

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Metformin Sandoz 500 mg  
Metformin Sandoz 750 mg  
Metformin Sandoz 1000 mg  
tablety s predĺženým uvoľňovaním

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

*Metformin Sandoz 500 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním:*

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

*Metformin Sandoz 750 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním:*

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

*Metformin Sandoz 1000 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním:*

Každá tableta 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.

*Metformin Sandoz 500 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním:*

Sivobiele, oválne, bikonvexné filmom obalené tablety, hladké na oboch stranách.

Približné rozmery: 15 mm x 8,5 mm.

*Metformin Sandoz 750 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním:*

Sivobiele, bikonvexné filmom obalené tablety tvaru kapsuly, hladké na oboch stranách.

Približné rozmery: 19,1 mm x 9,3 mm.

*Metformin Sandoz 1000 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním:*

Sivobiele, oválne, bikonvexné filmom obalené tablety, hladké na oboch stranách.

Približné rozmery: 20,4 mm x 9,7 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Liečba diabetu mellitus 2. typu u dospelých, hlavne u obéznych pacientov, ak sa diétou a cvičením nedosiahne adekvátna kontrola glykémie. Metformin Sandoz môže byť používaný v monoterapii alebo v kombinácii s inými perorálnymi antidiabetikami alebo s inzulínom.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

*Dospelí s normálnou funkciou obličiek (GFR  $\geq$  90 ml/min)*

*Monoterapia pri liečbe diabetu mellitus 2. typu a kombinácia s inými perorálnymi antidiabetikami:*

Zvyčajná začiatková dávka je jedna tableta lieku Metformin Sandoz 500 mg jedenkrát denne.

Po 10 až 15 dňoch sa má dávka upraviť na základe hodnôt glykémie. Postupné zvyšovanie dávky môže zlepšiť gastrointestinálnu znášateľnosť. Maximálna odporúčaná dávka sú 4 tablety 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 dávkou 2000 mg jedenkrát denne nedosiahne kontrola glykémie, má sa zvážiť dávka 1000 mg dvakrát denne, obidve dávky lieku Metformin Sandoz sa majú podávať s jedlom ráno a večer. Ak sa stále nedosiahne kontrola glykémie, pacientom možno zmeniť liečbu na liečbu štandardnými tabletami s obsahom metformínu až s maximálnou dávkou 3000 mg denne.

U pacientov, ktorí už boli liečení tabletami s obsahom metformínu, má byť začiatková dávka lieku Metformin Sandoz ekvivalentná dennej dávke tabliet s okamžitým uvoľňovaním s obsahom metformínu. U pacientov liečených metformínom v dávke vyššej ako 2000 mg denne sa zmena liečby na Metformin Sandoz neodporúča.

V prípade zmeny z iného perorálneho antidiabetika: liečba predchádzajúcim liekom sa má ukončiť a má sa začať s liekom Metformin Sandoz v dávke uvedenej vyššie.

Metformin Sandoz 750 mg a Metformin Sandoz 1000 mg sú určené pacientom, ktorí sú už liečení tabletami s obsahom metformínu (s predĺženým alebo okamžitým uvoľňovaním).

Dávka lieku Metformin Sandoz 750 mg alebo Metformin Sandoz 1000 mg má byť ekvivalentná dennej dávke tabliet s obsahom metformínu (s predĺženým alebo okamžitým uvoľňovaním), po maximálnu dávku 1500 mg alebo 2000 mg, podávanú večer s jedlom.

**Kombinácia s inzulínom**

Metformín a inzulín sa môžu používať v kombinovanej liečbe na dosiahnutie lepšej kontroly glykémie. Zvyčajná začiatková dávka lieku Metformin Sandoz je jedna 500 mg tableta jedenkrát denne, kým sa dávka inzulínu upraví na základe hodnôt glykémie.

U pacientov už liečených metformínom a inzulínom v kombinovanej liečbe, dávka lieku Metformin Sandoz 750 mg alebo Metformin Sandoz 1000 mg má byť ekvivalentná dennej dávke tabliet s obsahom metformínu po maximálnu dávku 1500 mg alebo 2000 mg, podávanú večer s jedlom, kým sa dávka inzulínu upraví na základe hodnôt glykémie.

*Starší ľudia*

Vzhľadom na možnú zníženú funkciu obličiek u starších pacientov má byť dávka metformínu upravená na základe funkcie obličiek. Je potrebné pravidelné hodnotenie funkcie obličiek (pozri časť 4.4).

*Porucha funkcie obličiek*

Pred začatím liečby s liekmi s obsahom metformínu a minimálne raz ročne po jej začatí je potrebné vyhodnotiť rýchlosť glomerulárnej filtrácie (GFR). U pacientov so zvýšeným rizikom ďalšej progresie poruchy funkcie obličiek a u starších pacientov je potrebné funkciu obličiek hodnotiť častejšie, napr. každých 3 - 6 mesiacov

GFR (ml/min)	Celková maximálna denná dávka	Ďalšie uváženie
60-89	2000 mg	Je možné zvážiť zníženie dávky vzhľadom na pokles funkcie obličiek.

45-59	2000 mg	Pred zvážením začatia liečby metformínom je potrebné posúdiť faktory, ktoré môžu zvyšovať riziko laktátovej acidózy (pozri časť 4.4). Začiatočná dávka je nanajvýš polovica z maximálnej dávky.
30-44	1000 mg	
<30	-	Metformín je kontraindikovaný.

### *Pediatrická populácia*

Pre nedostatok dostupných údajov sa Metformin Sandoz nemá používať u detí.

### Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Tablety sa nemajú žuť, deliť alebo drviť. Majú sa prehltnúť vcelku a zapiť pohárom vody.

### **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)
- Diabetická prekóma
- Závažné zlyhanie obličiek (GFR < 30 ml/min)
- Akútne stavy, 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, sa najčastejšie vyskytuje pri akútnom zhoršení funkcie obličiek, ochorení srdca, respiračnom ochorení alebo sepse. Pri akútnom zhoršení funkcie obličiek dochádza k akumulácii metformínu, čo 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 náhle spôsobiť renálnu insuficienciu (ako napríklad antihypertenzíva, diuretiká a nesteroidové 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 kontrolovaný diabetes, 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 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.

#### Renálne funkcie

GFR 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, pozri 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 opatrenia

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

Pravidelne sa majú vykonávať obvyklé laboratórne vyšetrenia na monitorovanie diabetu.

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 hladiny 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 nespôsobuje hypoglykémiu, opatrnosť je však potrebná, ak sa podáva spolu s inzulínom alebo 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**

### Súbežné používanie, ktoré sa neodporúča

#### *Alkohol*

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

#### *Jódové kontrastné látky*

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

#### Kombinácie, pri ktorých sa vyžaduje opatrnosť pri používaní

Niektoré lieky môžu nežiaduco ovplyvňovať funkciu obličiek, čo môže zvýšiť riziko laktátovej acidózy, napr. NSAID vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy II (COX), 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 dávka metformínu počas liečby s príslušným liekom a po jej ukončení.

#### *Transportéry pre organické kationy (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.
- induktormi 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

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 možno najbližšie k normálnej hladine, aby sa znížilo riziko nežiaducich účinkov súvisiacich s hyperglykémiou pre matku a jej dieťa.

Veľké množstvo údajov u tehotných žien (viac ako 1000 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/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 u detí vo veku do 4 rokov exponovaných metformínu 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 doplnok k liečbe inzulínom alebo ako alternatíva k inzulínu.

#### Dojčenie

Metformín sa vylučuje do materského mlieka. Nepozorovali sa žiadne nežiaduce účinky u dojčených novorodencov/dojčiat. 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 plochy povrchu tela (pozri časť 5.3).

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

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

Pacientov je však potrebné upozorniť na riziko hypoglykémie pri užívaní metformínu v kombinácii s inými 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 s predĺženým uvoľňovaním podobné, čo sa týka druhu a závažnosti, ako u pacientov liečených metformínom s okamžitým uvoľňovaním.

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

Pri liečbe metformínom sa môžu vyskytnúť nasledujúce nežiaduce reakcie.

Frekvencia výskytu je definovaná nasledovne: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1000$  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 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní)

#### Poruchy nervového systému

*Časté:*

Zmena vnímania 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 zabránilo ich výskytu, odporúča sa užívať metformín s jedlom alebo po jedle. Pomalé zvyšovanie dávky môže zlepšiť gastrointestinálnu znášanlivosť lieku.

#### Poruchy pečene a žlčových ciest

*Veľmi zriedkavé:*

Ojedinelé hlásenia abnormálnych výsledkov testov funkcie pečene 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 až do 85 g metformínu, 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 musí sa 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:

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

Metformín stimuluje intracelulárnu syntézu glykogénu pôsobením na glykogénsyntázu. Metformín zvyšuje transportnú kapacitu všetkých doteraz známych typov membránových prenášačov glukózy (GLUT).

#### Farmakodynamické účinky

V klinických skúšaní sa preukázalo, že hlavný neglykemický účinok metformínu predstavuje buď udržiavanie stabilnej hmotnosti alebo jej mierne zníženie.

Nezávisle od účinku na glykémiu má metformín v liekovej forme s okamžitým uvoľňovaním u ľudí priaznivý vplyv na lipidový metabolizmus. Tento vplyv bol preukázaný pri terapeutických dávkach v kontrolovaných strednodobých alebo dlhodobých klinických skúšaní: metformín v liekovej forme s okamžitým uvoľňovaním znižuje hladiny celkového cholesterolu, LDL cholesterolu

a triacylglycerolov. Podobné účinky neboli preukázané s liekovou formou s predĺženým uvoľňovaním pravdepodobne v dôsledku večerného podávania a možného výskytu zvýšených hladín triacylglycerolov.

### Klinická účinnosť

#### **Liečba diabetu mellitus 2. typu**

Prospektívna randomizovaná štúdia (UKPDS) potvrdila dlhodobý priaznivý vplyv intenzívnej kontroly glykémie u pacientov s nadváhou 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 liekovej formy s okamžitým uvoľňovaním,  $C_{max}$  a AUC sa nezvyšujú proporcionálne s podanou dávkou. AUC po jednorazovom perorálnom 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 1500 mg metformínu v 750 mg liekovej forme s predĺženým uvoľňovaním sa priemerná maximálna plazmatická koncentrácia 1193 ng/ml dosahuje s mediánom



5 hodín a rozmedzím 4 až 12 hodín.

Bola preukázaná bioekvivalencia 750 mg tablet s predĺženým uvoľňovaním s 500 mg tabletami s predĺženým uvoľňovaním podávanými v dávke 1500 mg s ohľadom na  $C_{max}$  a AUC u zdravých jedincov po jedle a nalačno.

Po jednorazovom perorálnom podaní jednej 1000 mg tablety metformínu s predĺženým uvoľňovaním po jedle sa priemerná maximálna plazmatická koncentrácia 1214 ng/ml dosahuje s mediánom 5 hodín (s intervalom 4 až 10 hodín).

Bola preukázaná bioekvivalencia 1000 mg tablet s predĺženým uvoľňovaním s 500 mg tabletami s predĺženým uvoľňovaním podávanými v dávke 1000 mg s ohľadom na  $C_{max}$  a AUC u zdravých jedincov po jedle a nalačno.

Pri podaní 1000 mg tablety 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).

#### 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 terminálny 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.

#### Charakteristiky u osobitných skupín 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, reprodukčnej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

*Jadro tablety:*

kyselina stearová

šelak

povidón (Kollidon 30)

koloidný oxid kremičitý, bezvodý

stearát horečnatý

*Obal tablety:*

hypromelóza  
hydroxypropylcelulóza  
oxid titaničitý (E 171)  
propylénglykol  
makrogol 6000  
mastenec

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

Blister a fľaša: 3 roky  
Fľaša: čas použiteľnosti po prvom otvorení je 4 mesiace.

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

PVC/PVDC//Alu blister

Veľkosti balenia: 30, 60 a 100 tabliet v blistri.

HDPE fľaša s PP detským bezpečnostným uzáverom.

*Metformin Sandoz 500 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním*  
*Metformin Sandoz 1000 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním*  
Veľkosť balenia: 30, 60, 100 a 120 tabliet vo fľaši.

*Metformin Sandoz 750 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním*  
Veľkosť balenia: 30, 60 a 120 tabliet vo fľaši.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

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

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

Sandoz Pharmaceuticals d.d.  
Verovškova 57  
1000 Lubľana  
Slovinsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

Metformin Sandoz 500 mg: 18/0138/23-S

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev.č.: 2023/05055-Z1A

Metformin Sandoz 750 mg: 18/0139/23-S

Metformin Sandoz 1000 mg: 18/0140/23-S

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 4. júla 2023

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

12/2023