

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Metformin Viatris 500 mg potahované tablety
Metformin Viatris 850 mg potahované tablety
Metformin Viatris 1000 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Metformin Viatris 500 mg

Jedna potahovaná tableta obsahuje 500 mg metformin-hydrochloridu, což odpovídá 390 mg metforminu.

Metformin Viatris 850 mg:

Jedna potahovaná tableta obsahuje 850 mg metformin-hydrochloridu, což odpovídá 662,9 mg metforminu.

Metformin Viatris 1000 mg:

Jedna potahovaná tableta obsahuje 1000 mg metformin-hydrochloridu, což odpovídá 780 mg metforminu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Metformin Viatris 500 mg:

Bílé, kulaté, běžně konvexní, neoznačené potahované tablety. Průměr tablety přibližně 12,0 mm.

Metformin Viatris 850 mg:

Bílé, kulaté, běžně konvexní, neoznačené potahované tablety. Průměr tablety přibližně 13,50 mm.

Metformin Viatris 1000 mg:

Bílé, oválné, potahované tablety s vyraženým značením „MF“ a 3 po stranách půlicí rýhy na jedné straně a značením “G” na druhé straně. Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba diabetu mellitus 2. typu, zvláště u pacientů s nadváhou, u nichž samotná dietní opatření a cvičení nevedou k adekvátní kontrole glykemie.

- U dospělých se mohou potahované tablety přípravku Metformin Viatris užívat samotné v rámci monoterapie nebo v kombinaci s jinými perorálními antidiabetiky nebo s inzulínem.
- U dětí starších 10 let a u dospívajících se mohou potahované tablety přípravku Metformin Viatris používat v monoterapii nebo v kombinaci s inzulínem.

U diabetiků 2. typu s nadváhou léčených po selhání dietních opatření v první linii metforminem bylo prokázáno snížení diabetických komplikací (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí s normální funkcí ledvin (GFR \geq 90 ml/min):

Monoterapie a kombinace s jinými perorálními antidiabetiky

Obvyklá zahajovací dávka je 500 mg nebo 850 mg metforminu 2krát až 3krát denně při jídle nebo po něm.

Po 10 až 15 dnech se dávka upravuje podle výsledků naměřené glykemie. Pomalé navyšování dávky vede k lepší toleranci ze strany zažívacího traktu.

U pacientů užívajících vysoké dávky metforminu (2 až 3 g denně) je možné nahradit dvě tablety přípravku Metformin Viatris 500 mg jednou tabletou přípravku Metformin Viatris 1000 mg.

Maximální doporučená dávka metforminu je 3 g denně, které se užívají rozděleně ve třech 3 dílčích dávkách.

Při zamýšleném přechodu z jiného antidiabetika se postupuje následovně: Původní léčivý přípravek vysadíme a zahájíme podávání metforminu ve výše uvedeném dávkování.

Kombinace s inzulínem:

Pro dosažení lepší kontroly hladiny krevního cukru se může metformin a inzulín podávat v kombinační terapii. Metformin se podává v obvyklé zahajovací dávce 500 mg nebo 850 mg metforminu 2krát nebo 3krát denně, zatímco dávkování inzulínu se upravuje podle výsledků měření hladin krevního cukru.

Porucha funkce ledvin:

Rychlost glomerulární filtrace má být vyšetřena před zahájením léčby přípravky s obsahem metforminu a následně minimálně každý rok. U pacientů se zvýšeným rizikem další progresy poruchy funkce ledvin a u starších pacientů má být renální funkce vyšetřována častěji, např. každých 3-6 měsíců.

GFR ml/min	Celková maximální denní dávka (bude rozdělena do 2–3 denních dávek)	Další skutečnosti ke zvážení
60-89	3000 mg	V souvislosti se zhoršením funkce ledvin může být zváženo snížení dávky.
45-59	2000 mg	Před zahájením léčby metforminem mají být znovu vyhodnoceny faktory, které mohou zvyšovat riziko laktátové acidózy (viz bod 4.4). Úvodní dávkou je nejvýše polovina maximální dávky.
30-44	1000 mg	
<30	-	Metformin je kontraindikován.

Starší pacienti:

Vzhledem k možnému zhoršení funkcí ledvin u starších osob se dávkování metforminu odpovídajícím způsobem upravuje. Proto je nutné pravidelné sledování ledvinových funkcí (viz bod 4.4).

Pediatrická populace:

Monoterapie a kombinace s inzulinem

- Metformin Viatrix potahované tablety se může užívat u dětí od 10 let věku a u dospívajících.
- Obvyklá počáteční dávka je jedna tableta 500 mg nebo 850 mg metforminu jednou denně při jídle či po něm.

Po 10 až 15 dnech se dávka upravuje na základě výsledků měření hladin glukózy v krvi. Pomalé navyšování dávky může vést ke zlepšení tolerance ze strany zažívacího traktu. Maximální doporučená dávka metforminu je 2 g denně, které se užívají rozděleně ve dvou nebo třech dílčích dávkách.

4.3 Kontraindikace

- hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1;
- jakýkoli typ akutní metabolické acidózy (jako je laktátová acidóza, diabetická ketoacidóza);
- diabetické prekoma;
- závažné renální selhání (GFR < 30 ml/min);
- akutní stavy vyvolávající potenciálně změnu ledvinových funkcí jako:
 - dehydratace,
 - závažná infekce,
 - šok,
- akutní nebo chronická onemocnění, která mohou vyvolávat hypoxii tkání jako:
 - srdeční nebo respirační selhání,
 - prodělaný infarkt myokardu,
 - šok,
- porucha funkce jater, akutní intoxikace alkoholem, alkoholismus.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Laktátová acidóza:

Laktátová acidóza je velmi vzácná, ale vážná metabolická komplikace, která se nejčastěji vyskytuje

při akutním zhoršení renální funkce nebo při kardiopulmonálním onemocnění či sepsi. K akumulaci metforminu dochází při akutním zhoršení renální funkce; tím se pak zvyšuje riziko laktátové acidózy.

V případě dehydratace (závažný průjem nebo zvracení, horečka nebo snížený příjem tekutin) má být metformin dočasně vysazen a doporučuje se kontakt se zdravotnickým odborníkem.

Podávání léčivých přípravků, které mohou akutně narušit renální funkci (jako jsou antihypertenziva, diuretika a NSAID), má být u pacientů léčených metforminem zahajováno s opatrností. Další rizikové faktory laktátové acidózy jsou nadměrné požívání alkoholu, jaterní insuficience, nedostatečně kontrolovaný diabetes, ketóza, dlouhotrvající hladovění a jakékoli stavy související s hypoxií, stejně jako souběžné užívání léčivých přípravků, které mohou způsobit laktátovou acidózu (viz body 4.3 a 4.5).

Pacienti a/nebo pečovatelé mají být informováni o riziku laktátové acidózy. Laktátová acidóza je charakterizována acidotickou dušností, bolestí břicha, svalovými křečemi, astenií a hypotermií následovanou kómou. V případě suspektních příznaků má pacient ukončit užívání metforminu a vyhledat okamžitě lékařskou pomoc. Diagnostické laboratorní nálezy zahrnují snížené pH krve ($< 7,35$), zvýšenou plazmatickou hladinu laktátu ($> 5 \text{ mmol/l}$) a zvýšenou aniontovou mezeru a poměr laktát/pyruvát.

V případě podezření na metabolickou acidózu se má metformin vysadit a pacienta je nutné neprodleně hospitalizovat (viz bod 4.9).

Pacienti se známými nebo suspektními mitochondriálními onemocněními:

U pacientů se známými mitochondriálními onemocněními, jako je syndrom mitochondriální encefalopatie s laktátovou acidózou a epizodami podobnými cévní mozkové příhodě (MELAS) a maternálně dědičný diabetes a hluchota (MIDD), se metformin nedoporučuje vzhledem k riziku exacerbace laktátové acidózy a neurologických komplikací, jež mohou vést ke zhoršení onemocnění. Pokud se po užití metforminu objeví známky a příznaky poukazující na syndrom MELAS nebo MIDD, je třeba léčbu metforminem okamžitě ukončit a neprodleně provést diagnostické hodnocení.

Renální funkce:

Rychlost glomerulární filtrace má být vyšetřena před zahájením léčby a následně v pravidelných intervalech, viz bod 4.2. Metformin je kontraindikován u pacientů s $\text{GFR} < 30 \text{ ml/min}$ a má být dočasně vysazen při výskytu stavů, které mění renální funkci, viz bod 4.3. Zhoršená funkce ledvin je častá u starších osob a bývá u nich bez příznaků. Zvláštní pozornost se musí věnovat situacím, kdy může ke zhoršení ledvinové funkce docházet – např. při zahajování antihypertenzivní léčby nebo diuretické léčby a při zahájení léčby nesteroidními protizánětlivými přípravky (NSAID).

Srdeční funkce:

U pacientů se srdečním selháním je větší riziko hypoxie a poruchy funkce ledvin. Pacienti se stabilním chronickým srdečním selháním mohou užívat metformin pouze tehdy, jsou-li pravidelně monitorovány jejich srdeční a renální funkce.

U pacientů s akutním a nestabilním srdečním selháním je metformin kontraindikován (viz bod 4.3).

Podávání jódových kontrastních látek

Intravaskulární podání jódových kontrastních látek může vést k nefropatii indukované kontrastní látkou s následnou akumulací metforminu a zvýšeným rizikem laktátové acidózy. Metformin má být

vysazen před nebo v době provedení zobrazovacího vyšetření a jeho podávání nesmí být znovu zahájeno nejméně 48 hodin po provedení vyšetření za předpokladu, že byla znovu vyhodnocena renální funkce a bylo zjištěno, že je stabilní, viz body 4.2 a 4.5.

Operace

Podávání metforminu musí být ukončeno během operace v celkové, spinální nebo epidurální anestézii. Léčba může být znovu zahájena nejdříve 48 hodin po operaci nebo obnovení perorální výživy a za předpokladu, že renální funkce byla znovu vyhodnocena a bylo zjištěno, že je stabilní.

Děti a dospívající:

Před zahájením léčby pomocí metforminu musí být potvrzena diagnóza diabetes mellitus typu II.

V jednoletých kontrolovaných klinických studiích nebyly zjištěny žádné účinky metforminu na růst a dospívání, dlouhodobější údaje týkající se těchto ukazatelů však nejsou k dispozici. Proto se v této souvislosti doporučuje pečlivé monitorování léčby metforminem hydrochloridem u dětí, a to zvláště v jejich předpubertálním věku.

Děti ve věku od 10 do 12 let:

V kontrolovaných klinických studiích u dětí a dospívajících bylo zahrnuto pouze 15 subjektů ve věku mezi 10 a 12 lety. Účinnost a bezpečnost metforminu u těchto dětí se sice nelišily od účinnosti a bezpečnosti u starších dětí a dospívajících, avšak při předepisování daného přípravku dětem ve věku mezi 10 až 12 lety se doporučuje zvláštní opatrnost.

Další opatření:

- Všichni pacienti mají pokračovat v dodržování své diety s pravidelným rozložením příjmu cukrů během dne. Pacienti s nadváhou musejí i nadále dodržovat svou dietu s omezeným obsahem energie.
- Metformin může snižovat sérové hladiny vitamínu B12. Riziko nízkých hladin vitamínu B12 se zvyšuje se zvyšující se dávkou metforminu, délkou léčby a/nebo u pacientů s rizikovými faktory, o nichž je známo, že způsobují nedostatek vitamínu B12. V případě podezření na nedostatek vitamínu B12 (např. anémie nebo neuropatie) je třeba sledovat sérové hladiny vitamínu B12. U pacientů s rizikovými faktory způsobujícími nedostatek vitamínu B12 může být nutné pravidelné sledování vitamínu B12. Léčba metforminem by měla pokračovat tak dlouho, dokud je tolerována a není kontraindikována, a měla by být zajištěna vhodná korekční léčba nedostatku vitamínu B12 v souladu s aktuálními klinickými pokyny.
- Pravidelně se musí provádět obvyklé laboratorní vyšetření zaměřené na monitorování diabetu.
- Samotný metformin hypoglykemií nevyvolává, opatrnost je však nutná při jeho užívání v kombinaci s inzulínem nebo jinými antidiabetiky (například deriváty sulfonylmočoviny nebo meglitinidu).

Lékaři by měli upozornit pacienty na riziko laktátové acidózy a její příznaky.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Souběžné použití se nedoporučuje

Alkohol

Intoxikace alkoholem je spojená se zvýšeným rizikem laktátové acidózy, zvláště v případech hladovění nebo při malnutrici nebo poruše funkce jater.

Vyhýbejte se konzumaci alkoholu a léčivých přípravků s obsahem alkoholu.

Jodové kontrastní látky

Intravaskulární podávání jodových kontrastních látek může vést k ledvinovému selhání, což vyvolává akumulaci metforminu a zvýšené riziko laktátové acidózy.

Metformin musí být vysazen před nebo v době provedení zobrazovacího vyšetření a jeho podávání nesmí být znovu zahájeno nejméně 48 hodin po provedení vyšetření za předpokladu, že byla znovu vyhodnocena renální funkce a bylo zjištěno, že je stabilní, viz body 4.2 a 4.4.

Kombinace vyžadující opatrnost při použití

Některé léčivé přípravky mohou nepříznivě ovlivnit renální funkci, což může zvýšit riziko laktátové acidózy; jsou to např. NSAID, včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy (COX) II, ACE inhibitory, antagonisté receptoru pro angiotenzin II a diuretika, zvláště kličková. Při zahájení nebo užívání takových přípravků v kombinaci s metforminem je nutné pečlivé monitorování renální funkce.

Léčivé přípravky s vnitřní hyperglykemickou aktivitou (např. glukokortikoidy (systémové a lokální) a sympatomimetika)

Může být nutné častější sledování hladiny glykemie, zvláště v úvodu léčby. V případě nutnosti upravte dávkování metforminu během léčby s příslušným léčivým přípravkem a při jeho vysazení.

Transportéry pro organické kationty (OCT)

Metformin je substrátem pro oba transportéry OCT1 a OCT2.

Souběžné podávání metforminu s

- inhibitory OCT1 (jako je verapamil) může snížit účinnost metforminu;
- induktory OCT1 (jako je rifampicin) může zvýšit gastrointestinální absorpci a účinnost metforminu;
- inhibitory OCT2 (jako je cimetidin, dolutegravir, ranolazin, trimethoprim, vandetanib, isavukonazol) může snížit renální vylučování metforminu, což povede ke zvýšení koncentrace metforminu v plazmě;
- inhibitory obou OCT1 a OCT2 (jako krizotinib, olaparib) může ovlivnit účinnost a renální eliminace metforminu.

Opatrnost je proto doporučována, a to zejména u pacientů s poruchou funkce ledvin, kdy tyto léky jsou podávány současně s metforminem, protože koncentrace metforminu v plazmě se může zvýšit. Jestliže je potřebné, úprava dávky metforminu může být zvažována, jelikož inhibitory OCT / induktory mohou mít vliv na účinnost metforminu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nekontrolovaná hyperglykémie v perikoncepční fázi a během těhotenství je spojena se zvýšeným rizikem vrozených vad, potratu, hypertenze vyvolané těhotenstvím, preeklampsie a perinatální úmrtnosti. Během těhotenství je důležité udržovat hladinu glukózy v krvi co nejblíže normálu, aby se snížilo riziko nepříznivých následků hyperglykémie pro matku a její dítě.

Metformin prochází placentou a dosahuje stejně vysokých hladin jako u matky.

Velké množství údajů u těhotných žen (více než 1 000 výsledků expozice) z kohortové studie založené na registru a z publikovaných údajů (metaanalýzy, klinické studie a registry) nenaznačuje zvýšené riziko vrozených abnormalit nebo fetální/neonatální toxicity po expozici metforminu v perikoncepční fázi a/nebo během těhotenství.

Existují omezené a neprůkazné důkazy o vlivu metforminu na dlouhodobý výsledek tělesné hmotnosti dětí exponovaných in utero. Zdá se, že metformin neovlivňuje motorický a sociální vývoj do 4 let věku dětí exponovaných během těhotenství, ačkoli údaje o dlouhodobých výsledcích jsou omezené.

Pokud je to z klinického hlediska nezbytné, lze zvážit použití metforminu během těhotenství a v perikoncepční fázi jako doplňku nebo alternativy k inzulinu.

Kojení

Metformin se vylučuje do lidského mateřského mléka. U kojených novorozenců/kojenců nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky. Nicméně vzhledem k omezenému množství dat se kojení během léčby metforminem nedoporučuje. O případném přerušení kojení je nutné rozhodnout na základě posouzení přínosů kojení pro dítě a možného rizika rozvoje nežádoucích účinků u dítěte.

Fertilita

Fertilita samců ani samic potkanů nebyla metforminem ovlivněna, pokud byl podáván v dávce až 600 mg/kg/den, což je přibližně trojnásobek maximální doporučené denní dávky pro člověka vztahované k povrchu lidského těla.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Monoterapie použitím metforminu nevyvolává hypoglykémii, a proto nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Avšak pacienti by měli být upozorněni na nebezpečí hypoglykémie při užívání metforminu v kombinaci s jinými léčivými přípravky proti diabetu (sulfonylmočoviny, inzulin nebo meglitinidy).

4.8 Nežádoucí účinky

Při zahájení léčby byly nejčastějšími nežádoucími účinky nevolnost, zvracení, průjem, bolesti břicha a ztráta chuti k jídlu, které ve většině případů spontánně odezněly. Aby se těmto příznakům předešlo, je doporučeno užívat metformin ve 2 až 3 denních dávkách a dávky zvyšovat pomalu.

Při léčbě pomocí metforminu se mohou vyskytnout následující nežádoucí účinky. Frekvence výskytu je definována následujícím způsobem:

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)

Vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)

Velmi vzácné ($< 1/10\,000$)

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Poruchy metabolismu a výživy	
<i>Časté</i>	Snížení/nedostatek vitamínu B12 (viz bod 4.4.)*
<i>Velmi vzácné</i>	Laktátová acidóza (viz bod 4.4)
Poruchy nervového systému	
<i>Časté</i>	Poruchy chuti
Gastrointestinální poruchy	
<i>Velmi časté</i>	Poruchy gastrointestinální jako nauzea, zvracení, průjem, bolest břicha a ztráta chuti k jídlu. Tyto nežádoucí účinky se vyskytují nejčastěji při zahájení léčby a ve většině případů ustupují samovolně. Pro jejich předcházení se doporučuje užívat metformin ve dvou až třech dílčích denních dávkách s jídlem nebo po jídle. Gastrointestinální toleranci může zlepšit pomalé navyšování dávky.
Poruchy jater a žlučových cest	
<i>Velmi vzácné</i>	Ojedinělá hlášení abnormálních hodnot jaterních funkčních testů nebo hepatitida ustupující po vysazení metforminu.
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
<i>Velmi vzácné</i>	Kožní reakce jako erytém, pruritus (svědění) a kopřivka

* Během dlouhodobého užívání metforminu bylo zjištěno snížení absorpce vitamínu B12, které může ve velmi vzácných případech vést ke klinicky signifikantnímu nedostatku vitamínu B12 (např. megaloblastická anémie) (viz sekce 4.4)

Pediatrická populace

Publikované výsledky a sledování po zavedení na trh i kontrolovaná klinická sledování u omezeného počtu pediatrických pacientů ve věku 10-16 let léčených po dobu jednoho roku potvrzují nežádoucí účinky, které jsou co do povahy a závažnosti podobné nežádoucím účinkům hlášeným u dospělých pacientů.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Hypoglykemie nebyla hlášena, pokud se metformin podával v dávkách do 85 g, a to i přestože laktátová acidóza se za podobných okolností vyskytovala. Výrazné předávkování metforminem nebo současný výskyt rizikových faktorů může vést k laktátové acidóze. Laktátová acidóza vyžaduje naléhavou lékařskou pomoc a musí se léčit formou hospitalizace pacienta. Nejúčinnějším způsobem odstranění laktátu a metforminu je hemodialýza.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: léky snižující hladinu krevního cukru, biguanidy; ATC Kód: A10BA02

Metformin je biguanid s antihyperglykemickými účinky snižující jak bazální, tak postprandiální plazmatickou glukózu. Nestimuluje sekreci inzulínu, a proto nevede ke vzniku hypoglykemie.

Mechanismus účinku

Metformin může působit třemi mechanismy účinku, a sice:

- (1) snížením produkce glukózy v játrech tím, že inhibuje glukoneogenezi a glykogenolýzu
- (2) ve svalu tím, že zvyšuje citlivost k inzulínu, zlepšuje periferní vychytávání a využití glukózy
- (3) a zpomalením absorpce glukózy ve střevě.

Metformin stimuluje intracelulární syntézu glykogenu tím, že působí na glykogensyntázu.

Metformin zvyšuje transportní kapacitu všech typů membránových transportérů glukózy (GLUT).

Farmakodynamické účinky

V klinických studiích bylo užívání metforminu spojeno buď se stabilní tělesnou hmotností, nebo mírným úbytkem tělesné hmotnosti.

U lidí má metformin příznivé účinky na metabolismus lipidů, a to nezávisle na účinku na glykemii. Bylo to prokázáno u terapeutických dávek v kontrolovaných střednědobých nebo dlouhodobých klinických studiích: metformin snižuje hladiny celkového cholesterolu, LDL cholesterolu a triglyceridů.

Klinická účinnost a bezpečnost

Prospektivní randomizovaná studie (UKPDS) prokázala dlouhodobý pozitivní vliv na intenzivní kontrolu glukózy v krvi u dospělých pacientů trpících diabetem typu II.

Analýza výsledků u pacientů s nadváhou léčených pomocí metforminu po selhání samotné diety prokázala následující skutečnosti:

- Významné snížení absolutního rizika jakýchkoliv komplikací souvisejících s diabetem u skupiny léčené metforminem (29,8 případů/1000 pacientů ročně) ve srovnání se skupinou se samotnou dietou (43,3 případů/1000 pacientů ročně), $p=0,0023$, a ve srovnání proti skupinám léčeným sulfonylmočovinou nebo inzulínem v monoterapii (40,1 případů/1000 pacientů ročně), $p=0,0034$;
- Významné snížení absolutního rizika úmrtnosti související s diabetem: metformin 7,5 případů/1000 pacientů ročně, samotná dieta 12,7 případů/1000 pacientů ročně, $p=0,017$;
- Významné snížení absolutního rizika celkové úmrtnosti: metformin 13,5 případů/1000 pacientů ročně ve srovnání se skupinou se samotnou dietou 20,6 případů/1000 pacientů ročně ($p=0,011$) a ve srovnání proti skupinám léčeným sulfonylmočovinou nebo inzulínem v monoterapii 18,9 případů/1000 pacientů ročně ($p=0,021$);
- Významné snížení absolutního rizika infarktu myokardu: metformin 11 případů/1000 pacientů ročně, samotná dieta 18 případů/1000 pacientů ročně ($p=0,01$).

Klinická prospěšnost nebyla prokázána u metforminu, který byl užit v rámci léčby druhé linie v kombinaci se sulfonylmočovinou.

U diabetu 1. typu se kombinace metforminu a inzulínu užívala u vybraných pacientů, ale klinická prospěšnost této kombinace nebyla formálně určena.

Pediatrická populace

Kontrolované klinické studie u omezené pediatrické populace ve věku 10-16 let léčené po dobu jednoho roku prokázala podobnou odezvu glykemické kontroly jako u dospělých.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce:

Po perorálním podání tablet metforminu je maximální plazmatické koncentrace (C_{\max}) dosaženo za přibližně 2,5 hodiny (T_{\max}). Absolutní biologická dostupnost u tablet 500 mg nebo 850 mg metforminu činí u zdravých subjektů přibližně 50 - 60 %. Ve stolici bylo po perorální dávce zjištěno 20 – 30 % nevstřebané frakce.

Po perorálním podání je vstřebávání metforminu saturovatelné a neúplné. Předpokládá se, že farmakokinetika vstřebávání metforminu není lineární.

Při doporučených dávkách a doporučeném dávkovacím režimu metforminu se ustálené plazmatické koncentrace dosahují během 24 až 48 hodin a obvykle nedosahují hodnot 1 mikrogramu/ml. V kontrolovaných klinických studiích nepřesahovaly maximální plazmatické hladiny metforminu (C_{\max}) hodnotu 5 mikrogramů/ml, a to ani u nejvyšších dávek.

Jídlem se vstřebávání metforminu co do rozsahu snižuje a mírně zpožďuje. Po perorálním podání 850 mg tablety byla zjištěna o 40 % nižší maximální plazmatická koncentrace, o 25 % nižší AUC (plocha pod křivkou) a 35minutové prodloužení času do maximální plazmatické koncentrace. Klinický význam těchto zjištění není jasný.

Distribuce:

Vazba na proteiny plazmy je nepatrná. Metformin vstupuje do erytrocytů. Maximum v krvi je menší než maximum v plazmě a dosahuje se přibližně ve stejnou dobu. Červené krvinky představují s velkou pravděpodobností sekundární kompartment distribuce. Průměrný distribuční objem (V_d) se pohyboval mezi 63-276 l.

Biotransformace:

Metformin se vylučuje v nezměněné formě močí. U člověka nebyly zjištěny žádné metabolity.

Eliminace:

Renální clearance metforminu ledvinami je >400 ml/min, což svědčí o skutečnosti, že se metformin vylučuje glomerulární filtrací a tubulární sekrecí. Po podání perorální dávky je zdánlivý terminální poločas vylučování přibližně 6,5 hodiny.

Při poruše funkce ledvin se renální clearance ledvinami snižuje úměrně ke kreatininu, a proto se eliminační poločas prodlužuje. Tato skutečnost vede ke zvýšeným hladinám metforminu v plazmě.

Charakteristiky u zvláštních skupin pacientů

Porucha funkce ledvin

Dostupné údaje týkající se pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin jsou vzácné a v této podskupině

nelze spolehlivě určit systémovou expozici metforminu na rozdíl od subjektů s normálními renálními funkcemi. Proto je třeba přizpůsobit dávkování s přihlédnutím ke klinické účinnosti/snášenlivosti (viz bod 4.2).

Pediatrická populace

Studie s jednorázovými dávkami: Po podání jednorázových dávek metforminu 500 mg vykazovali pediatrickí pacienti podobný farmakokinetický profil jako ten, který je zaznamenáván u zdravých dospělých.

Studie s opakovanými dávkami: Údaje jsou omezeny pouze na jednu studii. Po opakovaných dávkách 500 mg podávaných dvakrát denně po dobu 7 dní u pediatrických pacientů se maximální plazmatická koncentrace (C_{max}) a systémová expozice (AUC_{0-t}) ve srovnání s diabetiky léčenými opakovanými dávkami 500 mg dvakrát denně po dobu 14 dní snižovaly přibližně o 33 % respektive o 40 %. Protože se dávka individuálně titruje podle glykemické kontroly, nemá toto zjištění žádný zásadní klinický význam.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení karcinogenního potenciálu, reprodukční vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Povidon K30

Magnesium-stearát

Potahová vrstva:

Hypromelóza

Hyprolóza

Makrogol 400

Makrogol 8 000

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/Al blistry: 10, 15, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 120 a 180 tablet v balení.

HDPE lahvičky s PP uzávěrem: 30, 100, 180, 200, 300, 400, 500 a 1000 tablet v balení.

Vícečetné balení s blistry obsahující 180 tablet (2 balení po 90 tabletách) (pouze Metformin Viatris 850 mg a Metformin Viatris 1000 mg).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Viatris Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15
Dublin, Irsko

8. REGISTRACNÍ ČÍSLO

Metformin Viatris 500 mg: 18/177/10-C

Metformin Viatris 850 mg: 18/178/10-C

Metformin Viatris 1000 mg: 18/179/10-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 24. 2. 2010

Datum posledního prodloužení registrace: 6. 8. 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

25. 3. 2025