- Dávka sa má zvyšovať po častiach o 500 mg každý 10. až 15. deň, maximálne na 2000 mg jedenkrát denne večer s jedlom.
- Ak sa nedosiahne kontrola glykémie pri dávke 4 tablety Glucophage XR 500 mg alebo 2 tablety Glucophage XR 750 mg alebo 2 tablety Glucophage XR 1000 mg jedenkrát denne, môže sa liečba nahradiť metformínom s okamžitým uvoľňovaním v dávke 3000 mg denne.
- U pacientov už liečených metformínom, počiatočná dávka Glucophage XR musí byť ekvivalentná dennej dávke tablet metformínu s nepredĺženým účinkom.
- V prípade náhrady iného perorálneho antidiabetika metformínom sa predchádzajúca terapia ukončí a nahradí sa Glucophage XR vo vyššie uvedených dávkach.

#### *Kombinácia s inzulínom*

Metformín a inzulín použitý v kombinácii, umožnia dosiahnuť lepšiu kontrolu glykémie.

Obvyklá počiatočná dávka je 1 tableta Glucophage XR 500 mg alebo Glucophage XR 750 mg jedenkrát denne.

Súčasne sa dávkovanie inzulínu upraví na základe výsledkov kontroly glykémie.

#### *Starší pacienti*

Vzhľadom na možnosť zníženia renálnej funkcie u dospelých, dávkovanie metformínu sa upravuje na základe výsledkov renálnych funkcií. Pravidelné sledovanie renálnych funkcií je nevyhnutné (pozri časť 4.4).

#### *Porucha funkcie obličiek*

Pred začatím liečby metformínom a minimálne jedenkrát 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	Ďalšie uváženie
60-89	2 000 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*

Pre nedostatok údajov sa Glucophage XR nemá podávať deťom.

### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivosť 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.
- 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 opatrnosťou. Ďalšie rizikové faktory laktátovej acidózy sú nadmerné požívanie alkoholu, hepatálna insuficiencia, nedostatočne kontrolovaný diabetes mellitus, ketóza, dlhotrvajúce hladovanie a akékoľvek stavy spojené s hypoxiou, ako aj súbežné používanie liekov, ktoré môžu spôsobiť laktátovú acidózu (pozri časti 4.3 a 4.5).

Pacienti a/alebo ošetrovatelia musia byť informovaní o riziku laktátovej acidózy. Laktátová acidóza je charakterizovaná acidotickým dyspnoe, bolesťou brucha, svalovými kŕčmi, asténiou a hypotermiou, po ktorých nasleduje kóma. V prípade podozrenia na výskyt príznakov musí pacient prestať užívať metformín a vyhľadať okamžité lekárske ošetrenie. Diagnostickými laboratórnymi nálezmi sú znížená hodnota pH krvi (< 7,35), zvýšené plazmatické hladiny laktátu (>5 mmol/l) a zvýšená aniónová medzera a pomer laktátu/pyruvátu.

##### 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.

### Ďalšie upozornenia

Všetci pacienti majú dodržiavať diétu s pravidelne rozdeleným denným príjmom cukrov počas dňa.

Pacienti s nadváhou majú pokračovať v redukčnej 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, 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 nevyvoláva hypoglykémiu, je však potrebné zvýšiť opatrnosť, ak je podávaný spolu s inzulínom alebo s inými perorálnymi antidiabetikami (napr. deriváty sulfonylurey alebo meglitínidy).

V stolici môžu byť prítomné zvyšky tabliet. Pacienti majú byť upozornení, že je to normálne, je to zvyšok matrice tablety, z ktorej sa uvoľňuje liečivo.

### *Pomocné látky so známym účinkom*

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

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

### Súbežné používanie, ktoré sa neodporúča

#### *Alkohol*

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

#### *Jódové kontrastné látky*

Pred zobrazovacím vyšetrením alebo v čase zobrazovacieho vyšetrenia sa metformín musí vysadiť a nesmie sa opätovne nasadiť, kým neuplynie minimálne 48 hodín potom, za predpokladu, že došlo k opätovnému vyhodnoteniu funkcie obličiek a zistilo sa, že je stabilná, pozri časti 4.2 a 4.4.

### Kombinácia, pri ktorej sa vyžaduje opatrnosť pri používaní

Niektoré lieky môžu nežiaduco ovplyvňovať funkciu obličiek, čo môže zvýšiť riziko laktátovej acidózy, napr. NSAID vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy II (COX), inhibítorov ACE, antagonistov receptora angiotenzínu II a diuretík, obzvlášť 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 a po jej skončení.

### *Transportéry pre organické katióny (OCT, organic cation transporters)*

Metformín je substrátom pre oba transportéry OCT1 a OCT2.

Súbežné podávanie metformínu s:

- inhibítormi OCT1 (ako je verapamil) môže znížiť účinnosť metformínu.

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

Opatrnosť sa preto odporúča, a to najmä u pacientov s poruchou funkcie obličiek, keď 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 perikoncepčnej 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 vrodenných abnormalít ani fetálnej/neonatólnej toxicity po expozícii metformínom v perikoncepčnej fáze a/alebo počas tehotenstva.

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

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

##### Dojčenie

Metformín sa vylučuje do 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 negatívny vplyv na fertilitu.

#### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Monoterapia metformínom nespôsobuje hypoglykémiu a teda 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 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 pomalé zvyšovanie dávok.

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 ( $\geq 1/10\ 000$  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

- *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*: izolované 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 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/1000 pacientorokov) oproti skupine liečenej diétou (43,3 prípadov na 1000 pacientorokov),  $p = 0,0023$ , a oproti skupinám liečených kombináciou sulfonylurey a inzulínom v monoterapii (40,1 prípadov na 1000 pacientorokov),  $p = 0,0034$ ;
- významný pokles absolútneho rizika s diabetom súvisiacej mortality: 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 diete samotnej 20,6 prípadov na 1000 pacientorokov ( $p=0,011$ ) a oproti skupinám kombinovanej terapie sulfonylurea a inzulín 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 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.

## **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. hodiny ( $t_{max}$  pre tabletu s okamžitým uvoľňovaním je 2,5 hod.).

Po perorálnom podaní jednorazovej dávky 1500 mg Glucophage XR 750 mg po jedle je maximálna plazmatická koncentrácia 1 193 ng/ml dosiahnutá priemerne do 5 hodín s rozpätím 4 až 12 hodín.

Bolo dokázané, že Glucophage XR 750 mg je bioekvivalentný s Glucophage XR 500 mg pri dávke 1500 mg s ohľadom na  $C_{max}$  a AUC podaný u zdravých dobrovoľníkov po jedle a nalačno.

Po jednorazovom perorálnom podaní 1 tablety Glucophage XR 1000 mg po jedle je maximálna plazmatická koncentrácia 1 214 ng/ml dosiahnutá priemerne do 5 hodín s rozpätím 4 až 10 hodín.

Bolo dokázané, že Glucophage XR 1000 mg je bioekvivalentný s Glucophage XR 500 mg pri dávke 1000 mg s ohľadom na  $C_{max}$  a AUC, podaný u zdravých dobrovoľníkov po jedle a nalačno.

V ustálenom stave, rovnako ako u tabliet s okamžitým uvoľňovaním,  $C_{max}$  a AUC nestúpajú 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.

Variabilita  $C_{max}$  a AUC metformínu s predĺženým uvoľňovaním je porovnateľná s  $C_{max}$  a AUC pozorovanými pri tabletách metformínu s okamžitým uvoľňovaním.

Pri podaní 2 tabliet 500 mg metformínu s predĺženým uvoľňovaním po jedle sa AUC zvýšila asi o 70 % ( $C_{max}$  sa zvýšila o 18% a  $t_{max}$  sa mierne predĺžila, asi o 1 hodinu) oproti podaniu nalačno.

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

I keď AUC klesne asi o 30 % v prípade, že sa tablety s predĺženým uvoľňovaním podávajú nalačno,  $C_{max}$  a  $t_{max}$  ostajú nezmenené.

Absorpcia metformínu s predĺženým uvoľňovaním nie je ovplyvnená zložením jedla.

Nepozorovala sa akumulácia po opakovanom podaní až do 2000 mg metformínu v tabletách s predĺženým uvoľňovaním.

### 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 od 63 do 276 l.

### Biotransformácia

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

### Eliminácia

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

Pri poruche funkcie obličiek je renálny klírens znížený v porovnaní s kreatinínom, a preto je eliminačný polčas predĺžený, čo vedie k zvýšeným hladinám metformínu 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/znášanlivosť (pozri časť 4.2).

### **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**

stearát horečnatý  
sodná soľ karboxymetylcelulózy  
hypromelóza

### **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**

Glucophage XR je dostupný v PVC/PVDC/Al blistrových baleniach po 30, 60 tabliet s predĺženým uvoľňovaním.

Glucophage XR 750 mg je dostupný v PVC/PVDC/Al blistrových baleniach po 30, 60, 90, 120 a 180 tabliet s predĺženým uvoľňovaním.

Glucophage XR 1000 mg je dostupný v PVC/PVDC/Al blistrových baleniach po 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120 a 180 tabliet s predĺženým uvoľňovaním.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

Glucophage XR: 18/0290/04-S

Glucophage XR 750 mg: 18/0515/06-S

Glucophage XR 1000 mg: 18/0150/10-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIE REGISTRÁCIE**

Glucophage XR

Dátum prvej registrácie: 13. decembra 2004

Dátum posledného predĺženia registrácie: 05. mája 2010

Glucophage XR 750 mg

Dátum prvej registrácie: 20. decembra 2006

Dátum posledného predĺženia registrácie: 05. mája 2010

Glucophage XR 1000 mg

Dátum prvej registrácie: 19. marca 2010

Dátum posledného predĺženia registrácie: 28. mája 2015

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

03/2023