

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Metformin Sandoz 500 mg potahované tablety  
Metformin Sandoz 850 mg potahované tablety

Potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Metformin Sandoz 500 mg potahované tablety  
Jedna potahovaná tableta obsahuje 500 mg metformin-hydrochloridu, což odpovídá 390 mg báze metforminu.

Metformin Sandoz 850 mg potahované tablety  
Jedna potahovaná tableta obsahuje 850 mg metformin-hydrochloridu, což odpovídá 662,9 mg báze metforminu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Metformin Sandoz 500 mg potahované tablety

Kulatá potahovaná tableta s dvojitým poloměrem, na jedné straně s vyraženým „M 500“, na druhé straně hladká.

Rozměry: 11 mm x 6 mm.

Metformin Sandoz 850 mg potahované tablety

Oválná, bílá potahovaná tableta s půlicí rýhou na jedné straně a s vyraženým „M 850“ na straně druhé. Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.

Rozměry: 19 mm x 6,5 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 nevedou k přiměřené glykemii.

- Dospělí: přípravek Metformin Sandoz 500 mg/850 mg se může užívat v monoterapii nebo v kombinaci s ostatními perorálními antidiabetiky nebo s inzulínem.
- Děti starší 10 let a dospívající: přípravek Metformin Sandoz 500 mg/850 mg se může užívat v monoterapii nebo v kombinaci s inzulínem.

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

## 4.2 Dávkování a způsob podání

### Dávkování

*Dospělí s normální funkcí ledvin (GFR ≥ 90 ml/min)*

#### Monoterapie a kombinace s jinými perorálními antidiabetiky

- Obvyklá zahajovací dávka je buď 500 mg, nebo 850 mg metformin-hydrochloridu 2krát nebo 3krát denně v průběhu jídla či po jídle. Po 10 až 15 dnech je nutno dávku upravit podle hladiny glykemie. Pomalé zvyšování dávky může zvýšit gastrointestinální toleranci. 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.

#### *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, 2krát nebo 3krát denně, zatímco dávkování inzulínu se upraví podle hladiny glykemie.

#### *Starší pacienti*

Vzhledem k možnosti snížení renálních funkcí u starších pacientů je nutno dávkování metforminu upravit podle renálních funkcí. Je nutné provádět pravidelné hodnocení renálních funkcí (viz bod 4.4).

#### *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 progresse 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).
30-44	1000 mg	Úvodní dávkou je nejvýše polovina maximální dávky.
<30	-	Metformin je kontraindikován.

#### *Pediatrická populace*

##### Monoterapie a kombinace s inzulínem

Metformin Sandoz 500 mg/850 mg mohou užívat děti starší 10 let a dospívající.

- Obvyklá zahajovací dávka je 500 mg nebo 850 mg metformin-hydrochloridu jednou denně podávaná během jídla nebo po jídle.
- Po 10 až 15 dnech je nutno dávku upravit podle hladiny glykemie. Pomalé zvyšování dávky může zvýšit gastrointestinální toleranci. Maximální doporučená dávka metformin-hydrochloridu je 2 g denně, rozdělená 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).
- Závažné renální selhání (GFR < 30 ml/min).
- Diabetické prekóma.
- Selhání ledvin nebo dysfunkce ledvin (clearance kreatininu < 60 ml/min) (viz bod 4.4).
- Akutní stavy s možností narušení funkce ledvin, jako je:
  - dehydratace
  - závažná infekce
  - šok.
- Onemocnění, které může způsobit tkáňovou hypoxii (zejména akutní nebo zhoršující se chronické onemocnění), jako je:
  - 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 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 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.

##### 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).

##### 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 GFR < 30 ml/min a má být dočasně vysazen při výskytu stavů, které mění renální funkci, 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.

### Pediatrická populace

Před zahájením léčby metforminem je nutno diagnózu diabetu mellitu 2. typu potvrdit. V kontrolovaných klinických studiích trvajících jeden rok nebyl prokázán žádný účinek metforminu na růst a pubertu, nicméně dlouhodobější údaje týkající se těchto specifických účinků k dispozici nejsou. Proto se tedy u dětí léčených metforminem, zvláště u dětí v prepubertě, doporučuje pečlivé sledování vlivu metforminu na tyto parametry.

### Děti ve věku 10 až 12 let

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

### Další opatření

Všichni pacienti musí dál dodržovat svou dietu s pravidelným rozložením příjmu sacharidů během dne. Pacienti s nadváhou musí pokračovat v redukční dietě.

Je nutno pravidelně provádět obvyklé laboratorní testy sledující diabetes.

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, přesto se doporučuje opatrnost, pokud se podává v kombinaci s inzulínem nebo s jinými perorálními antidiabetiky (např. deriváty sulfonylmočoviny nebo meglitinidy).

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Souběžné podávání se nedoporučuje:

### *Alkohol*

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

### *Jódové 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.

Užívání metforminu musí být přerušeno před vyšetřením nebo v době vyšetření a nesmí být znovu obnoveno dříve než 48 hodin poté, a to pouze po vyšetření renálních funkcí a zjištění, že jsou normální (viz bod 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 nebo lokální) a sympatomimetika)*

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

#### *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 eliminaci metforminu.

Je proto doporučována opatrnost, když jsou tyto léky podávány současně s metforminem, a to zejména u pacientů s poruchou funkce ledvin, protože koncentrace metforminu v plazmě se může zvýšit.

Jestliže je to potřebné, je možné zvážení úpravy dávky metforminu, jelikož inhibitory / induktory OCT mohou mít vliv na účinnost metforminu.

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

### Těhotenství

Nekontrolovaný diabetes během těhotenství (gestační nebo trvalý) je spojen 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 se vylučuje do mateřského mléka. U kojených novorozenců/děti nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky. Protože však jsou k dispozici pouze omezené údaje, během léčby metforminem se kojení nedoporučuje. 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 metforminem, který byl podáván v dávkách dosahujících 600 mg/kg/den, což je přibližně trojnásobek doporučené maximální denní dávky pro člověka vztažené k povrchu lidského těla, ovlivněna.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Metformin v monoterapii nezpůsobuje hypoglykémii, a proto nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienty je však nutno upozornit na riziko hypoglykemie v případě užívání metforminu v kombinaci s jinými antidiabetiky (např. deriváty sulfonylmočoviny, inzulín nebo meglitinidy).

### **4.8 Nežádoucí účinky**

Nejčastější nežádoucí účinky během zahájení léčby jsou nauzea, zvracení, průjem, bolest břicha a ztráta chuti k jídlu, které ve většině případů spontánně vymizí. Pro předcházení vzniku těchto nežádoucích účinků se doporučuje užívání metforminu ve 2 nebo 3 denních dávkách a pomalé zvyšování dávek.

Při léčbě metforminem se mohou vyskytnout následující nežádoucí účinky. Četnost výskytu je definována následovně:

- 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*

##### *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 je nauzea, zvracení, průjem, bolesti 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. Zlepšit gastrointestinální toleranci může také pomalé zvyšování dávek.

#### *Poruchy jater a žlučových cest*

*Velmi vzácné:*

- ojedinělá hlášení abnormalit testů jaterních funkcí nebo hepatitidy, které se upraví po vysazení metforminu.

#### *Poruchy kůže a podkožní tkáň*

*Velmi vzácné:*

- kožní reakce jako erytém, svědění, 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 jednoho roku, odpovídaly nežádoucí příhody svojí povahou a závažností těm, které byly pozorovány i u dospělých.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje 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 dávkách metformin-hydrochloridu do 85 g pozorována, ačkoliv laktátová acidóza se za takových okolností vyskytla. Výrazné předávkování metforminem nebo současný výskyt rizikových faktorů mohou vést k laktátové acidóze. Laktátová acidóza je naléhavý zdravotní stav, který se musí léčit v nemocnici. Nejúčinnější metodou k odstranění laktátu a metforminu je hemodialýza.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antidiabetika, kromě inzulínů, biguanidy

ATC kód: A10BA02

Mechanismus účinku

Metformin je biguanid s antihyperglykemickými účinky, snižuje jak bazální, tak 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 působit třemi způsoby:

1. snížení tvorby glukózy v játrech inhibicí glukoneogeneze a glykogenolýzy
2. ve svalu, zvýšením citlivosti na inzulín, zvýšením absorpce a utilizace glukózy v periferních tkáních
3. mění obrat 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 dosud známých typů membránových glukózových transportérů (GLUTs).

#### Farmakodynamické účinky

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

U člověka, nezávisle na svém účinku na glykemii, má metformin přínosné účinky na metabolismus lipidů. Při terapeutických dávkách bylo v kontrolovaných, střednědobých nebo dlouhodobých klinických studiích prokázáno následující: metformin snižuje celkový cholesterol, LDL cholesterol a hladiny triacylglycerolů.

#### Klinická účinnost

Prospektivní randomizovaná studie (UKPDS) prokázala dlouhodobý přínos intenzivní kontroly krevní glukózy u dospělých pacientů s diabetem 2. typu.

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

- výrazné snížení absolutního rizika vzniku komplikací ve spojitosti s diabetem ve skupině léčené 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 sulfonylmočoviny a inzulínem (40,1 případů/1 000 pacientů za rok),  $p=0,0034$ ;
- výrazné snížení absolutního rizika úmrtí souvisejícího s diabetem: metformin 7,5 případů/1 000 pacientů za rok, samotná dieta 12,7 případů/1 000 pacientů za rok,  $p = 0,017$ ;
- výrazné snížení absolutního rizika celkové mortality: 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 spojeným skupinám léčeným monoterapií deriváty sulfonylmočoviny a inzulínem 18,9 případů/1 000 pacientů za rok ( $p=0,021$ );
- výrazné 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 sekundární léčby v kombinaci s deriváty sulfonylmočoviny prokázán.

U diabetu 1. typu byl vybraným pacientům podáván metformin v kombinaci s inzulínem, klinický přínos této kombinace však nebyl formálně prokázán.

#### Pediatrická populace

Kontrolované klinické studie u omezené pediatrické populace ve věku 10 až 16 let léčené po dobu jednoho roku prokázaly podobnou odpověď ohledně kontroly glykemie jako u dospělých.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

#### *Absorpce*

Po perorálním podání metforminu se maximální plazmatické koncentrace ( $c_{max}$ ) dosáhne přibližně za 2,5 hodiny ( $t_{max}$ ). Absolutní biologická dostupnost 500mg a 850mg tablety s metformin-hydrochloridem činí u zdravých subjektů přibližně 50 až 60 %. Po perorálním podání představuje neabsorbovaná část, která se vylučuje ve stolici, 20 až 30 %.

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

Při doporučených dávkách a dávkovacích schématech metforminu se ustálených rovnovážných koncentrací v plazmě dosáhne během 24 až 48 hodin, tyto koncentrace jsou všeobecně nižší než 1 mikrogram/ml. V kontrolovaných klinických studiích nepřesáhly hladiny metforminu v plazmě ( $C_{max}$ ) 5 mikrogramů/ml, a to ani při maximálních dávkách.

Jídlo rozsah absorpce metforminu snižuje a mírně oddaluje. Po perorálním podání 850mg tablety byla zjištěna o 40 % nižší maximální koncentrace v plazmě, 25% zmenšení plochy pod křivkou (AUC, area under the curve) a prodloužení doby pro dosažení vrcholové koncentrace v plazmě o 35 minut.

Klinická relevance těchto zjištění není známa.

### *Distribuce*

Vazba na proteiny krevní plazmy je zanedbatelná. Metformin proniká do erytrocytů. Krevní vrchol je nižší než vrchol v plazmě a objevuje se přibližně ve stejnou dobu. Erytrocyty s největší pravděpodobností představují sekundární kompartment distribuce. Střední hodnota distribučního objemu ( $V_d$ ) se pohybuje v rozsahu 63 až 276 litrů.

### *Metabolismus*

Metformin se vylučuje do moči v nezměněné formě. U lidí nebyly zjištěny žádné metabolity.

### *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.

Při poruše funkce ledvin je renální clearance snížena úměrně clearance kreatininu a poločas eliminace je tedy prodloužen, což vede ke zvýšení hladiny metforminu v plazmě.

### Charakteristiky u zvláštních skupin pacientů

#### *Porucha funkce ledvin*

Dostupné údaje týkající se pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin jsou nedostatečné 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 jednorázové dávky: po podání jednorázové dávky 500 mg metformin-hydrochloridu pediatrickým pacientům byl prokázán podobný farmakokinetický profil jako u zdravých dospělých.

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

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

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

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety:

povidon K 90  
magnesium-stearát.

#### Potahová vrstva tablety:

hypromelosa  
makrogol 4000  
oxid titaničitý.

### **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.

Ponechejte nádobku s vysoušedlem v lahvičce.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Metformin Sandoz 500 mg potahované tablety:

*HDPE obal na tablety s LDPE uzávěrem nebo PP uzávěrem a nádobkou s vysoušedlem obsahující 30, 60, 100, 250, 330, 400, 500 potahovaných tablet.*

*Blistr PVDC/Al obsahující 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 120, 180, 250, 270 potahovaných tablet.*

Metformin Sandoz 850 mg potahované tablety:

*HDPE obal na tablety s LDPE uzávěrem nebo PP uzávěrem a nádobkou s vysoušedlem obsahující 30, 60, 100, 200, 250, 500 potahovaných tablet.*

*Blistr PVC/PVDC/Al obsahující 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 120, 180, 250, 300 potahovaných tablet.*

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

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**

Metformin Sandoz 500 mg potahované tablety: 18/595/15-C

Metformin Sandoz 850 mg potahované tablety: 18/596/15-C

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

Datum první registrace: 16. 12. 2015

Datum posledního prodloužení registrace: 24. 11. 2016

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

26. 3. 2025