

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Siofor 850
850 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.
Biele podlhovasté filmom obalené tablety s deliacou ryhou na oboch stranách.

Deliaca ryha iba pomáha rozlomiť tabletu, aby sa dala ľahšie prehltnúť a neslúži na rozdelenie na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba diabetes mellitus 2. typu hlavne u pacientov s nadváhou, keď samotný diétny režim a cvičenie nevedú k adekvátnej kontrole glykémie.

U dospelých s diabetes mellitus 2. typu môže byť Siofor použitý buď v monoterapii alebo v kombinácii s inými perorálnymi antidiabetikami alebo s inzulínom.

U detí od 10 rokov a u dospievajúcich s diabetes mellitus 2. typu môže byť Siofor použitý buď v monoterapii alebo v kombinácii s inzulínom.

Použitie metformínium-chloridu ako lieku prvej voľby u obéznych dospelých pacientov s diabetom 2. typu po zlyhaní diéty 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 antidiabetikami

Zvyčajná začiatková dávka je jedna filmom obalená tableta 2- alebo 3-krát denne podávaná počas jedla alebo po jedle.

Po 10 až 15 dňoch je potrebné dávku upraviť na základe meraní hladiny glukózy v krvi. Pomalé zvýšenie dávky môže zlepšiť gastrointestinálnu znášanlivosť.

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

Ak je určený prechod z iných perorálnych antidiabetík, ukončíte liečbu iným liekom a začnete liečbu metformíniom-chloridom v dávke popísanej vyššie.

Kombinácia s inzulínom

Metformíniom-chlorid a inzulín môžu byť použité v kombinovanej terapii za účelom dosiahnutia lepšej regulácie glukózy v krvi. Metformíniom-chlorid je podávaný vo zvyčajnej úvodnej dávke 850 mg 2 alebo 3-krát denne, zatiaľ čo dávka inzulínu je upravená na základe meraní hladín glukózy v krvi.

Starší ľudia

Z dôvodu možnej zníženej renálnej funkcie u starších ľudí je potrebné upraviť dávkovanie metformíniom-chloridu na základe funkcie obličiek. Je potrebné pravidelné sledovanie renálnej funkcie (pozri časť 4.4.).

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. každých 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 najvyššou polovicou z maximálnej dávky. |
| 30-44 | 1 000 mg | |
| < 30 | - | Metformín je kontraindikovaný |

Pediatrická populácia

Monoterapia a kombinácia s inzulínom

- Siofor môžu užívať deti od 10 rokov a dospelí.
- Zvyčajná úvodná dávka je 500 mg alebo 850 mg metformíniom-chloridu raz denne, podaná počas jedla alebo po jedle.

Po 10 až 15 dňoch je potrebné dávku upraviť na základe meraní glukózy v krvi. Pomalé zvyšovanie dávky môže zlepšiť gastrointestinálnu znášanlivosť.

Maximálna odporúčaná denná dávka je 2 g metformíniom-chloridu denne, rozdelená do 2 alebo 3 jednotlivých dávok.

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 prekóma.
- Závažné zlyhanie obličiek (GFR < 30 ml/min.)
- Akútne stavy s možnosťou zmeny renálnej funkcie ako sú:
 - dehydratácia,

- závažná infekcia,
 - šok.
- Ochorenie, ktoré môže spôsobiť tkanivovú hypoxiu (predovšetkým akútne alebo zhoršujúce sa chronické ochorenie), napr. dekompenzované kardiálne zlyhanie, respiračné zlyhanie, nedávno prekonaný 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 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.

Lekári musia upozorniť pacientov na riziko a na príznaky laktátovej acidózy.

Funkcia obličiek

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

- minimálne jedenkrát ročne u pacientov s normálnou funkciou obličiek,
- minimálne dvakrát až štyrikrát ročne u pacientov s hladinami sérového kreatinínu na dolnej hranici normálu a u starších ľudí.

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 ľudí častá a asymptomatická. Zvláštna pozornosť je potrebná v situáciách, pri ktorých môže dôjsť k poruche renálnej funkcie, napríklad na začiatku antihypertenzívnej terapie, diuretickej terapie alebo na začiatku terapie nesteroidovými protizápalovými liekmi (NSAID).

Funkcie srdca

U pacientov so srdcovým zlyhaním je väčšie riziko hypoxie a renálnej insuficiencie. Pacienti so stabilným chronickým srdcovým zlyhaním môžu užívať metformín iba vtedy, ak sa pravidelne monitorujú ich renálne funkcie a funkcie srdca.

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 opatrenia:

- Všetci pacienti majú pokračovať v diéte s pravidelne rozdeleným denným príjmom sacharidov. Obézni pacienti majú pokračovať v nízko-energetickej diéte.
- Majú byť vykonávané pravidelné zvyčajné laboratórne testy pre monitorovanie diabetu.
- Samotný metformín nespôsobuje hypoglykémiu, ale je potrebná opatrnosť, ak sa používa v kombinácii s inzulínom alebo inými perorálnymi antidiabetikami (napr. sulfonylmočovinou alebo meglitinidmi).
- Metformín môže znižovať sérové hladiny vitamínu B₁₂. Riziko nízkych hladín vitamínu B₁₂ sa zvyšuje so zvyšujúcou sa dávkou metformínu, dĺžkou liečby a/alebo u pacientov s rizikovými faktormi, pri ktorých je známe, že spôsobujú nedostatok vitamínu B₁₂. V prípade podozrenia na nedostatok vitamínu B₁₂ (ako je anémia alebo neuropatia) je potrebné sledovať sérové hladiny vitamínu B₁₂. U pacientov s rizikovými faktormi spôsobujúcimi nedostatok vitamínu B₁₂ je nutné pravidelné sledovanie vitamínu B₁₂. Liečba metformínom má pokračovať tak dlho, kým je tolerovaná a nie je kontraindikovaná, a má byť poskytnutá vhodná korekčná liečba nedostatku vitamínu B₁₂ v súlade s aktuálnymi klinickými odporúčaniami.

Pediatrická populácia

Diagnóza diabetes mellitus 2. typu musí byť potvrdená pred začiatkom liečby metformínom.

Počas jednoročných kontrolovaných klinických skúšok nebol pozorovaný žiadny vplyv metformínu na rast a dospievanie, avšak nie sú dostupné žiadne dlhodobé údaje. Preto sa odporúča dôsledné sledovanie týchto účinkov metformínu u detí liečených metformínom, najmä dospievajúcich detí.

Deti vo veku medzi 10 a 12 rokov

Len 15 jedincov vo veku medzi 10 a 12 rokov bolo zahrnutých do kontrolovaných klinických štúdií s deťmi a dospievajúcimi. Hoci účinnosť a bezpečnosť metformínu u týchto detí sa nelíšila od účinnosti a bezpečnosti u starších detí a dospievajúcich, odporúča sa zvláštna opatrnosť pri predpisovaní metformínu deťom vo veku medzi 10 a 12 rokov.

4.5 Liekové a iné interakcie

Súbežné kombinácie, ktoré sa neodporúčajú

Alkohol

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

Je potrebné vyhnúť sa konzumácii alkoholu alebo liekom s obsahom alkoholu.

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 od zobrazovacieho vyšetrenia a to len 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 diuretik, obzvlášť kľúčových diuretik.

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 (systémové a lokálne podanie)) a sympatomimetiká:

Môže sa požadovať častejšie sledovanie hladiny glukózy v krvi, hlavne na začiatku liečby. Ak je to potrebné, má byť upravené dávkovanie metformínu počas liečby iným liekom a po jej ukončení.

Transportéry pre organické kationy (OCT)

Metformín je substrátom pre oba transportéry OCT1 a OCT2.

Súbežné podávanie metformínu s

- inhibítormi OCT1 (ako je verapamil) môže znížiť účinnosť metformínu.
- induktormi OCT1 (ako je rifampicín) môže zvýšiť gastrointestinálnu absorpciu a účinnosť metformínu.
- inhibítormi OCT2 (ako je cimetidín, dolutegravir, ranolazín, trimetoprim, vandetanib, isavukonazol) môže znížiť renálne vylučovanie metformínu, čo vedie k zvýšenej koncentrácii metformínu v plazme.
- inhibítormi oboch OCT1 a OCT2 (ako krizotinib, olaparib) môže ovplyvniť účinnosť a renálnu elimináciu metformínu.
- Plazmatická expozícia metformínu (1 000 mg dvakrát denne) sa zvýšila 1,4- a 1,8-násobne u pacientov s diabetes mellitus 2. typu, keď sa podával súčasne s ranolazínom 500 mg a 1 000 mg dvakrát denne, v uvedenom poradí. Štúdia vykonaná na siedmich zdravých dobrovoľníkoch ukázala, že cimetidín podávaný v dávke 400 mg dvakrát denne zvýšil systémovú expozíciu metformínu (AUC) o 50 % a C_{max} o 81 %.

Opatrnosť sa preto odporúča, a to najmä u pacientov s poruchou funkcie obličiek, kedy sa tieto lieky podávajú súbežne s metformínom, pretože koncentrácia metformínu v plazme sa môže zvýšiť.

Ak je to potrebné, môže sa zväziť úprava dávky metformínu, nakoľko inhibítory/induktory OCT môžu mať vplyv na účinnosť metformínu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

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

Obmedzené množstvo údajov o užívaní metformínu u gravidných žien nenaznačuje zvýšené riziko vrodených chýb.

Štúdie na zvieratách nepreukázali škodlivé účinky s ohľadom na graviditu, embryonálny alebo fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj.

V čase, keď pacientka plánuje otehotnieť a počas gravidity sa odporúča, aby diabetes nebol liečený metformínom, ale inzulínom na udržanie hladín glukózy v krvi, čo najbližšie k normálu s cieľom znížiť riziko poškodenia plodu.

Dojčenie

Metformín sa vylučuje do ľudského materského mlieka. Nepreukázali sa žiadne účinky metformínu u dojčených detí/ novorodencov liečených matiek. Avšak, k dispozícii sú len obmedzené údaje a počas liečby metformínom sa dojčenie neodporúča. Pri rozhodnutí, či prerušiť dojčenie je treba vziať do úvahy prínos dojčenia a potenciálne riziko nežiaducich účinkov na dieťa.

Fertilita

Plodnosť samcov alebo samíc potkanov nebola ovplyvnená metformínom, keď sa podával v dávkach až 600 mg / kg / deň, čo je približne trojnásobok maximálnej odporúčanej dennej dávky pre človeka na základe porovnania plochy povrchu tela.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Monoterapia metformínom nespôsobuje hypoglykémiu, a preto nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Napriek tomu majú byť pacienti upozornení na riziko hypoglykémie, ak sa metformín užíva v kombinácii s inými antidiabetikami (napr. deriváty sulfonylmočoviny, inzulín alebo meglitinidy).

4.8 Nežiaduce účinky

Pri liečbe metformínom sa môžu vyskytnúť nasledovné nežiaduce účinky:
Frekvencie výskytu sú definované nasledovne:

| | |
|------------------|--|
| Veľmi časté: | ($\geq 1/10$) |
| Časté: | ($\geq 1/100 < 1/10$) |
| Menej časté: | ($\geq 1/1,000 < 1/100$) |
| Zriedkavé: | ($\geq 1/10,000 < 1/1,000$) |
| Veľmi zriedkavé: | (< 1/10,000) |
| Neznáme: | (nedajú sa stanoviť z dostupných údajov) |

Poruchy metabolizmu a výživy

Časté: Zníženie/nedostatok vitamínu B₁₂ (pozri časť 4.4).

Veľmi zriedkavé: Laktátová acidóza (pozri časť 4.4).

Poruchy nervového systému

Časté: Porucha chuti.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Veľmi časté: Gastrointestinálne poruchy ako je nauzea, vracanie, hnačka, abdominálna bolesť a strata chuti do jedla.

Tieto nežiaduce účinky sa najčastejšie vyskytujú na začiatku terapie a vo väčšine prípadov spontánne vymiznú. Na zabránenie ich vzniku sa odporúča užívať metformín v 2 alebo 3 denných dávkach počas jedla alebo po jedle. Pomalé zvyšovanie dávky môže tiež zlepšiť gastrointestinálnu znášanlivosť.

Poruchy pečene a žlčových ciest

Veľmi zriedkavé: Ojedinelé správy o abnormálnych výsledkov pečeňových testov alebo hepatitída, ktoré sa po ukončení liečby metformínom upravili.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Veľmi zriedkavé: Kožné reakcie ako erytém, svrbenie, žihľavka.

Pediatrická populácia

V publikovaných a post marketingových údajoch a v kontrolovaných klinických štúdiách u limitovanej pediatrickej populácie vo veku 10 až 16 rokov liečenej počas 1 roka, sa hlásené nežiaduce účinky 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 metformínium-chloridu sa hypoglykémia nepozorovala, aj keď laktátová acidóza sa za takýchto okolností vyskytla. Výrazné 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: lieky znižujúce glukózu v krvi okrem inzulínu, biguanidy , ATC kód: A10BA02

Mechanizmus účinku

Metformín môže pôsobiť prostredníctvom 3 mechanizmov:

1. Redukciou tvorby glukózy v pečeni inhibíciou glukoneogenézy a glykogenolýzy;
2. Zvýšením citlivosti na inzulín vo svaloch, zlepšením periférneho vychytávania a využitia glukózy;
3. Oneskorením intestinálnej absorpcie glukózy.

Metformín stimuluje intracelulárnu syntézu glykogénu pôsobením na glykogén-syntetázu.

Metformín zvyšuje transportnú kapacitu všetkých v súčasnosti známych typov membránových transportérov glukózy (GLUTs) .

Farmakodynamické účinky

Metformín je biguanid s antihyperglykemickými účinkami, znižujúci bazálnu aj postprandiálnu hladinu glukózy v plazme. Nestimuluje sekréciu inzulínu, a preto nevyvoláva hypoglykémiu. Nezávisle od vplyvu na glykémiu má metformín u ľudí priaznivé účinky na lipidový metabolizmus. Tento vplyv bol preukázaný pri terapeutických dávkach v kontrolovaných, stredne-dlhých alebo dlhodobých klinických skúškach: metformín znižuje hladiny celkového cholesterolu, LDL cholesterolu a triglyceridov.

V klinických štúdiách bolo užívanie metformínu spojené so stabilnou hmotnosťou tela alebo s jej miernym znížením.

Klinická účinnosť a bezpečnosť:

Prospektívna randomizovaná štúdia (UKPDS) potvrdila dlhodobý priaznivý vplyv intenzívnej regulácie glukózy v krvi dospelých pacientov s diabetom 2. typu.

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

- signifikantné zníženie absolútneho rizika akýchkoľvek komplikácií súvisiacich s diabetom v skupine liečenej metformínium-chloridom (29,8 prípadov/1,000 pacientorokov) oproti skupine liečenej diétou samotnou (43,3 prípadov/1,000 pacientorokov), $p = 0,0023$ a oproti skupinám s kombinovanou terapiou sulfonylmočovinou a inzulínom v monoterapii (40,1 prípadov/1,000 pacientorokov), $p = 0,0034$;
- signifikantné zníženie absolútneho rizika mortality súvisiacej s diabetom: metformínium-chlorid 7,5 prípadov/1,000 pacientorokov, diéta samotná 12,7 prípadov/1,000 pacientorokov ($p = 0,017$);
- signifikantné zníženie absolútneho rizika celkovej mortality; metformínium-chlorid 13,5 prípadov/1000 pacientorokov oproti diéte samotnej 20,6 prípadov/1,000 pacientorokov ($p = 0,011$) a oproti skupinám s kombinovanou terapiou sulfonylmočovinou a inzulínom v monoterapii 18,9 prípadov/1,000 pacientorokov ($p = 0,021$);
- signifikantné zníženie absolútneho rizika infarktu myokardu: metformínium-chlorid 11 prípadov/1,000 pacientorokov, diéta samotná 18 prípadov/1,000 pacientorokov ($p = 0,01$).

Monitoring 10 rokov po ukončení štúdie UKPDS (Follow-up) ukázal, že v skupine pacientov liečených metformínom v porovnaní s pacientmi s nadváhou v skupine s konvenčnou terapiou pretrvávalo signifikantné zníženie relatívneho rizika sledované počas intervenčnej štúdie pre všetky výsledky spojené s diabetom, s diabetom spojené úmrtie, infarkt myokardu a úmrtie zo všetkých príčin. Po 10 rokoch bola redukcia rizika pre všetky parametre spojené s diabetom 21 % (P=0,01), pre úmrtie spojené s diabetom 30 % (P=0,01), pre infarkt myokardu 33 % (P=0,005) a pre úmrtie zo všetkých príčin 27 % (P=0,002).

Pre metformínium-chlorid použitý ako liek druhej voľby, v kombinácii so sulfonylmočovinou, nebol preukázaný prínos s ohľadom na klinický výsledok.

U diabetu 1. typu bola použitá kombinácia metformínium-chloridu a inzulínu u vybraných pacientov, ale klinický prínos tejto kombinácie nebol formálne potvrdený.

Pediatrická populácia

Kontrolované klinické skúšanie na limitovanom počte pediatrickej populácie vo veku 10 - 16 rokov liečených počas jedného roka, preukázali podobné glykemické výsledky, aké boli pozorované u dospelých.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní dávky metformínium-chloridu sa T_{max} dosiahne za 2,5 hodiny. Absolútna biologická dostupnosť 500 mg alebo 850 mg tablety metformínium-chloridu je približne 50 – 60 % u zdravých jedincov. Po perorálnom podaní dávky bola v stolici zistená 20 – 30 % neabsorbovaná frakcia.

Po perorálnom podaní je absorpcia metformínu saturateľná a nekompletná. Predpokladá sa, že farmakokinetika absorpcie metformínu nie je lineárna.

Pri odporúčaných dávkach metformínium-chloridu a schéme jeho dávkovania sa dosiahnu ustálené koncentrácie v plazme za 24 až 48 hodín a sú zvyčajne nižšie ako 1 µg/ml. V kontrolovaných klinických štúdiách maximálne plazmatické hladiny metformínu (C_{max}) nepresahovali 4 µg/ml dokonca ani pri maximálnych dávkach.

Potrava znižuje rozsah a mierne spomaľuje absorpciu metformínu. Po perorálnom podaní tablety s 850 mg metformínium-chloridu bola pozorovaná o 40 % nižšia maximálna koncentrácia v plazme, 25 % pokles AUC (plocha pod krivkou) a 35-minútové predĺženie času potrebného na dosiahnutie maximálnej koncentrácie v plazme. Klinická relevancia týchto zistení nie je známa.

Distribúcia

Väzba na proteíny v plazme je zanedbateľná. Metformínium-chlorid prechádza do erytrocytov.

Maximálna hladina v krvi je nižšia ako maximálna hladina v plazme a maximum sa dosiahne približne v rovnakom čase. Erytrocyty s najväčšou pravdepodobnosťou predstavujú sekundárny kompartment distribúcie. Priemerný distribučný objem (V_d) sa pohyboval medzi 63 - 276 l.

Biotransformácia

Metformín sa v nezmenenej forme vylučuje močom. Žiadne metabolity sa u ľudí nezistili.

Eliminácia

Renálny klírens metformínu je > 400 ml/min., čo svedčí o vylučovaní metformínu glomerulárnou filtráciou a tubulárnou exkréciou. Po perorálnej dávke je zrejmy terminálny polčas eliminácie približne 6,5 hodiny.

Keď je renálna funkcia zhoršená, renálny klírens klesá priamo úmerne s klírensom kreatinínu, preto sa polčas eliminácie predlži, čo vedie k zvýšeným hladinám metformínu v plazme.

Pediatrická populácia

Štúdia s jednorazovou dávkou: Po podaní jednej dávky 500 mg metformínium-chloridu preukazovali pediatrickí pacienti podobný farmakokinetický profil, aký bol pozorovaný u zdravých dospelých.

Štúdia s opakovanou dávkou: Údaje sú obmedzené na jednu štúdiu. Po opakovanom podaní dávky 500 mg metformínium-chloridu dvakrát denne počas 7 dní u pediatrickej populácie bola maximálna plazmatická koncentrácia (C_{max}) a systémová expozícia (AUC_{0-t}) znížená približne o 33 % a o 40 % v uvedenom poradí, v porovnaní s dospelými diabetikmi, ktorí dostávali opakované dávky 2 x 500 mg počas 14 dní. Keďže dávka bola individuálne titrovaná v závislosti na kontrole glykémie, údaje majú iba obmedzený klinický význam.

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

Jadro tablety:

hypromelóza

povidón K 25

stearát horečnatý (Ph. Eur) (rastlinný)

Obal tablety:

hypromelóza

makrogol 6000

oxid titaničitý (E 171)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister z priehľadného, tvrdého PVC potiahnutý s tvrdou hliníkovou fóliou.

Balenie s 30, 60, 120 filmom obalenými tabletami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlín
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

18/0326/14-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 17.december 1996
Dátum posledného predĺženia registrácie: 15.január 2007

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

01/2024