

1. A GYÓGYSZER NEVE

Lyomet XR 500 mg retard tabletta
Lyomet XR 750 mg retard tabletta
Lyomet XR 1000 mg retard tabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Lyomet XR 500 mg retard tabletta

500 mg metformin-hidroklorid retard tablettánként, ami 390 mg metformin bázisnak felel meg.

Lyomet XR 750 mg retard tabletta

750 mg metformin-hidroklorid retard tablettánként, ami 585 mg metformin bázisnak felel meg.

Lyomet XR 1000 mg retard tabletta

1000 mg metformin-hidroklorid retard tablettánként, ami 780 mg metformin bázisnak felel meg.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Retard tabletta.

Lyomet XR 500 mg retard tabletta: fehér, vagy csaknem fehér, hosszúkás, 16,50 mm hosszúságú, 8,20 mm szélességű és 6,70 mm vastagságú, bevonat nélküli tabletta, egyik oldalán mélynyomásos „XR500” felirattal, a másik oldalán sima.

Lyomet XR 750 mg retard tabletta: fehér, vagy csaknem fehér, hosszúkás 19,60 mm hosszúságú, 9,30 mm szélességű és 7,40 mm vastagságú, bevonat nélküli tabletta, egyik oldalán mélynyomásos „XR750” felirattal, a másik oldalán sima.

Lyomet XR 1000 mg retard tabletta: fehér, vagy csaknem fehér, hosszúkás, 21,10 mm hosszúságú, 10,10 mm szélességű és 8,90 mm vastagságú bevonat nélküli tabletta, egyik oldalán mélynyomásos „XR1000” felirattal, a másik oldalán sima.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

2-es típusú diabetes mellitus kezelése felnőtteknél, főként túlsúlyos betegek esetében, amikor csak diétával, illetve testmozgással nem érhető el a vércukorszint megfelelő szabályozása.

A metformin retard tabletta alkalmazható monoterápiaként, illetve más orális antidiabetikummal vagy inzulinnal kombinálva.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Normál veseműködésű felnőttek (GFR \geq 90 ml/perc)

Monoterápia és egyéb orális antidiabetikumokkal kombinált kezelés

Az ajánlott kezdő adag egy Lyomet XR 500 mg retard tabletta naponta egyszer.

10 – 15 nap elteltével a dózist a mért vércukorszint eredmények alapján kell módosítani. A dózis fokozatos emelése javíthatja a gastrointestinális toleranciát. A maximális ajánlott adag naponta 4 db Lyomet XR 500 mg tablettá.

Az adagot 10-15 naponta 500 mg-al kell emelni, egészen a maximális, naponta egyszer 2000 mg adagig, amit az esti étkezéssel együtt kell bevenni. Amennyiben a glycaemiás kontroll nem érhető el naponta egyszer 2000 mg-al, megfontolható a naponta kétszer 1000 mg-os adagolás, amikor is mindkét dózist étellel kell bevenni, az egyiket a reggeli, a másikat az esti étkezéskor. Ha a glycaemiás kontroll így sem nem érhető el, a beteget át lehet állítani standard metformin tablettára, amelyből a maximális adag naponta 3000 mg.

A már metformin tablettával kezelt betegeknél a Lyomet XR retard tablettá kezdő dózisa ugyanannyi kell, hogy legyen, mint az azonnali hatóanyag-leadású tablettá napi adagja. A 2000 mg-nál nagyobb napi metformin dózissal kezelt betegek átállítása Lyomet XR retard tablettára nem ajánlott.

A Lyomet XR 750 mg és 1000 mg retard tabletták az aktuálisan is metformin (retard vagy azonnali hatóanyag-leadású) tablettával kezelt betegeknél alkalmazhatók fenntartó terápiaként.

A Lyomet XR 750 mg vagy 1000 mg retard tabletták adagja ugyanannyi kell, hogy legyen, mint a metformin (retard vagy azonnali hatóanyag-leadású) tabletták napi adagja, egészen a maximális 1500 mg, illetve 2000 mg adagig, amit az esti étkezéssel együtt kell bevenni. 10-15 nap elteltével ajánlatos ellenőrizni, hogy a Lyomet XR 750 mg vagy 1000 mg dózisa a vércukormérések alapján megfelelők-e vagy sem.

Átállás egyéb orális antidiabetikumról: A másik gyógyszert le kell állítani, és a fentiekben ismertetettek szerint a Lyomet XR 500 mg retard tablettával kell megkezdeni a dózis beállítását, mielőtt a beteget át lehet állítani a Lyomet XR 750 mg-ra vagy Lyomet XR 1000 mg-ra.

Inzulinnal kombinált alkalmazás

A jobb vércukorszint-szabályozás elérése érdekében alkalmazható a metformin és az inzulin kombinációja. A metformin ajánlott kezdő adagja naponta egyszer egy 500 mg-os retard tablettá, míg az inzulin adagolását a vércukorszint mérések alapján kell beállítani.

A már metformin és inzulin kombinált terápiával kezelt betegeknél a Lyomet XR 750 mg vagy 1000 mg retard tabletták adagja ugyanannyi kell, hogy legyen, mint a metformin (retard vagy azonnali hatóanyag-leadású) tabletták napi adagja, egészen a maximális 1500 mg, illetve 2000 mg adagig, amit az esti étkezéssel kell bevenni, míg az inzulin adagolását a vércukorszint mérések alapján kell beállítani.

Veseelégtelenség

A GFR értéket a metformintartalmú készítménnyel folytatott kezelés megkezdése előtt és a kezelés során legalább évente ellenőrizni kell. A veseelégtelenség további romlása szempontjából fokozott kockázatnak kitett betegeknél és időseknél a veseműködés gyakoribb, például 3-6 havonta történő ellenőrzése szükséges.

GFR ml/perc	Maximális napi összdózis A 60-89 ml/perc GFR-értékkel rendelkező betegek esetében a maximális napi összdózis megegyezik a normális veseműködésű felnőtteknél jelenleg jóváhagyott adaggal.	További megfontolások
60-89	3000 mg	A csökkenő veseműködéshez mérten megfontolandó az adagolás csökkentése

45-59	2000 mg	A laktátacidózis kockázatát esetlegesen növelő tényezőket (lásd 4.4 pont) számba kell venni, mielőtt a metforminkezelés megkezdése felmerül. A kezdő dózis legfeljebb a maximális adag fele.
30-44	1000 mg	
<30	-	A metformin ellenjavallt.

Idősek

Az idős betegeknél fennálló csökkent vesefunkció lehetősége miatt a metformin adagját a vesefunkció alapján kell beállítani. A veseműködés rendszeres ellenőrzése szükséges (lásd 4.4 pont).

Gyermekek

Rendelkezésre álló adatok hiánya miatt a Lyomet XR retard tablettát nem alkalmazható gyermekeknél.

Az alkalmazás módja

A Lyomet XR-t étkezés közben kell bevenni, és egy pohár vízzel lenyelni. A naponta egyszeri adagolású Lyomet XR-t az esti étkezéssel együtt kell bevenni. A tablettákat nem szabad elrágni, kettétörni vagy összetörni.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Akut metabolikus acidózis bármelyik formája (pl. laktátacidózis, diabéteszes ketoacidózis)
- Súlyos veseelégtelenség (GFR < 30 ml/perc).
- A veseműködést potenciálisan megváltoztató akut állapotok, pl.:
 - dehidráció,
 - súlyos infekció,
 - sokk.
- Akut vagy krónikus betegségek, melyek szöveti hypoxiát eredményezhetnek, mint pl.:
 - cardialis-vagy légzési elégtelenség,
 - közelmúltban lezajlott myocardialis infarctus
 - sokk.
- Májelégtelenség, akut alkohol-intoxikáció, alkoholizmus.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Laktátacidózis

A laktátacidózis, amely egy nagyon ritka, de súlyos metabolikus szövődmény, leggyakrabban a veseműködés akut rosszabbodásakor, szív- és légzőszervi megbetegedésben vagy szepszisben lép fel. A veseműködés akut rosszabbodásakor a metformin felhalmozódása következik be, ami növeli a laktátacidózis kockázatát.

Dehidráció (súlyos hasmenés vagy hányás, láz vagy csökkent folyadékbevitel) esetén a metformin adagolását átmenetileg fel kell függeszteni, és ajánlott felvenni a kapcsolatot egészségügyi szakemberrel.

Metforminnal kezelt betegeknél a veseműködést esetlegesen akután károsító gyógyszerek (például vérnyomáscsökkentők, vízhajtók és nem-szteroid gyulladáscsökkentők [nem szteroid gyulladáscsökkentők NSAIDs]) adásának megkezdésekor elővigyázatosság szükséges. A laktátacidózis egyéb kockázati tényezői a túlzott alkoholfogyasztás, a májelégtelenség, a rosszul

beállított diabétesz, a ketózis, a tartós éhezés és bármilyen, hipoxiával társuló állapot, valamint laktátacidózist kiváltani képes gyógyszerek együttdadása (lásd 4.3 és 4.5 pont).

A betegeket és/vagy gondozóikat tájékoztatni kell a laktátacidózis kockázatáról. A laktátacidózisra jellemző az acidotikus diszpnöe, a hasi fájdalom, az izomgörcsök, az aszténia és a hipotermia, amit kóma követ. Feltételezett tünetek esetén a betegnek abba kell hagynia a metformin szedését, és azonnal orvoshoz kell fordulnia. Diagnosztikai laboratóriumi eredmény a csökkent vér pH (< 7,35), az emelkedett plazma laktátszint (> 5 mmol/l), valamint az emelkedett anionrés és laktát/piruvát arány.

Veseműködés

A GFR felmérését a kezelés megkezdése előtt és a kezelés során rendszeresen ellenőrizni kell (lásd 4.2 pont). A metformin ellenjavallt azon betegeknél, akiknél a GFR < 30 ml/perc, és adását átmenetileg fel kell függeszteni olyan állapotokban, amelyek a veseműködést módosítják (lásd 4.3 pont).

Időseknél a csökkent veseműködés gyakran előforduló, tünetmentes állapot. Különös óvatosság akkor szükséges, ha fennáll a veseműködés károsodásának veszélye, mint például vérnyomáscsökkentő- vagy diuretikum-kezelés során, illetve nem szteroid gyulladásgátló (NSAID)-kezelés megkezdésekor.

Jódtartalmú kontrasztanyagok alkalmazása

A jódtartalmú kontrasztanyagok intravaszkuláris alkalmazása kontrasztanyag-indukált nephropathiához vezethet, ami a metformin felhalmozódásával és a laktátacidózis kockázatának növekedésével jár. A metformin adását fel kell függeszteni a vizsgálatot megelőzően vagy a vizsgálat idejére, és csak legalább 48 óra elteltével állítható vissza, akkor is csak abban az esetben, ha a veseműködést újra ellenőrizték, és az stabilnak bizonyult (lásd 4.2 és 4.5 pont).

Sebészeti beavatkozások

A metformin adását általános, spinális vagy epidurális anesztéziával járó műtétek idejére fel kell függeszteni. A készítmény leghamarabb 48 órával a műtét, illetve az orális táplálásra való visszatérés után adható újra, akkor is csak abban az esetben, ha a veseműködést újra ellenőrizték, és az stabilnak bizonyult.

Egyéb elővigyázatossági intézkedések

Minden betegnek folytatnia kell az egész napra előírás szerint elosztott szénhidrátot tartalmazó diétáját. A túlsúlyos betegeknél továbbra is energiaszegény diétát kell tartaniuk.

A diabetes monitorozására szolgáló szokásos laboratóriumi teszteket rendszeresen el kell végezni.

A metformin önmagában soha nem okoz hypoglykaemiát, ugyanakkor óvatosság ajánlott, ha a gyógyszert inzulinnal, vagy más orális antidiabetikumokkal (pl. szulfanilureákkal vagy meglitinidekkel) kombinációban adják.

A tablettahéj megjelenhet a székletben. A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy ez normális jelenség.

4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók

Együttdadása nem ajánlott

Alkohol

Az alkoholintoxikáció fokozza a laktátacidózis kockázatát, különösen éhezés, alultápláltság, vagy májkárosodás fennállásakor.

Kerülni kell az alkohol fogyasztását és az alkohol-tartalmú gyógyszerek szedését.

Jódtartalmú kontrasztanyagok

A metformin adását fel kell függeszteni a vizsgálatot megelőzően vagy a vizsgálat idejére, és csak legalább 48 óra elteltével állítható vissza, akkor is csak abban az esetben, ha a veseműködést újra

ellenőrizték, és az stabilnak bizonyult (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Óvatossággal adható kombinációk

Egyes gyógyszerek, például az NSAID-ok, köztük a szelektív ciklooxygenáz (COX)-2-inhibitorok, az ACE-gátlók, az angiotenzin-II- receptor-blokkolók, valamint a vízhajtók, különösen a kacsdiuretikumok károsan befolyásolhatják a veseműködést, és ezáltal növelhetik a laktacidózis kockázatát. Ezen készítmények metforminnal együttes adásának megkezdésekor, illetve a kombinációs kezelés során a veseműködés szoros ellenőrzése szükséges.

Intrinsic hyperglykaemiás hatással rendelkező gyógyszerek, pl. glükokortikoidok (szisztémás vagy lokális alkalmazás mellett) és szimpatomimetikumok. Gyakoribb vércukorszint ellenőrzés válhat szükségessé, különösen a kezelés kezdetekor. Amennyiben szükséges, a metformin adagját módosítani kell az ilyen gyógyszerekkel végzett terápia alatt.

A diuretikumok, különösképpen a kacsdiuretikumok a vesefunkció beszűkülését eredményező potenciáljuk révén növelhetik a laktát acidózis kialakulásának kockázatát.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A terhesség alatt fennálló (terhességi vagy állandó) kezeletlen diabetes a congenitalis malformatiok és a perinatális mortalitás fokozott kockázatával jár együtt.

A metformin terhes nőknél történő alkalmazásával kapcsolatosan rendelkezésre álló korlátozott számú adatok nem utalnak a congenitalis malformatiok fokozott kockázatára. Az állatkísérletek nem utalnak a terhességre, embryonalis-, illetve foetalis- fejlődésre, valamint a szülésre és postnatalis fejlődésre gyakorolt káros hatásokra (lásd 5.3 pont).

Ha a beteg teherbe szeretne esni és a terhesség alatt ajánlott a diabetes-kezelést metformin helyett inzulinnal végezni, hogy a vércukorszint a lehető legközelebb legyen a normálértékhez, és ezzel csökkenteni lehessen a magzati fejlődési rendellenességek kialakulásának kockázatát.

Szoptatás

A metformin kiválasztódik az emberi anyatejbe. Nem figyeltek meg káros mellékhatásokat anyatejjel táplált újszülötteknél/csecsemőknél. Mivel azonban csupán korlátozott számú adat áll rendelkezésre, a szoptatás nem javasolt metformin-kezelés alatt. A szoptatás előnyeit és a gyermeknél esetleg előforduló mellékhatások lehetséges kockázatát számításba véve kell dönteni arról, hogy leállítsák-e a szoptatást vagy sem.

Termékenység

A hím és nőstény patkányok termékenységét a metformin még 600 mg/ttkg/nap adagban sem befolyásolja, amely megközelítőleg háromszorosa a maximálisan javasolt, testfelülethez viszonyított napi humán dózisnak.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A metformin monoterápia nem okoz hypoglykaemiát, ezért nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A beteget azonban figyelmeztetni kell a hypoglykaemia veszélyére, ha a metformint egyéb antidiabetikummal (például szulfanilureákkal, inzulinnal, meglitinidekkel) kombinációban kapja.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A forgalomba hozatalt követően, illetve a kontrollált klinikai vizsgálatokból származó adatok alapján a metformin retard tablettával kezelt betegeknek jelentett mellékhatások jellege és súlyossága hasonló volt az azonnali hatóanyag-leadású tablettával kezelt betegek esetében jelentett mellékhatásokéhoz.

A kezelés elindításakor a leggyakoribb mellékhatások a hányinger, hányás, hasmenés, hasi fájdalom és az étvágytalanság, amelyek a legtöbb esetben spontán rendeződnek.

A következő mellékhatások jelentkezhetnek metformin-terápia alatt.

Az előfordulási gyakoriságot az alábbiak szerint határozták meg: nagyon gyakori $\geq 1/10$, gyakori $\geq 1/100 - < 1/10$, nem gyakori $\geq 1/1000 - < 1/100$, ritka $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$, nagyon ritka $1/10\ 000$.

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Anyagsere- és táplálkozási betegségek és tünetek:

Nagyon ritka: laktát acidózis (lásd 4.4 pont).

A B₁₂ vitamin felszívódása és szérumszintje tartós metformin alkalmazás során csökken. Ennek lehetőségét a megaloblasztos anaemiában szenvedő betegeknek ajánlott figyelembe venni.

Idegrendszeri betegségek és tünetek:

Gyakori: ízérzés-zavar.

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:

Nagyon gyakori: gastrointestinalis zavarok, pl. hányinger, hányás, hasmenés, hasi fájdalom, étvágytalanság. Ezek a mellékhatások a leggyakrabban a terápia megkezdésekor jelentkeznek, és a legtöbb esetben spontán rendeződnek. Az adag lassú emelése szintén javíthatja a gastrointestinalis tolerálhatóságot.

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek

Nagyon ritka: májfunkciós eltérések vagy hepatitis izolált eseteiről számoltak be, amelyek a metformin elhagyását követően megszűnnek.

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Nagyon ritka: bőrreakciók, pl. erythema, pruritus és urticaria.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Hypoglykaemia nem volt észlelhető a metformin legfeljebb 85 g-os dózisáig, habár laktát acidózis ilyen körülmények között is előfordult. A metformin jelentős túladagolása, vagy az együtt fellépő rizikófaktorok laktát-acidózishoz vezethetnek. A laktát acidózis sürgősségi ellátást igénylő állapot és kórházban kezelendő. A laktát és a metformin eltávolításának leghatékonyabb módja a hemodialízis.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Diabetésben alkalmazott gyógyszerek, vércukorszint csökkentő gyógyszerek kivéve inzulinok,
ATC kód: A10BA02

A metformin egy antihyperglykaemiás hatású biguanid, ami egyaránt csökkenti a bazális és posztprandiális vércukorszintet. Nem serkenti az inzulinszekréciót, ezért nem okoz hypoglykaemiát.

Hatásmechanizmus

A metformin három módon fejtheti ki a hatását:

- (1) a glükoneogenesis és a glikogenolízis gátlásán keresztül csökkenti a máj glükóztermelését,
- (2) az izmokban fokozza az inzulin-érzékenységet, elősegítve ezzel a perifériás glükózfelvételt és felhasználást, és
- (3) késlelteti a glükóz bélből történő felszívódását.

A metformin a glikogén-szintázra gyakorolt hatás révén serkenti az intracelluláris glikogénszintézist.

A metformin minden típusú membrán glükóztranszporter (GLUT) szállító kapacitását fokozza.

Farmakodinámiás hatások

Klinikai vizsgálatokban a metformin legjelentősebb, nem glikémiás hatása a testtömeg stabilizálása, illetve mérsékelt csökkentése.

Embernél a metformin - a vércukorszintet befolyásoló hatástól függetlenül - kedvező hatást gyakorol a lipid-metabolizmusra. Ezt terápiás adagokkal végzett kontrollós, közép- és hosszú távú klinikai vizsgálatok igazolták: az azonnali hatóanyag-leadású metformin csökkenti az összkoleszterin-, LDL-koleszterin és trigliceridszinteket. Hasonló hatásokat a retard tablettá gyógyszerformára vonatkozóan nem igazoltak, valószínűleg az esti adagolás miatt, továbbá a trigliceridszint emelkedése is bekövetkezhet.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Egy prospektív, randomizált vizsgálat (UKPDS) az elsővonalbeli terápiaként metformin retard tablettával kezelt, 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő túlsúlyos, felnőtt betegeknél az intenzív vércukorkontroll kedvező, hosszú távú előnyeit igazolta a diéta sikertelensége után. Azoknál a túlsúlyos betegeknél, akiket az önmagában alkalmazott diéta sikertelenségét követően metforminnal kezelték, az eredmények elemzése a következőket mutatta:

- bármilyen, diabéteszszel összefüggő szövődmény abszolút rizikójának szignifikáns mértékű csökkenése a metformin csoportban (29,8 eset/1000 betegév), összevetve a csak diétán levő csoporttal (43,3 eset/1000 betegév), $p = 0,0023$, illetve a szulfanilurea és inzulin monoterápiás csoporttal (40,1 eset/1000 betegév), $p = 0,0034$.
- szignifikáns csökkenés a diabéteszszel összefüggő mortalitás abszolút rizikójában: metformin 7,5 eset/1000 betegév, a csak diétát tartó csoportban 12,7 eset/1000 betegév, $p = 0,017$.
- szignifikáns csökkenés az össz-mortalitás abszolút kockázatában: a metformin csoportban 13,5 eset/1000 betegév; a csak diétát tartó csoportban 20,6 eset/1000 betegév ($p = 0,011$), a szulfanilurea és inzulin monoterápiás csoportban 18,9 eset/1000 betegév ($p = 0,021$).
- szignifikáns csökkenés a myocardialis infarctus abszolút rizikójában: a metforminnal kezelt csoportban 11 eset/1000 betegév; a csak diétát tartó csoportban 18 eset/1000 betegév ($p = 0,01$).

A klinikai eredmények tekintetében nem volt kimutatható előny, amikor a metformint szulfanilureával kombinációban, második vonalbeli terápiaként alkalmazták.

1-es típusú diabéteszben a kiválasztott betegeknél metformin és inzulin kombinációját alkalmazták, de a kombináció klinikai előnye hivatalosan nem igazolódtak.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Az azonnali hatóanyag-leadású tablettához viszonyítva a retard tabletta per os alkalmazását követően a metformin felszívódása szignifikánsan késik, a T_{max} 7 óra (az azonnali hatóanyag-leadású tabletta T_{max} értéke 2,5 óra).

Dinamikus egyensúlyi állapotban, az azonnali hatóanyag-leadású tablettához hasonlóan a C_{max} és AUC értékek nem az alkalmazott dózissal arányosan emelkednek. Egyszeri, per os alkalmazást követően, a retard tablettában beadott 2000 mg metformin AUC értéke hasonló ahhoz, amit a naponta kétszer alkalmazott 1000 mg metformin azonnali hatóanyag-leadású tabletta alkalmazásakor megfigyeltek.

A metformin retard tabletta C_{max} és AUC értékeinek egyéni belüli változásai a metformin azonnali hatóanyag-leadású tablettánál észleltekhöz hasonlóak.

Amikor a retard tablettát éhomi körülmények között adják, az AUC 30%-kal csökken (mind a C_{max} , mind a T_{max} változatlan marad).

A retard gyógyszerformából történő felszívódás középértékét az ételek összetétele alig befolyásolja.

A retard tabletta metformin ismételt alkalmazása során, legfeljebb 2000 mg dóziséig nem figyelhető meg akkumuláció.

Jóllakott állapotban egyetlen, 1000 mg-os metformin retard tabletta per os beadását követően a plazma csúskoncentráció középértéke 1214 ng/ml átlagosan 5 óra alatt érhető el (4-10 óra értéktartomány).

Egészséges, jóllakott, illetve koplaltatott alanyoknál, a C_{max} és az AUC tekintetében az 1000 mg-os metformin retard tabletta bioekvivalensnek bizonyult az 1000 mg dózisban alkalmazott, 500 mg-os retard tabletta gyógyszerformával.

Amikor az 1000 mg-os retard tablettát jóllakott állapotban adják be, az AUC 77%-kal növekszik (a C_{max} 26%-kal magasabb, a T_{max} pedig enyhén, kb. 1 órával megnyúlt).

Eloszlás:

A plazmafehérjéhez való kötődés elhanyagolható. A metformin bejut az erythrocytákba. A vérben észlelt csúskoncentráció kisebb, mint a plazmacsúcs és hozzávetőlegesen azonos időben jelentkezik. A vörösvérsejtek leginkább másodlagos eloszlási teret jelentenek. Az átlagos eloszlási térfogat (V_d) 63-276 l.

Biotranszformáció:

A metformin változatlan formában ürül a vizelettel. Humán vonatkozásban metabolit nem volt kimutatható.

Elimináció:

A metformin vese clearance-e > 400 ml/perc, ami arra utal, hogy a metformin glomeruláris filtrációval és tubuláris szekrécióval választódik ki. Egyszeri per os dózist követően, a látszólagos terminális eliminációs felezési idő kb. 6,5 óra.

Károsodott vesefunkció esetén a metformin vese clearance-e a kreatininével arányosan csökken, így az eliminációs felezési idő megnyúlik, ami a plazma metformin-szintjének emelkedéséhez vezet.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási és reprodukcióra kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény emberen való alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

magnézium-sztearát
kolloid, vízmentes szilícium-dioxid
povidon K30
hipromellóz

6.2. Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 180, 600 db retard tableta, PVC/alumínium szalagfólia csomagolásban és dobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információ

A megsemmisítésre vonatkozóan nincsenek különleges előírások.

Bármely fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Megjegyzés: ✖ (egy keresztes).

Osztályozás: II. csoport

Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (V).

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Strides Pharma (Cyprus) Limited
Themistokli
Dervi, 3, Julia House, Nicosia 1066
Ciprus

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI(I)Lyomet XR 500 mg retard tableta

OGYI-T-22679/01	30x
OGYI-T-22679/02	60x
OGYI-T-22679/03	90x
OGYI-T-22679/04	600x

Lyomet XR 750 mg retard tableta

OGYI-T-22679/05	30x
OGYI-T-22679/06	60x
OGYI-T-22679/07	90x
OGYI-T-22679/08	600x

Lyomet XR 1000 mg retard tableta

OGYI-T-22679/09	30x
OGYI-T-22679/10	60x
OGYI-T-22679/11	90x
OGYI-T-22679/12	600x

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2014. június 13.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

2019. március 8.