

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Metformin Viatris 500 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
Metformin Viatris 750 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
Metformin Viatris 1000 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 500 mg metformin-hydrochloridu odpovídajících 389,926 mg metforminu.

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 750 mg metformin-hydrochloridu odpovídajících 584,890 mg metforminu.

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 1000 mg metformin-hydrochloridu odpovídajících 779,853 mg metforminu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s prodlouženým uvolňováním.

Metformin Viatris 500 mg tablety s prodlouženým uvolňováním jsou bílé až téměř bílé nepotahované tablety ve tvaru tobolky o délce 16,50 mm a šířce 8,20 mm s vyraženým označením "XR500" na jedné straně a hladké na druhé straně.

Metformin Viatris 750 mg tablety s prodlouženým uvolňováním jsou bílé až téměř bílé nepotahované tablety ve tvaru tobolky o délce 19,60 mm a šířce 9,30 mm s vyraženým označením "XR 750" na jedné straně a hladké na druhé straně.

Metformin Viatris 1000 mg tablety s prodlouženým uvolňováním jsou bílé až téměř bílé nepotahované tablety ve tvaru tobolky o délce 21,10 mm a šířce 10,10 mm s vyraženým označením "XR 1000" na jedné straně a hladké na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Tento přípravek je indikován k léčbě diabetu mellitu 2. typu u dospělých, zejména u pacientů s nadváhou, v případě, že dietní opatření a cvičení samy o sobě nevedou k adekvátnímu zvládnutí glykemie. Přípravek Metformin Viatris lze užívat jako monoterapii nebo v kombinaci s jinými perorálními antidiabetiky nebo s inzulinem.

U obézních pacientů s diabetem mellitem 2. typu, kteří byli po selhání diety léčeni metforminem jako lékem první volby, bylo pozorováno 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 jedna tableta Metformin Viatris 500 mg s prodlouženým uvolňováním jednou denně, užívaná s večeří.

Po 10 až 15 dnech by měla být dávka upravena na základě výsledků měření glykémie. Pomalé zvyšování dávky může zlepšit gastrointestinální toleranci. Maximální doporučená dávka je 2000 mg denně s večeří.

Doporučuje se zvyšovat dávku o 500 mg každých 10 až 15 dní až na maximální dávku 2000 mg denně, užívanou jednou denně s večeří. Pokud není dosaženo kompenzace glykémie při dávce 2000 mg jednou denně, mělo by se zvážit podání 1000 mg dvakrát denně, přičemž obě dávky by se měly podávat s jídlem, v době ranního a večerního jídla. Pokud není ani poté dosaženo kompenzace glykémie, mohou být pacienti převedeni na standardní tablety metforminu v maximální dávce 3000 mg denně.

U pacientů, kteří jsou již léčeni metforminem ve formě tablet, by měla být zahajovací dávka přípravku Metformin Viatris tablety s prodlouženým uvolňováním ekvivalentní denní dávce metforminu v tabletách s okamžitým uvolňováním. U pacientů léčených metforminem v dávce vyšší než 2000 mg denně se přechod na přípravek Metformin Viatris tablety s prodlouženým uvolňováním nedoporučuje.

Metformin Viatris tablety s prodlouženým uvolňováním 750 mg a 1000 mg jsou určeny jako udržovací léčba pro pacienty, kteří jsou již léčeni tabletami metforminu (s prodlouženým nebo okamžitým uvolňováním).

Dávka přípravku Metformin Viatris 750 mg nebo Metformin Viatris 1000 mg tablety s prodlouženým uvolňováním by měla odpovídat denní dávce tablet metforminu (s prodlouženým nebo okamžitým uvolňováním), a to až do maximální dávky 1500 mg, resp. 2000 mg, podávané s večeří. Po 10 až 15 dnech se doporučuje zkontrolovat, zda je na základě měření glykémie dávka přípravku Metformin Viatris 750 mg nebo 1000 mg adekvátní.

V případě přechodu z jiného perorálního antidiabetika: tento jiný přípravek by měl být vysazen a měla by být zahájena titrace přípravkem Metformin Viatris 500 mg tablety s prodlouženým uvolňováním, jak je uvedeno výše, a poté přejít na přípravek Metformin Viatris 750 mg nebo přípravek Metformin Viatris 1000 mg.

Kombinace s inzulínem

Metformin a inzulín lze podávat v kombinované léčbě k dosažení lepší regulace hladiny glukózy v krvi. Obvyklá zahajovací dávka metforminu je jedna 500 mg tableta s prodlouženým uvolňováním jednou denně, užívaná s večeří, zatímco dávka inzulínu se upravuje na základě měření glykémie. Po titraci je třeba zvážit přechod na přípravek Metformin Viatris 1000 mg tablety s prodlouženým uvolňováním.

U pacientů, kteří jsou již léčeni metforminem a inzulínem v kombinované léčbě, by dávka přípravku Metformin Viatris 750 mg nebo 1000 mg měla odpovídat denní dávce tablet metforminu až do maximální dávky 1500 mg, resp. 2000 mg, podávané s večeří, přičemž dávka inzulínu se upravuje na základě měření glykémie.

Starší osoby

Vzhledem k možnému snížení funkce ledvin u starších pacientů je třeba dávkování metforminu upravit v závislosti na funkci ledvin. Dále je třeba pravidelné hodnocení funkce ledvin (viz. bod 4.4.).

Porucha funkce ledvin

Hodnoty GFR (rychlosti glomerulární filtrace) je nutné vyšetřit před začátkem léčby přípravky obsahujícími metformin a poté alespoň jednou ročně. U pacientů se zvýšeným rizikem další progresy renální dysfunkce a u starších osob je nutné kontrolovat renální funkce častěji, každých 3–6 měsíců.

GFR ml/min	Celková maximální denní dávka	Další informace ke zvážení
60-89	2000 mg	V případě klesající funkce ledvin lze zvážit snížení dávky. Pro pacienty s GFR 60-89 ml/min je maximální celkovou denní dávkou v současné době schválená dávka pro dospělé s normální funkcí ledvin.
45-59	2000 mg	Faktory, které mohou zvyšovat riziko laktátové acidózy (viz bod 4.4), je nutné vyhodnotit, před nasazením metforminu. Počáteční dávka činí nejvýše polovinu maximální dávky.
30-44	1000 mg	
<30	=	Metformin je kontraindikován.

Pediatrická populace

Vzhledem k nedostatku dostupných údajů se přípravek Metformin Viatris tablety s prodlouženým uvolňováním nedoporučuje používat u dětí a dospívajících.

Způsob podání

Metformin Viatris se má podávat s jídlem a vcelku se zapíjí sklenicí vody.

Metformin Viatris má být při podávání jednou denně podáván s večeří. Tablety by se nemají žvýkat, dělit ani drtit.

4.3 Kontraindikace

- Přecitlivělost na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Jakákoli forma akutní metabolické acidózy (např. laktátová acidóza, diabetická ketoacidóza)
- Diabetické prekoma
- Závažné selhání ledvin (GFR < 30 ml/min).
- Akutní stavy, které mohou změnit funkci ledvin, jako např:
 - dehydratace
 - závažná infekce
 - šok
- Onemocnění, která mohou vést k tkáňové hypoxii (zejména akutní onemocnění nebo zhoršení chronického onemocnění), jako např:
 - dekompenzované srdeční selhání
 - respirační selhání
 - nedávný infarkt myokardu
 - šok
- Jaterní selhání, akutní intoxikace alkoholem, alkoholismus

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Laktátová acidóza

Laktátová acidóza je velmi vzácná, ale závažná metabolická komplikace, nejčastěji spojená s akutní poruchou funkce ledvin, srdečním a respiračním onemocněním nebo sepsí. U pacientů s akutní poruchou funkce ledvin dochází k akumulaci metforminu, což zvyšuje riziko laktátové acidózy.

V případě dehydratace (těžký průjem nebo zvracení, horečka nebo snížený příjem tekutin) je třeba dočasně přerušit podávání metforminu a doporučit se kontaktovat zdravotnického pracovníka.

U pacientů léčených metforminem je třeba dbát opatrnosti při zahájení léčby léčivými přípravky, které mohou způsobit akutní poškození ledvin (např. antihypertenziva, diuretika a nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID)). Dalšími rizikovými faktory laktátové acidózy jsou nadměrná konzumace alkoholu, jaterní insuficience, špatně kontrolovaný diabetes, ketóza, dlouhodobé hladovění, jakékoli stavy spojené s

hypoxií a souběžné užívání léčivých přípravků, které mohou laktátovou acidózu způsobit (viz body 4.3 a 4.5).

Pacienti a/nebo jejich ošetřovatelé by měli být upozorněni na riziko laktátové acidózy. Laktátová acidóza je charakterizována acidotickou dušností, bolestmi břicha, svalovými křečemi, slabostí a hypotermií s následným kómatem. V případě podezření na tyto příznaky by měl pacient přestat užívat metformin a okamžitě vyhledat lékařskou pomoc. Diagnostické laboratorní výsledky zahrnují snížené pH krve ($<7,35$), zvýšenou plazmatickou hladinu laktátu (>5 mmol/l) a zvýšenou aniontovou mezeru a poměr laktát/pyruvát.

Renální funkce

Před zahájením léčby a pravidelně během léčby je třeba monitorovat GFR (viz bod 4.2). Metformin je kontraindikován u pacientů s GFR <30 ml/min a má být dočasně vysazen v případě stavů, které mění funkci ledvin (viz bod 4.3).

Srdeční funkce

U pacientů se srdečním selháním je zvýšené riziko hypoxie a renální insuficience. U pacientů se stabilním chronickým srdečním selháním lze metformin užívat za pravidelného sledování srdečních a renálních funkcí.

Metformin je kontraindikován u pacientů s akutním a nestabilním srdečním selháním (viz bod 4.3).

Podávání jódových kontrastních látek

Intravaskulární podání jódových kontrastních látek může vést k nefropatii indukované kontrastní látkou, která je spojena s akumulací metforminu a zvýšeným rizikem laktátové acidózy.

Podávání metforminu musí být před vyšetřením nebo po dobu jeho trvání přerušeno a může být obnoveno až po uplynutí nejméně 48 hodin, a to až tehdy, pokud byla funkce ledvin znovu vyhodnocena a prokázána její stabilita (viz body 4.2 a 4.5).

Chirurgické výkony

Podávání metforminu musí být přerušeno během všech chirurgických zákroků prováděných v celkové, spinální nebo epidurální anestezii. Přípravek může být znovu podáván nejdříve 48 hodin po operaci nebo po návratu k perorální stravě, a to až tehdy, pokud byla funkce ledvin znovu vyhodnocena a prokázána její stabilita.

Další opatření

- Všichni pacienti mají i nadále konzumovat stravu s rovnoměrně rozloženým obsahem sacharidů během dne. Pacienti s nadváhou mají dodržovat dietu s omezujícím příjmem energie.
- Obvyklé laboratorní testy pro sledování diabetu mají být prováděny pravidelně.
- Samotný metformin nikdy nezpůsobuje hypoglykémii; doporučuje se však opatrnost, pokud je tento přípravek podáván v kombinaci s inzulinem nebo jinými perorálními antidiabetiky (např. deriváty sulfonylurey nebo meglitinidem).
- Vnější potah tablety se může objevit ve stolici. Doporučuje se informovat pacienty, že je to normální.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Současné použití, které se nedoporučuje

Alkohol

Intoxikace alkoholem zvyšuje riziko laktátové acidózy, zejména v případě hladovění, podvýživy nebo poruchy funkce jater.

Jodové kontrastní látky

Metformin musí být vysazen před vyšetřením nebo po dobu jeho trvání a může být znovu nasazen až po uplynutí nejméně 48 hodin, a to až tehdy, pokud byla funkce ledvin znovu vyhodnocena a prokázána její stabilita (viz body 4.2 a 4.4).

Kombinace vyžadující opatrnost při použití

Některé léčivé přípravky, jako jsou NSAID – včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy (COX)-2, inhibitory ACE, blokátory receptorů pro angiotenzin II a diuretika, zejména klíčková diuretika - mohou nepříznivě ovlivnit funkci ledvin a tím zvýšit riziko laktátové acidózy. Při zahájení léčby těmito přípravky s metforminem nebo při kombinované léčbě je nutné pečlivé sledování funkce ledvin.

Léčivé přípravky s vlastní hyperglykemickou aktivitou [např. glukokortikoidy (systémové nebo lokální použití) a sympatomimetika].

Může být nutné častější sledování hladiny glukózy v krvi, zejména na začátku léčby. V případě potřeby je třeba upravit dávku metforminu během léčby s příslušným léčivým přípravkem a při jeho vysazení.

Transportéry organických kationtů (OCT)

Metformin je substrátem pro transportéry OCT1 i OCT2.

Současné užívání metforminu s:

- Inhibitory OCT1 (např. verapamil) mohou snížit účinnost metforminu.
- Induktory OCT1 (např. rifampicin) mohou zvýšit absorpci metforminu z gastrointestinálního traktu a jeho účinnost.
- Inhibitory OCT2 (např. cimetidin, dolutegravir, ranolazin, trimetoprim, vandetanib, isavukonazol) mohou snížit renální vylučování metforminu a mohou vést ke zvýšení plazmatických koncentrací metforminu.
- Inhibitory OCT1 a OCT2 (např. krizotinib a olaparib) mohou změnit účinnost a renální eliminaci metforminu.

Při současném podávání těchto léčivých přípravků s metforminem je proto třeba postupovat opatrně, zejména u pacientů s poruchou funkce ledvin, protože může dojít ke zvýšení koncentrace metforminu v plazmě. V případě potřeby je třeba zvážit úpravu dávky metforminu, protože inhibitory/induktory OCT mohou modifikovat účinnost metforminu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nekontrolovaný diabetes (gestační nebo trvalý) během těhotenství je spojen se zvýšeným rizikem vrozených vývojových vad a perinatální úmrtnosti.

Omezené dostupné údaje o užívání metforminu u těhotných žen nenaznačují zvýšené riziko vrozených malformací. Studie na zvířatech nenaznačují škodlivé účinky s ohledem na těhotenství, embryonální, fetální nebo postnatální vývoj nebo porod (viz bod 5.3).

Nedoporučuje se léčit diabetes metforminem, pokud pacientka plánuje otěhotnět nebo během těhotenství. Ke snížení hladiny cukru v krvi na úroveň co nejbližší normálu je vhodnější použít místo metforminu inzulin, aby se snížilo riziko vzniku malformací plodu.

Kojení

Metformin se vylučuje do mateřského mléka. U kojených novorozenců nebo dětí nebyly prokázány žádné nežádoucí účinky. Protože jsou však k dispozici pouze omezené údaje, kojení se během léčby metforminem nedoporučuje.

Přerušení kojení je třeba zvážit s ohledem na přínosy kojení a potenciální riziko nežádoucích reakcí u dítěte.

Fertilita

Metformin neovlivnil fertilitu samců a samic potkanů při dávce 600 mg/kg/den, což je přibližně trojnásobek maximální doporučené denní dávky u člověka na základě srovnání tělesného povrchu (viz bod 5.3).

Některé klinické studie naznačují, že metformin může zvýšit ovulaci u žen se syndromem polycystických vaječníků (PCOS). Dosud však neexistují žádné důkazy o tom, že by metformin zvyšoval počet živě narozených dětí u žen s PCOS.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Metformin užívaný samostatně nezpůsobuje hypoglykémii, a proto nemá žádný vliv na Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Pacienti mají však být upozorněni na riziko hypoglykémie, pokud je metformin podáván v kombinaci s jinými antidiabetickými léčivými přípravky (např. deriváty sulfonylurey, inzulinem, meglitinidem).

4.8 Nežádoucí účinky

V údajích po uvedení přípravku na trh a v kontrolovaných klinických studiích byly hlášené nežádoucí účinky u pacientů léčených tabletami s prodlouženým uvolňováním metforminu podobné povahy a závažnosti jako u pacientů léčených tabletami s okamžitým uvolňováním metforminu.

Během zahájení léčby jsou nejčastějšími nežádoucími účinky nevolnost, zvracení, průjem, bolesti břicha a ztráta chuti k jídlu, které ve většině případů spontánně odezní.

Při léčbě metforminem se mohou vyskytnout následující nežádoucí reakce.

Četnosti jsou definovány takto: 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: Četnost nelze z dostupných údajů odhadnout.

V rámci každé skupiny četností jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle klesající závažnosti.

Poruchy metabolismu a výživy

Velmi vzácné: laktátová acidóza (viz bod 4.4).

Snížení absorpce vitamínu B12 s poklesem sérových hladin při dlouhodobém užívání metforminu. Doporučuje se zvažování takové etiologie, pokud se u pacienta objeví megaloblastická anémie.

Poruchy nervového systému

Časté: poruchy chuti.

Gastrointestinální poruchy

Velmi časté: Gastrointestinální poruchy, jako je nevolnost, zvracení, průjem, bolesti břicha a ztráta chuti k jídlu. Tyto nežádoucí účinky se nejčastěji vyskytují při zahájení léčby a ve většině případů spontánně odeznívají. Aby se jim předešlo, doporučuje se užívat metformin rozděleně ve 2-3 dávkách denně, s jídlem nebo po jídle. Pomalé zvyšování dávky může také zlepšit gastrointestinální snášenlivost.

Poruchy jater a žlučových cest

Velmi vzácné: Abnormality jaterních funkčních testů a ojedinělé případy hepatitidy, které se upraví po vysazení metforminu.

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Velmi vzácné: Kožní reakce jako erytém, pruritus, kopřivka.

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](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

4.9 Předávkování

Hypoglykemie nebyla při dávce metforminu do 85 g pozorována, ačkoli laktátová acidóza se za uvedených okolností vyskytla. Významné předávkování nebo doprovodná rizika mohou vést k laktátové acidóze. Laktátovou acidózu je třeba považovat za náhlou příhodu a léčit ji za hospitalizace. Nejúčinnější metodou pro odstranění laktátu a metforminu je hemodialýza.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: léčiva snižující hladinu krevní glukózy, kromě inzulínů, biguanidy.

ATC kód: A10BA02.

Mechanismus účinku

Metformin je biguanid s antihyperglykemickými účinky, který snižuje bazální i postprandiální hladinu glukózy v krevní plasmě. Nestimuluje sekreci inzulínu, a proto nezpůsobuje hypoglykémii.

Metformin může účinkovat třemi mechanismy:

- inhibicí glukoneogenezy a glykogenolýzy snižuje produkci glukózy v játrech;
- ve svalech zvýšením citlivosti na inzulín, zlepšením periferního vychytávání glukózy a využití glukózy;
- a zpomaluje absorpci glukózy ve střevech.

Metformin stimuluje intracelulární syntézu glykogenu účinkem na glykogensyntázu. Metformin zvyšuje transportní kapacitu všech typů membránových transportérů glukózy (GLUT), které jsou v současné době známy.

Farmakodynamické účinky

V klinických studiích bylo užívání metforminu spojeno se stabilní tělesnou hmotností nebo s mírným váhovým úbytkem.

U lidí, má metformin s okamžitým uvolňováním příznivé účinky na metabolismus lipidů, nezávislé na jeho účinku na glykémii. Tyto účinky byly prokázány v terapeutických dávkách v kontrolovaných střednědobých nebo dlouhodobých klinických studiích: metformin s okamžitým uvolňováním snižuje hladinu celkového cholesterolu, LDL cholesterolu a triglyceridů. Podobný účinek nebyl prokázán u metforminu s prodlouženým uvolňováním, pravděpodobně proto, že se podává večer a může dojít ke zvýšení hladiny triglyceridů.

Klinická účinnost

Prospektivní randomizovaná studie (UKPDS) potvrdila dlouhodobé přínosy intenzivní kontroly hodnot glykémie u pacientů s nadváhou trpících diabetem mellitem 2. typu. V této studii byl použit metformin s okamžitým uvolňováním jako lék první volby po selhání diety. Analýza výsledků studie u pacientů s nadváhou léčených metforminem po selhání diety prokázala:

- signifikantní snížení absolutního rizika komplikací souvisejících s diabetem ve skupině, které byl podáván metformin (29,8 případů/ 1000 pacientů, léčených po dobu 1 roku) oproti skupině se

samotnou dietou (43,3 případů/1000 pacientů, léčených po dobu 1 roku), $p=0,0023$, a oproti skupinám s podáváním kombinované terapie deriváty sulfonylmočoviny a s podáváním inzulínu v monoterapii (40,1 případů/1000 pacientů, léčených po dobu 1 roku), $p=0,0034$;

- signifikantní snížení absolutního rizika úmrtnosti spojené s diabetem: ve skupině léčené metforminem 7,5 případů/1000 pacientů, léčených po dobu 1 roku, ve skupině pouze s dietou: 12,7 případů/1000 pacientů, léčených po dobu 1 roku, $p=0,017$;
- signifikantní snížení absolutního rizika celkové úmrtnosti: ve skupině léčené metforminem 13,5 případů/1000 pacientů, léčených po dobu 1 roku oproti skupině se samostatnou dietou 20,6 případů/1000 pacientů, léčených po dobu 1 roku ($p=0,011$) a oproti skupinám s podáváním kombinované terapie deriváty sulfonylmočoviny a s podáváním inzulínu v monoterapii 18,9 případů/1000 pacientů, léčených po dobu 1 roku ($p=0,021$);
- signifikantní snížení absolutního rizika infarktu myokardu: ve skupině léčené metforminem 11 případů/1000 pacientů, léčených po dobu 1 roku, ve skupině pouze na dietě: 18 případů/1000 pacientů, léčených po dobu 1 roku, ($p=0,01$).

Při používání metforminu jako terapie druhé řady v kombinaci s deriváty sulfonylmočoviny nebyl prokázán příznivý účinek na klinické výstupy.

U diabetu mellitu 1. typu byla v některých případech použita kombinace metforminu a inzulínu, ale klinický přínos této kombinace nebyl oficiálně prokázán.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání tablet metforminu s prodlouženým uvolňováním byla absorpce významně prodloužena v porovnání s tabletami s okamžitým uvolňováním, s dobou $T_{\max}$ až 7 hodin ($T_{\max}$ až 2,5 hodiny v případě tablet s okamžitým uvolňováním).

V ustáleném stavu se podobně jako u přípravku s okamžitým uvolňováním $C_{\max}$ a AUC nezvyšují úměrně podané dávky. AUC po perorálním podání jednorázové dávky 2000 mg metforminu s prodlouženým uvolňováním je podobná jako u 1000 mg tablety s okamžitým uvolňováním dvakrát denně.

Individuální variabilita $C_{\max}$ a AUC u tablet metforminu s prodlouženým uvolňováním účinné látky je srovnatelná s variabilitou u tablet metforminu s okamžitým uvolňováním účinné látky.

Ačkoli se AUC snížila o 30 % při podání tablety s prodlouženým uvolňováním nalačno, nedochází k ovlivnění hodnot $C_{\max}$ a $T_{\max}$. Rozsah absorpce metforminu v tabletách s prodlouženým uvolňováním není ovlivněn potravou. Při opakovaném podávání metforminu až do 2000 mg/den v tabletách s prodlouženým uvolňováním nebyla pozorována žádná kumulace.

Po perorálním podání 1 tablety s prodlouženým uvolňováním 1000 mg byly zjištěny průměrné maximální plazmatické koncentrace 1214 ng/ml za medián času 5 hodin (časové rozmezí: 4-10 hodin).

Bylo prokázáno, že metformin 1000 mg tablety s prodlouženým uvolňováním je bioekvivalentní metforminu 500 mg tabletám s prodlouženým uvolňováním v dávce 1000 mg s ohledem na $C_{\max}$ a AUC u zdravých osob po jídle a nalačno.

Při podávání 1000 mg tablet s prodlouženým uvolňováním po jídle se AUC zvyšuje o 77 % ($C_{\max}$ se zvyšuje až o 26 % a $T_{\max}$ se mírně prodlužuje přibližně o 1 hodinu).

Distribuce

Vazba na plazmatické bílkoviny je zanedbatelná. Metformin vstupuje do erytrocytů. Maximální koncentrace v krvi jsou nižší než maximální koncentrace v plazmě a vyskytují se přibližně ve stejnou dobu. Erytrocyty představují s největší pravděpodobností sekundární distribuční kompartment. Průměrný distribuční objem (V_d) se pohybuje mezi 63 a 276 l.

Metabolismus

Metformin se vylučuje močí v nezměněné podobě. U lidí nebyly identifikovány žádné metabolity.

Eliminace

Renální clearance metforminu je >400 ml/min, což naznačuje, že metformin je vylučován glomerulární filtrací a tubulární sekrecí. Po perorálním podání je zdánlivý terminální eliminační poločas přibližně 6,5 hodiny.

Pokud je funkce ledvin narušena, je renální clearance snížena úměrně kreatininu a eliminační poločas se tak prodlužuje, což vede ke zvýšení plazmatických hladin metforminu.

Charakteristiky u zvláštních skupin pacientů

Porucha funkce ledvin

Omezené dostupné údaje týkající se středně těžké poruchy funkce ledvin neposkytují spolehlivý odhad systémové expozice metforminu u této populace pacientů ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin. Úprava dávky by proto měla být založena na klinické účinnosti/snášenlivosti (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Magnesium-stearát

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Povidon K30

Hypromelosa

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

Balení po 30, 60, 90 nebo 100 tabletách s prodlouženým uvolňováním v PVC/Al blistrech.

100 tablet s prodlouženým uvolňováním v HDPE lahvičkách s dětským bezpečnostním uzávěrem (PP).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Viatriis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15, Dublin
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Metformin Viatriis 500 mg tablety s prodlouženým uvolňováním Reg. č.: 18/544/20-C
Metformin Viatriis 750 mg tablety s prodlouženým uvolňováním Reg. č.: 18/545/20-C
Metformin Viatriis 1000 mg tablety s prodlouženým uvolňováním Reg. č.: 18/546/20-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 3. 11. 2022
Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

1. 3. 2023