

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Metformin Viatris 500 mg filmom obalené tablety  
Metformin Viatris 850 mg filmom obalené tablety  
Metformin Viatris 1 000 mg filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna 500 mg filmom obalená tableta obsahuje 500 mg metformínium-chloridu, čo zodpovedá 390 mg bázy metformínu.

Jedna 850 mg filmom obalená tableta obsahuje 850 mg metformínium-chloridu, čo zodpovedá 662,9 mg bázy metformínu.

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

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

500 mg: Biela, okrúhla, obvykle konvexná filmom obalená tableta hladká bez označenia na oboch stranách. Priemer tablety asi 12,0 mm.

850 mg: Biela, okrúhla, obvykle konvexná filmom obalená tableta hladká bez označenia na oboch stranách. Priemer tablety asi 13,5 mm.

1 000 mg: Biela, oválna filmom obalená tableta s vyrazeným označením „MF“ a „3“ po stranách deliacej ryhy na jednej strane a „G“ na druhej strane. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké polovice.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Liečba diabetes mellitus 2. typu, najmä u pacientov s nadváhou, keď samotné diétne opatrenia a cvičenie nevedú k adekvátnej kontrole glykémie.

- U dospelých sa môže Metformin Viatris použiť v monoterapii alebo v kombinácii s inými perorálnymi antidiabetickými liečivami alebo s inzulínom.
- U detí nad 10 rokov a dospievajúcich sa môže Metformin Viatris použiť v monoterapii alebo v kombinácii s inzulínom.

U dospelých pacientov s nadváhou s diabetes mellitus 2. typu liečených metformínom ako liekom prvej voľby po zlyhaní diétnych opatrení sa preukázalo zníženie výskytu 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 antidiabetickými liečivami:*

- Zvyčajná začiatková dávka je jedna tableta s obsahom 500 mg alebo 850 mg metformíniumchloridu dvakrát alebo trikrát denne podávaná počas jedla alebo po jedle.

Po 10. až 15. dňoch sa má dávkovanie upraviť podľa výsledkov meraní glykémie. Postupné zvyšovanie dávky môže zlepšiť gastrointestinálnu toleranciu.

U pacientov, ktorí užívajú vysoké dávky metformínu (2 až 3 gramy denne) je možné nahradiť dve filmom obalené tablety Metforminu Viatrix 500 mg jednou filmom obalenou tabletou Metformin Viatrix 1 000 mg.

Maximálna odporúčaná dávka metformínium-chloridu sú 3 g denne, rozdelené do troch dávok.

Ak sa určí prechod z iného perorálneho antidiabetického liečiva: ukončíte liečbu týmto liečivom a začnete liečbu metformínom vo vyššie uvedenej dávke.

*Kombinácia s inzulínom:*

Metformín a inzulín sa môžu použiť v kombinovanej liečbe na dosiahnutie lepšej kontroly hladiny glukózy v krvi. Metformín sa podáva vo zvyčajnej začiatkovej dávke 500 mg alebo 850 mg dvakrát alebo trikrát denne, pričom dávkovanie inzulínu sa upravuje podľa výsledkov meraní hladiny glukózy v krvi.

#### **Porucha funkcie obličiek:**

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

GFR ml/min	Celková maximálna denná dávka (rozdelená na 2 - 3 denné dávky)	Ďalšie uváženie
60 - 89	3 000 mg	Je možné zvážiť zníženie dávky vzhľadom na pokles funkcie obličiek.
45 - 59	2 000 mg	Pred zvážením zahájenia liečby metformínom je potrebné posúdiť faktory, ktoré by mohli zvyšovať riziko laktátovej acidózy (pozri časť 4.4). Úvodná dávka je nanajvyš polovica z maximálnej dávky.
30 - 44	1 000 mg	
< 30	-	Metformín je kontraindikovaný.

#### **Starší pacienti:**

Vzhľadom na to, že u starších pacientov je možná zhoršená funkcia obličiek, dávkovanie metformínu sa má upraviť podľa funkcie obličiek. Pravidelné hodnotenie renálnej funkcie je nevyhnutné (pozri časť 4.4).

### **Pediatrická populácia:**

#### *Monoterapia a kombinácia s inzulínom*

- Metformin Viartis sa môže používať u detí od 10 rokov a u dospievajúcich.
- Zvyčajná začiatková dávka je 500 mg alebo 850 mg metformínium-chloridu jedenkrát denne, podaná počas alebo po jedle.

Po 10. až 15. dňoch sa má dávkovanie upraviť podľa výsledkov meraní hladiny glukózy v krvi. Pomalé zvyšovanie dávky môže zlepšiť gastrointestinálnu toleranciu. Maximálna odporúčaná dávka metformínium-chloridu je 2 g denne, rozdelená do 2 alebo 3 dávok.

### **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 stavy s možným ovplyvnením renálnych funkcií ako je:
  - dehydratácia
  - závažné infekcie
  - šok
- Akútne alebo chronické ochorenie, ktoré môže spôsobiť tkanivovú hypoxiu ako je:
  - kardiálne alebo 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 seapse. Akumulácia metformínu sa objavuje pri akútnom zhoršení funkcie obličiek a zvyšuje riziko laktátovej acidózy.

V prípade dehydratácie (závažná hnačka alebo vracanie, horúčka alebo znížený príjem tekutín) je potrebné dočasne prerušiť podávanie metformínu a odporúča sa kontaktovať zdravotníckeho pracovníka.

Lieky, ktoré môžu akútne narušiť funkciu obličiek (ako napríklad antihypertenzíva, diuretiká a NSAID) sa majú u pacientov liečených metformínom začať podávať s opatnosťou. Ďalšie rizikové faktory laktátovej acidózy sú nadmerné požívanie alkoholu, hepatálna insuficiencia, nedostatočne kontrolovaný diabetes mellitus, ketóza, dlhotrvajúce hladovanie a akékoľvek stavy spojené s hypoxiou, ako aj súbežné používanie liekov, ktoré môžu spôsobiť laktátovú acidózu (pozri časti 4.3 a 4.5).

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

Pri podozrení na metabolickú acidózu má byť metformín vysadený a pacient okamžite hospitalizovaný (pozri časť 4.9).

### **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.

Znížená funkcia obličiek je u starších jedincov častá a asymptomatická. Osobitná pozornosť sa má venovať pacientom, ktorým hrozí porucha renálnej funkcie, napríklad na začiatku antihypertenzívnej alebo diuretickej liečby alebo na začiatku liečby nesteroidnými protizápalovými liekmi.

### **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 najmenej 48 hodín, za predpokladu, že funkcia obličiek bola opätovne posúdená a považovaná za stabilnú, pozrite časti 4.2 a 4.5.

### Chirurgický zákrok

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

### **Pediatrická populácia**

Diagnóza diabetes mellitus 2. typu musí byť potvrdená skôr, ako sa začne liečba metformínom.

Počas kontrolovaných klinických štúdií trvajúcich jeden rok sa nezistil žiaden vplyv metformínu na rast a pubertu, ale nie sú k dispozícii žiadne dlhodobé údaje o týchto špecifických ukazovateľoch. Z tohto dôvodu sa u detí liečených metformínom, najmä u predpubertálnych detí, odporúča pozorné sledovanie vplyvu metformínu na tieto parametre.

### *Deti vo veku 10 až 12 rokov*

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

### **Ďalšie upozornenia**

- Všetci pacienti majú naďalej pokračovať v diéte s rovnomerne rozloženým prísunom sacharidov počas dňa. Pacienti s nadváhou majú pokračovať v redukčnej diéte.
- Zvyčajné laboratórne vyšetrenia na sledovanie diabetu sa majú 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 doplnková liečba nedostatku vitamínu B12 v súlade s aktuálnymi klinickými odporúčaniami.

- Metformín samotný nespôsobuje hypoglykémiu, ale opatrnosť sa odporúča pri jeho používaní v kombinácii s inzulínom alebo inými perorálnymi antidiabetikami (napr. deriváty sulfonylurey alebo meglitinidy).

Lekári majú upozorniť pacienta o riziku a o príznakoch laktátovej acidózy.

#### 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.

Vyvarujte sa požívaniu alkoholu alebo liekov, ktoré obsahujú alkohol.

###### *Jódové kontrastné látky*

Intravaskulárne podanie jódových kontrastných látok môže spôsobiť renálne zlyhanie a následné hromadenie metformínu a zvýšené riziko laktátovej acidózy.

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 vnútornou hyperglykemickou aktivitou (napr. glukokortikoidy (podávané systémovo a lokálne), a sympatomimetiká)*

Môže byť potrebné vykonávať častejšie glykemické kontroly, najmä na začiatku liečby. Ak je to potrebné, upravte dávkovanie metformínu počas liečby uvedenými liekmi a po jej skončení.

###### *Transportéry pre organické kationy (OCT, 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 vrodených abnormalít ani fetálnej/neonátálnej 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 zvážiť použitie metformínu počas gravidity a v perikoncepčnej fáze ako prídanie alebo alternatíva k inzulínu.

### Dojčenie

Metformín sa vylučuje do ľudského materského mlieka. U dojčených novorodencov/dojčiat sa nepozorovali žiadne nežiaduce účinky. Avšak nakoľko sú k dispozícii len obmedzené údaje, počas liečby metformínom sa neodporúča dojčiť. Pri rozhodnutí, či prerušiť dojčenie, je potrebné zohľadniť prospech dojčenia a možné riziko nežiaducich účinkov pre dieťa.

### Fertilita

Metformín nemal vplyv na fertilitu u samcov a samíc potkanov, aj keď bol podávaný v dávkach až do výšky 600 mg/kg/deň, čo predstavuje, na základe porovnania plochy tela, približne trojnásobok maximálnej odporúčanej dávky u ľudí.

## 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Metformín v monoterapii nespôsobuje hypoglykémiu, a preto neovplyvňuje schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

Avšak, pacienti užívajúci metformín v kombinácii s inými antidiabetikami (deriváty sulfonylurey, inzulín alebo meglitinidy) majú byť upozornení na riziko hypoglykémie.

## 4.8 Nežiaduce účinky

Na začiatku liečby sú najčastejšie nežiaduce reakcie nevoľnosť, vracanie, hnačka, bolesť brucha a strata chuti do jedla, ktoré spontánne vymiznú vo väčšine prípadov. Na ich prevenciu sa odporúča užívať metformín v 2 až 3 denných dávkach a zvyšovanie dávky má byť postupné.

Nasledovné nežiaduce reakcie sa môžu vyskytnúť počas liečby metformínom.

Frekvencie sú definované 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 (z dostupných údajov).

<b>Poruchy metabolizmu a výživy:</b>	
Časté:	Zníženie/nedostatok vitamínu B12* (pozri časť

<i>Veľmi zriedkavé:</i>	4.4). Laktátová acidóza (pozri časť 4.4).
<b>Poruchy nervového systému:</b>	
<i>Časté:</i>	Poruchy chuti
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu:</b>	
<i>Veľmi časté:</i>	Poruchy gastrointestinálneho traktu ako nauzea, vracanie, hnačka, abdominálna bolesť a strata chuti do jedla. Tieto nežiaduce účinky sa najčastejšie vyskytujú na začiatku liečby a vo väčšine prípadov spontánne odznejú. Odporúča sa užívať metformín v 2 alebo 3 denných dávkach počas jedla alebo po jedle, aby sa zamedzilo vzniku týchto nežiaducich účinkov. Pomalé zvyšovanie dávky môže tiež zlepšiť gastrointestinálnu toleranciu
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest:</b>	
<i>Veľmi zriedkavé:</i>	Jednotlivé hlásenia funkčných abnormalít pečene alebo hepatitídy, ktoré odzneli po prerušení užívania metformínu.
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva:</b>	
<i>Veľmi zriedkavé:</i>	Kožné reakcie ako erytém, pruritus, urtikária.

\*Dlhodobá liečba metformínom bola spojená so znížením absorpcie vitamínu B12, čo môže veľmi zriedkavo viesť ku klinicky významnému nedostatku vitamínu B12 (napr. megaloblastická anémia) (pozri časť 4.4).

### **Pediatriká populácia**

V publikovaných údajoch, v údajoch získaných po uvedení lieku na trh a v kontrolovaných klinických skúšaní sa nežiaduce účinky, v obmedzenej detskej populácii vo veku 10 až 16 rokov liečenej počas jedného roka, povahou a závažnosťou podobali nežiaducim účinkom hláseným u dospelých.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

### **4.9 Predávkovanie**

Pri dávkach do 85 g metformíniumchloridu sa hypoglykémia nepozorovala, aj keď laktátová acidóza sa za takýchto okolností vyskytla. Vysoké predávkovanie metformínom alebo súbežné riziká môžu viesť k laktátovej acidóze. Laktátová acidóza je závažný stav, ktorý sa musí liečiť v nemocnici. Najúčinnjšou metódou na odstránenie laktátu a metformínu je hemodialýza.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antidiabetiká s výnimkou inzulínov. Biguanidy.  
ATC kód: A10BA02

Metformín je biguanid s antihyperglykemickými účinkami, znižujúci ako bazálnu tak i postprandiálnu plazmatickú hladinu glukózy. Nestimuluje sekréciu inzulínu, a preto nevyvoláva hypoglykémiu.

### Mechanizmus účinku

Metformín môže pôsobiť prostredníctvom 3 mechanizmov:

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

Metformín stimuluje intracelulárnu syntézu glykogénu pôsobením na glykogénsyntetázu.

Metformín zvyšuje kapacitu prenosu všetkých v súčasnosti známych typov membránových prenášačov glukózy (GLUTs).

### Farmakodynamické účinky

V klinických štúdiách sa použitie metformínu spájalo s buď stabilnou telesnou hmotnosťou alebo s miernym poklesom hmotnosti.

Nezávisle od účinku na glykémiu má metformín u ľudí priaznivé účinky na metabolizmus lipidov. Preukázalo sa to pri terapeutických dávkach v kontrolovaných, stredne dlhých alebo dlhodobých klinických skúškach: metformín znižuje hladiny celkového cholesterolu, LDL cholesterolu a triacylglycerolov.

### Klinická bezpečnosť a účinnosť:

Prospektívna randomizovaná štúdia (UKPDS) potvrdila dlhodobý prospech intenzívnej kontroly glykémie u dospelých pacientov s diabetom 2. typu.

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

- významný pokles absolútneho rizika akýchkoľvek komplikácií spojených s diabetom v skupine liečenej metformínom (29,8 udalostí/1 000 patientskych -rokov) oproti samotnej diéte (43,3 udalostí/1 000 patientskych rokov),  $p= 0,0023$  a oproti kombinovaným skupinám s liečbou sulfonylureou a inzulínom v monoterapii (40,1 udalostí/1000 patientskych rokov),  $p= 0,0034$ ;
- významný pokles absolútneho rizika mortality spojenej s diabetom: metformín 7,5 udalostí/1000 patientskych rokov, samotná diéta 12,7 udalostí/1 000 patientskych rokov,  $p= 0,017$ ;
- významný pokles absolútneho rizika celkovej mortality: metformín 13,5 udalostí/1000 patientskych rokov oproti samotnej diéte 20,6 udalostí/1 000 patientskych rokov ( $p= 0,011$ ) a oproti kombinovaným skupinám s liečbou sulfonylureou a inzulínom v monoterapii 18,9 udalostí/1 000 patientskych rokov ( $p= 0,021$ );
- významný pokles absolútneho rizika infarktu myokardu: metformín 11 udalostí/1 000 patientskych rokov, samotná diéta 18 udalostí/1 000 patientskych rokov ( $p= 0,01$ ).

Prospech klinickej účinnosti metformínu používaného ako lieku druhej voľby v kombinácii so sulfonylureou nebol dokázaný.

Kombinácia metformínu s inzulínom sa použila u vybraných pacientov s diabetom 1. typu, no klinický prospech tejto kombinácie nebol formálne preukázaný.

### Pediatrická populácia

Kontrolované klinické štúdie na limitovanej pediatrickej populácii vo veku 10-16 rokov liečenej počas 1 roka ukázali podobnú odpoveď kontroly glykémie, aká sa pozorovala u dospelých.



## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpcia:

Po perorálnej dávke metformínu sa dosiahne maximálna plazmatická koncentrácia ( $C_{max}$ ) za približne 2,5 hodiny ( $t_{max}$ ). Absolútna biologická dostupnosť 500 mg alebo 850 mg tablety metformínu je u zdravých jedincov približne 50–60 %. Nevstrebaná frakcia, ktorá sa po perorálnom podaní objavila v stolici, bola 20-30 %.

Absorpcia metformínu je po perorálnom podaní saturovateľná a neúplná. Predpokladá sa, že farmakokinetika absorpcie metformínu nie je lineárna.

Pri bežných dávkach a schémach podávania metformínu sa rovnovážna plazmatická koncentrácia dosiahne počas 24 až 48 hodín a je zvyčajne nižšia než 1 mikrogram/ml. V kontrolovaných klinických skúšaní maximálne plazmatické koncentrácie ( $C_{max}$ ) metformínu nepresiahli 5 mikrogramov na mililiter ani pri maximálnych dávkach.

Jedlo znižuje rozsah a mierne oneskoruje absorpciu tabliet metformínu. Po perorálnom podaní 850 mg tablety sa pozorovala o 40 % nižšia maximálna plazmatická koncentrácia, o 25 % menšia AUC (plocha pod krivkou) a predĺženie času potrebného na dosiahnutie maximálnej plazmatickej koncentrácie o 35 minút. Klinický význam týchto zistení nie je známy.

### Distribúcia:

Väzba na plazmatické proteíny je zanedbateľná. Metformín prechádza do erytrocytov. Maximálna koncentrácia v krvi je nižšia než maximálna plazmatická koncentrácia a dosiahne sa približne v rovnakom čase. Erytrocyty predstavujú s najväčšou pravdepodobnosťou sekundárny distribučný kompartment. Priemerný distribučný objem ( $V_d$ ) bol 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 nasvedčuje, že metformín sa vylučuje glomerulárnou filtráciou a tubulárnou sekréciou. Po perorálnej dávke je zdanlivý terminálny polčas eliminácie približne 6,5 hodiny.

Pri poruche funkcie obličiek je renálny klírens znížený proporcionálne ku kreatinínu, a preto je eliminačný polčas predĺžený, čo vedie k zvýšeným koncentráciám metformínu v plazme.

### Charakteristiky v špecifických skupinách pacientov

#### Porucha funkcie obličiek

Dostupné údaje týkajúce sa pacientov s miernou renálnou insuficienciou sú nedostatočné a v tejto podskupine sa nedá spoľahlivo určiť systémovú expozíciu metformínu na rozdiel od subjektov s normálnymi renálnymi funkciami. Preto je treba prispôbiť dávkovanie s prihliadnutím na klinickú účinnosť/znášanosť (pozri časť 4.2).

#### Pediatrická populácia:

Štúdia s jednorazovou dávkou: Po podaní jednorazových dávok 500 mg metformínu detským pacientom sa potvrdil podobný farmakokinetický profil, ako sa pozoroval u zdravých dospelých.

Štúdia s opakovaným podávaním: Údaje sú obmedzené na jednu štúdiu. Maximálna plazmatická koncentrácia ( $C_{max}$ ) a systémová expozícia ( $AUC_{0-t}$ ) boli u detských pacientov po opakovanom podávaní 500 mg dvakrát denne počas 7 dní znížené asi o 33 % a 40 % v uvedenom poradí v porovnaní s dospelými diabetikmi, ktorí dostávali opakované dávky 500 mg dvakrát denne počas

14 dní. Keďže dávka sa titruje individuálne na základe kontroly glykémie, majú tieto údaje obmedzený klinický význam.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a reprodukčnej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Jadro tablety:

povidón K-30  
stearát horečnatý

Obal tablety:

hypromelóza  
hydroxypropylcelulóza  
makrogol 400 a 8 000

### **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**

Tablety Metformin Viatris sú balené v blistrových baleniach (PVC/Al) po 10, 15, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 120 a 180 tabliet a vo fľašiach (polyetylén s vysokou hustotou) s uzáverom (polypropylén) po 30, 100, 180, 200, 300, 400, 500 a 1000 tabliet. Metformin Viatris 850 mg a 1 000 mg filmom obalené tablety sú tiež dostupné v blistrových multibaleníach obsahujúcich 180 (2 balenia po 90) tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

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

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Viatris Limited  
Damastown Industrial Park

Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Írsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

Metformin Viatris 500 mg filmom obalené tablety: 18/0056/10-S  
Metformin Viatris 850 mg filmom obalené tablety: 18/0057/10-S  
Metformin Viatris 1 000 mg filmom obalené tablety: 18/0058/10-S

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

Dátum prvej registrácie: 02. februára 2010  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 03. decembra 2013

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

09/2023