

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Metformin Sandoz 1000 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 1000 mg metformin-hydrochloridu (odpovídá 780 mg metforminu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Bílá, oválná potahovaná tableta s půlicí rýhou na jedné straně a s vyraženým označením "M 1G" a plochá na druhé straně.

Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.

Rozměry: přibližně 19 mm x 10 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Léčba diabetu mellitu 2. typu, zvláště u pacientů s nadváhou tam, kde samotné dietní opatření a cvičení nestačí udržet přiměřenou glykémii.

- Dospělí: přípravek Metformin Sandoz může být užíván v monoterapii nebo v kombinaci s ostatními perorálními antidiabetiky nebo s inzulinem.
- Děti starší 10 let a dospívající: přípravek Metformin Sandoz může být užíván v monoterapii nebo v kombinaci s inzulinem.

Bylo prokázáno snížení diabetických komplikací u dospělých pacientů s nadváhou a s diabetem mellitem 2. typu léčených metforminem jako lékem první volby po selhání dietních opatření (viz bod 5.1).

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Metformin Sandoz 1000 mg neumožňuje podání dávky 850 mg nebo 500 mg. K podání dávky 850 mg a 500 mg je třeba použít jiný přípravek vhodné síly.

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

*Monoterapie a kombinace s jinými perorálními antidiabetiky*

Terapie se obvykle zahajuje buď dávkou 500 mg nebo 850 mg metformin-hydrochloridu 2x až 3x denně v průběhu jídla či po jídle.

Po 10 až 15 dnech má být dávka upravena podle hladiny glykemie. Pomalé zvyšování dávky může zlepšit snášenlivost v gastrointestinálním traktu.

U pacientů užívajících vyšší dávku metformin-hydrochloridu (2 až 3 gramy denně) je možno nahradit 2 potahované tablety přípravku Metformin Sandoz 500 mg 1 potahovanou tabletou přípravku Metformin

Sandoz 1000 mg.

Maximální doporučená dávka metformin-hydrochloridu je 3 g denně, užívaná ve 3 dílčích dávkách. Pokud se zvažuje převedení z jiného perorálního antidiabetika, je třeba přerušit jeho užívání a zahájit léčbu metforminem v dávkách uvedených výše.

#### *Porucha funkce ledvin*

Rychlost glomerulární filtrace má být vyhodnocena 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 vyhodnocena častěji, např. každých 3-6 měsíců.

| GFR (ml/min) | Celková maximální denní dávka (k rozdělení do 2–3 jednotlivých denních dávek) | Další skutečnosti ke zvážení  |
|--------------|---|---|
| 60-89        | 3000 mg   | V souvislosti se snižující se funkcí 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). |
| 30-44        | 1000 mg   | Úvodní dávkou je nejvýše polovina maximální dávky.  |
| <30          | -   | Metformin je kontraindikován.   |

#### *Kombinace s inzulínem*

Pro dosažení lepší kontroly glykemie mohou být metformin a inzulín používány v kombinaci. Obvyklá počáteční dávka metformin-hydrochloridu je 500 mg nebo 850 mg 2x až 3x denně, zatímco dávka inzulínu se upraví podle hladiny glykemie.

#### *Starší pacienti*

Vzhledem k možnosti snížení renálních funkcí u pacientů vyššího věku má být dávka metforminu upravena podle renálních funkcí. Je nutné provádět pravidelné hodnocení renálních funkcí (viz bod 4.4).

#### *Pediatrická populace*

##### *Monoterapie a kombinace s inzulínem*

Metformin Sandoz 1000 mg potahované tablety mohou užívat děti starší 10 let a dospívající. Obvyklá počáteční dávka je 500 mg nebo 850 mg metformin-hydrochloridu jednou denně podávána během jídla nebo po jídle.

Po 10 až 15 dnech má být dávka upravena podle hladiny glykemie. Pomalé zvyšování dávky může zlepšit snášenlivost v gastrointestinálním traktu. Maximální doporučovaná dávka metformin-hydrochloridu je 2 g denně, rozdělena do dvou nebo tří dávek.

### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na metformin nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Jakýkoli typ akutní metabolické acidózy (jako je laktátová acidóza, diabetická ketoacidóza).
- Diabetické prekóma.
- Těžké renální selhání (GFR < 30 ml/min) (viz bod 4.4).

- Akutní stavy s potenciálem pro narušení funkce ledvin, například:
  - dehydratace
  - závažná infekce
  - šok.
- Onemocnění, které může způsobit tkáňovou hypoxii (zejména akutní onemocnění nebo zhoršení chronického onemocnění), například:
  - dekompenzované srdeční selhání
  - respirační selhání
  - nedávný 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 závažná metabolická komplikace, která se nejčastěji vyskytuje při akutním zhoršení renální funkce nebo při kardiopulmonálním onemocnění či sepsi. Ke kumulaci 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 kontaktovat zdravotnického pracovníka.

Podávání léčivých přípravků, které mohou akutně narušit renální funkci (jako jsou antihypertenziva, diuretika a NSAID), má být u pacientů léčených metforminem zahájeno s opatrností. Další rizikové faktory laktátové acidózy jsou nadměrné požívání alkoholu, porucha funkce jater, nedostatečně kontrolovaný diabetes mellitus, 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 mmol/l) a zvýšenou aniontovou mezeru a poměr laktát/pyruvát.

##### *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.

##### *Podávání jódových kontrastních látek*

Intravaskulární podání jódových kontrastních látek může vést k nefropatii indukované kontrastní látkou s následnou kumulací 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.

### *Renální funkce*

Rychlost glomerulární filtrace má být vyhodnocena před zahájením léčby a následně v pravidelných intervalech, viz bod 4.2. Metformin je kontraindikován u pacientů s GFR < 30 ml/min a má být dočasně vysazen při výskytu stavů, které mění renální funkci, viz bod 4.3.

### *Srdeční funkce*

U pacientů se srdečním selháním existuje vyšší riziko hypoxie a poruchy funkce ledvin. U pacientů se stabilním chronickým srdečním selháním může být metformin užíván za pravidelného monitorování srdečních a renálních funkcí. U pacientů s akutním a nestabilním srdečním selháním je metformin kontraindikován (viz bod 4.3).

### *Chirurgický výkon*

Podávání metforminu musí být přerušeno po dobu operace v celkové, spinální nebo epidurální anestezii. 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.

### **Pediatrická populace**

Před zahájením léčby metforminem má být potvrzena diagnóza diabetu mellitu 2. typu.

V kontrolovaných klinických studiích trvajících jeden rok nebyl prokázán žádný účinek metforminu na růst a pubertu, avšak nejsou k dispozici dlouhodobější údaje týkající se těchto specifických účinků. Proto je doporučováno pečlivé sledování vlivu metforminu na tyto parametry u dětí léčených metforminem, zvláště u dětí v prepubertě.

### Děti ve věku 10–12 let

Do kontrolovaných klinických studií provedených u dětí a dospívajících bylo zařazeno pouze 15 subjektů ve věku 10-12 let. Ačkoli účinnost a bezpečnost metforminu u dětí tohoto věku se neliší od účinnosti a bezpečnosti metforminu u starších dětí a dospívajících, je doporučována zvláštní opatrnost při předepisování metforminu dětem ve věku mezi 10-12 lety.

### Další opatření

Všichni pacienti mají pokračovat v dietních opatřeních s pravidelným rozložením příjmu sacharidů v průběhu dne. Pacienti s nadváhou mají pokračovat v nízkenergetické dietě.

Pravidelně má být prováděno laboratorní sledování parametrů diabetu mellitu.

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.

Samotný metformin nevyvolává hypoglykémii, je však doporučována opatrnost při používání v kombinaci s inzulínem nebo jinými perorálními antidiabetiky (např. deriváty sulfonylurey nebo meglitinidy).

## **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 případě hladovění, při

malnutrici nebo poruše funkce jater.

#### *Jodové kontrastní látky*

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 dávku metforminu během léčby s příslušným léčivým přípravkem a po jejím ukončení.

#### *Transportéry pro organické kationty (OCT)*

Metformin je substrátem pro oba transportéry OCT1 a OCT2.

Souběžné podávání metforminu s:

- Inhibitory OCT1 (jako je verapamil) mohou snížit účinnost metforminu.
- Induktory OCT1 (jako je rifampicin) mohou zvýšit gastrointestinální absorpci a účinnost metforminu.
- Inhibitory OCT2 (jako je cimetidin, dolutegravir, ranolazin, trimethoprim, vandetanib, isavukonazol) mohou snížit renální vylučování metforminu, což povede ke zvýšení koncentrace metforminu v plazmě.
- Inhibitory obou OCT1 i OCT2 (jako krizotinib, olaparib) mohou ovlivnit účinnost a renální eliminaci metforminu.

Je proto doporučována opatrnost, a to zejména u pacientů s poruchou funkce ledvin, kdy jsou tyto léčivé přípravky podávány současně s metforminem, protože koncentrace metforminu v plazmě se může zvýšit. Jestliže je potřeba, lze zvážit úpravu dávky metforminu, jelikož inhibitory / induktory OCT mohou mít vliv na účinnost metforminu.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

Nekontrolovaný diabetes mellitus během těhotenství (gestační nebo trvalý) souvisí se zvýšeným rizikem vrozených abnormalit, potratu, hypertenze vyvolané těhotenstvím, preeklampsie a perinatální mortality. Během těhotenství je důležité udržovat hladinu glukózy v krvi co nejbližší 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.

Studie na zvířatech nenaznačují škodlivé účinky na průběh těhotenství, embryonální nebo fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3).

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

#### Kojení

Metformin je vylučován do mateřského mléka. U kojených novorozenců/děti nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky. Protože však jsou k dispozici pouze omezené údaje, není kojení doporučeno během léčby metforminem. Rozhodnutí, zda přerušit kojení, má být provedeno po zvážení přínosu kojení a možného rizika nežádoucích účinků pro dítě.

#### Fertilita

Fertilita samců a samic potkanů nebyla ovlivněna metforminem, který byl podáván v dávkách dosahujících 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**

Metformin při samostatném užívání nezpůsobuje hypoglykémii, a proto nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Nicméně pacienti mají být upozorněni na riziko hypoglykemie v případě užívání metforminu v kombinaci s jinými antidiabetiky (např. deriváty sulfonylurey, inzulin nebo meglitinidy).

### **4.8 Nežádoucí účinky**

Nejčastější nežádoucí účinky během zahájení léčby jsou nevolnost, zvracení, průjem, bolest břicha a ztráta chuti k jídlu, které ve většině případů spontánně vymizí. Pro předcházení vzniku těchto nežádoucích účinků se doporučuje užívat metformin ve 2 nebo 3 denních dávkách a dávky zvyšovat pomalu.

Při léčbě metforminem se mohou objevit následující nežádoucí účinky.

Četnost výskytu je definována následovně: velmi časté  $\geq 1/10$ ; časté  $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ; méně časté  $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ; vzácné  $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ; velmi vzácné  $< 1/10000$ ; není známo (frekvenci výskytu nelze určit z dostupných údajů).

V jednotlivých skupinách frekvencí výskytu jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí dle snižující se závažnosti.

#### Poruchy metabolismu a výživy

##### *Časté*

- Snížení /nedostatek vitamínu B12 (viz bod 4.4)

##### *Velmi vzácné:*

- Laktátová acidóza (viz bod 4.4).

#### Poruchy nervového systému

##### *Časté:*

- Poruchy chuti.

#### Gastrointestinální poruchy

##### *Velmi časté:*

- Gastrointestinální poruchy, jako nauzea, zvracení, průjem, bolest břicha a ztráta chuti k jídlu. Tyto nežádoucí účinky se nejčastěji objevují při zahájení léčby a ve většině případů spontánně ustoupí. Aby se jim předešlo, doporučuje se užívat metformin ve dvou nebo třech denních

dávkách během jídla nebo po jídle. Pomalé zvyšování dávky může také zlepšit gastrointestinální toleranci.

### Poruchy jater a žlučových cest

*Velmi vzácné:*

- Ojedinelý výskyt abnormalit jaterních funkčních testů nebo hepatitidy, které se upraví po vysazení metforminu.

### Poruchy kůže a podkožní tkáň

*Velmi vzácné:*

- Kožní reakce, jako erytém, pruritus a kopřivka.

### **Pediatrická populace**

Ve zveřejněných a postmarketingových údajích a v kontrolovaných klinických studiích u omezené pediatrické populace ve věku 10 až 16 let léčené po dobu 1 roku odpovídaly nežádoucí účinky svojí povahou a závažností těm, které byly hlášeny i u dospělých.

### 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 prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

## **4.9 Předávkování**

Hypoglykemie nebyla při dávkách metformin-hydrochloridu do 85 g pozorována, ačkoliv laktátová acidóza se za takových okolností vyskytovala. Výrazné předávkování metforminem nebo současný výskyt rizikových faktorů mohou vést k laktátové acidóze. Laktátová acidóza je akutní stav, který se musí léčit v nemocnici. Nejúčinnější metodou k odstranění laktátu a metforminu z organismu je hemodialýza.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antidiabetika, kromě inzulínů. Biguanidy.

ATC kód: A10BA02

### Mechanismus účinku

Metformin patří mezi biguanidy s antihyperglykemickými účinky, snižuje bazální i postprandiální hladinu glukózy v plazmě. Nestimuluje sekreci inzulínu a nedochází tedy k hypoglykemii.

Metformin snižuje bazální hyperinzulinemii a v kombinaci s inzulínem snižuje potřebu inzulínu.

Metformin uplatňuje svůj antihyperglykemický účinek různými mechanismy.

Metformin může fungovat třemi způsoby:

- snížením jaterní produkce glukózy potlačením glukoneogeneze a glykogenolýzy,
- ve svalu, zvýšením citlivosti na inzulín, zlepšením periferní absorpce a utilizace glukózy,
- mění obrát glukózy ve střevě: vychytávání z oběhu se zvyšuje a vstřebávání z potravy se snižuje.

Další mechanismy připisované střevu zahrnují zvýšení uvolňování glukagonu podobného peptidu 1 (GLP-1) a snížení resorpce žlučových kyselin. Metformin mění střevní mikrobiom.

Metformin svým působením na glykogen-syntázu stimuluje nitrobuněčnou syntézu glykogenu. Metformin je aktivátorem adenosinmonofosfát-proteinkinázy (AMPK) a zvyšuje transportní kapacitu všech známých typů membránových glukózových transportérů (GLUTs).

#### Farmakodynamické účinky

V klinických studiích bylo užívání metforminu spojené buď se stabilní tělesnou hmotností, nebo s mírným poklesem tělesné hmotnosti.

U lidí, nezávisle na jeho vlivu na glykemii, má metformin příznivý vliv na metabolismus lipidů. To bylo u léčebných dávek prokázáno v kontrolovaných, střednědobých nebo dlouhodobých klinických studiích: metformin snižuje hladinu celkového cholesterolu, LDL cholesterolu a triacylglycerolů.

#### Klinická účinnost

Prospektivní randomizovaná studie (UKPDS) prokázala dlouhodobou výhodu intenzivní kontroly glykémie u dospělých pacientů s diabetem mellitem II. typu.

Analýza výsledků u pacientů s nadváhou, léčených metforminem po selhání samotné diety, prokázala:

- signifikantní snížení absolutního rizika vzniku jakýchkoli komplikací ve spojitosti s diabetem mellitem ve skupině s metforminem (29,8 případů/1 000 pacientů za rok) proti samotné dietě (43,3 případů/1 000 pacientů za rok),  $p=0,0023$  a proti spojeným skupinám léčeným monoterapií deriváty sulfonylurey a inzulinem (40,1 případů/1 000 pacientů za rok),  $p=0,0034$ ;
- signifikantní snížení absolutního rizika úmrtí ve spojitosti s diabetem mellitem: metformin 7,5 případů/1 000 pacientů za rok, samotná dieta 12,7 případů/1 000 pacientů za rok,  $p = 0,017$ ;
- signifikantní snížení absolutního rizika celkových úmrtí: metformin 13,5 případů/1 000 pacientů za rok proti samotné dietě 20,6 případů/1 000 pacientů za rok ( $p = 0,011$ ) a proti kombinovaným skupinám léčeným monoterapií deriváty sulfonylurey a inzulinem 18,9 případů /1 000 pacientů za rok ( $p=0,021$ );
- signifikantní snížení absolutního rizika infarktu myokardu: metformin 11 případů/1 000 pacientů za rok, samotná dieta 18 případů/1 000 pacientů za rok ( $p=0,01$ ).

V klinických výsledcích nebyl přínos užívání metforminu jako léčby 2. volby v kombinaci s deriváty sulfonylurey prokázán.

U diabetu mellitu I. typu byl u vybraných pacientů podáván metformin v kombinaci s inzulinem, klinická prospěšnost této kombinace však nebyla oficiálně prokázána.

#### Pediatrická populace

Kontrolované klinické studie u omezené pediatrické populace ve věku 10 až 16 let, léčené po dobu 1 roku, prokázaly podobnou reakci v kontrole glykémie jako u dospělých.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

#### Absorpce

Po perorálním podání tablety metformin-hydrochloridu je dosaženo maximální koncentrace v plazmě ( $C_{max}$ ) přibližně za 2,5 hodiny ( $t_{max}$ ). Absolutní biologická dostupnost u tablet 500 mg a 850 mg metformin-hydrochloridu činí u zdravých jedinců přibližně 50–60 %. Po perorálním podání představuje neabsorbovaná část, která se vylučuje ve stolici, 20–30 %.

Po perorálním podání je absorpce metforminu saturabilní a neúplná. Předpokládá se, že farmakokinetika absorpce metforminu není lineární.

U doporučených dávek a dávkovacího schématu metforminu je ustálených rovnovážných koncentrací v

plazmě dosaženo během 24 až 48 hodin, tyto koncentrace jsou všeobecně nižší než 1 mikrogram/ml. V kontrolovaných klinických studiích nepřesáhly maximální hladiny metforminu v plazmě ( $C_{max}$ ) 5 mikrogramů/ml, a to ani při maximálních dávkách.

Jídlo snižuje a mírně zpožďuje absorpci metforminu. Po perorálním podání tablety 850 mg byla zjištěna o 40 % nižší maximální hladina v plazmě, 25% zmenšení plochy pod křivkou (AUC – area under the curve) a prodloužení doby pro dosažení maximální hladiny v plazmě o 35 minut. Klinická relevance těchto zjištění není známa.

#### Distribuce

Vazba na proteiny krevní plazmy je zanedbatelná. Metformin proniká do erytrocytů. Maximální hladina v krvi je nižší než v plazmě a objevuje se přibližně ve stejnou dobu. Červené krvinky s největší pravděpodobností představují sekundární část distribuce. Průměrný distribuční objem ( $V_d$ ) se pohybuje v rozsahu 63 až 276 l.

#### Biotransformace

Metformin je v nezměněné formě vylučován močí. U lidí nebyly zjištěny žádné produkty látkové přeměny.

#### Eliminace

Renální clearance metforminu je  $> 400$  ml/min, což poukazuje na to, že metformin je vylučován glomerulární filtrací a tubulární sekrecí. Po perorálním podání je zdánlivý terminální poločas eliminace přibližně 6,5 hodiny. Když je narušena renální funkce, je renální clearance snížena úměrně clearance kreatininu a poločas eliminace je tedy prodloužen, což vede ke zvýšení hladiny metforminu v plazmě.

#### Charakteristiky specifických skupin pacientů

##### Porucha funkce ledvin

Dostupné údaje týkající se pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin jsou vzácné a v této podskupině nelze učinit spolehlivý odhad systémové expozice metforminu v porovnání se subjekty s normální renální funkcí. Z toho důvodu je třeba úprava dávky na základě zvážení klinické účinnosti/snášenlivosti (viz bod 4.2).

##### Pediatrická populace

Studie jednorázové dávky: po podání jednorázové dávky 500 mg metformin-hydrochloridu pediatrickým pacientům byl prokázán podobný farmakokinetický profil jako u zdravých dospělých jedinců.

Studie opakované dávky: údaje jsou omezeny na jednu studii. Po opakování dávek 500 mg dvakrát denně po dobu 7 dní byla u pediatrických pacientů snížena maximální hladina v plazmě ( $C_{max}$ ) přibližně o 33 % a systémová expozice ( $AUC_{0-t}$ ) o 40 %, ve srovnání s dospělými diabetiky, kterým byla opakovaně podána dávka 500 mg dvakrát denně po dobu 14 dní. Protože dávka je titrována individuálně podle kontroly glykemie, je klinický význam omezený.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

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

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety:

Povidon K90  
Magnesium-stearát

Potah tablety:  
Hypromelosa  
Makrogol 4000  
Oxid titaničitý (E171)

## **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**

Blistr:  
Potahované tablety jsou zabaleny do PVC/Al blistrů.  
Velikost balení:  
20, 30, 60, 90, 120, 180 a 300 potahovaných tablet.

Plastové lahvičky:  
Potahované tablety jsou zabaleny do HDPE lahviček s LDPE uzávěrem nebo PP uzávěrem a vysoušedlem.  
Velikost balení:  
100 a 200 potahovaných tablet.

*Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.*

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

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

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Sandoz s.r.o., Piktova 1737/1a, 140 00 Praha 4 – Nusle, Česká republika

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

18/769/15-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 1. 11. 2017

Datum posledního prodloužení registrace: 2. 11. 2018

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

26. 3. 2025