

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 500 mg metformin-hydrochloridu, což odpovídá 390 mg metforminu.

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 750 mg metformin-hydrochloridu, což odpovídá 585 mg metforminu.

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 1000 mg metformin-hydrochloridu, což odpovídá 780 mg metforminu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s prodlouženým uvolňováním.

Popis přípravku:

Metformin Accord 500 mg jsou bílé až téměř bílé, bikonvexní, nepotahované tablety ve tvaru tobolky, s přibližnými rozměry 19,2 mm × 9,3 mm, s vyraženým značením „FN1“ na jedné straně a bez značení na druhé straně.

Metformin Accord 750 mg jsou bílé až téměř bílé, bikonvexní, podlouhlé nepotahované tablety, s přibližnými rozměry 19,2 mm × 9,3 mm, s vyraženým značením „FN2“ na jedné straně a bez značení na druhé straně.

Metformin Accord 1000 mg jsou bílé až téměř bílé, bikonvexní, podlouhlé nepotahované tablety, s přibližnými rozměry 22,2 mm × 11,0 mm, s vyraženým značením „FN3“ na jedné straně a bez značení na druhé straně.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

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

- U dospělých se přípravek Metformin Accord 500 mg/750 mg/1000 mg může užívat samotně v rámci monoterapie nebo v kombinaci s jinými perorálními léky proti diabetu nebo s inzulínem.

U dospělých diabetiků druhého typu s nadváhou léčených po neúspěšných dietních opatřeních v první linii pomocí metforminu bylo prokázáno snížení diabetických komplikací (viz bod 5.1).

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

## Dávkování

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

### **Monoterapie a kombinace s jinými perorálními léky proti diabetu**

- Obvyklá zahajovací dávka u pacientů, kteří začnou užívat metformin-hydrochlorid, je jedna tableta přípravku Metformin Accord 500 mg nebo Metformin Accord 750 mg denně s večerním jídlem.
- Po 10 až 15 dnech má být dávka upravena na základě výsledků měření glykémie. Pomalé zvyšování dávky může zlepšit gastrointestinální snášenlivost.
- Maximální doporučená dávka metformin-hydrochloridu je 2 g denně. Zvyšování dávky by mělo být prováděno v intervalu 500 mg/každých 10-15 dní až do maxima 2000 mg/den večer s jídlem.
- Pokud není dosaženo kontroly glykémie při dávce 2000 mg jednou denně, je třeba zvážit podávání přípravku Metformin Accord 1000 mg dvakrát denně, přičemž obě dávky se podávají s jídlem. Pokud stále není dosaženo kontroly glykémie, pacienti mohou být převedeni na metformin-hydrochlorid s okamžitým uvolňováním v maximální dávce 3000 mg denně.
- Pokud se uvažuje o převodu z jiného perorálního antidiabetika, přerušete podávání jiného léku a poté zahajte léčbu metforminem podle výše uvedených doporučení pro dávkování.
- U pacientů již léčených metforminem by počáteční dávka přípravku Metformin Accord měla odpovídat denní dávce metforminu s okamžitým uvolňováním.
- Přejít na Metformin Accord se nedoporučuje u pacientů léčených dávkou metforminu vyšší než 2000 mg denně.

### **Kombinace s inzulínem**

Pro dosažení lepší kontroly hladiny krevního cukru se může metformin a inzulín podávat v kombinační terapii.

Obvyklá zahajovací dávka metformin-hydrochloridu je jedna tableta přípravku Metformin Accord 500 mg nebo Metformin Accord 750 mg denně s večerním jídlem, zatímco dávkování inzulínu se upravuje podle výsledků měření hladin krevního cukru.

Po titraci dávky lze zvážit změnu na přípravek Metformin Accord 1000 mg.

U pacientů, kteří jsou již léčení metforminem a inzulínem v kombinované léčbě, by dávka přípravku Metformin Accord 750 mg a Metformin Accord 1000 mg měla odpovídat denní dávce tablet metforminu až do maximální dávky 1500 mg a 2000 mg, v uvedeném pořadí, užívá se s večerním jídlem, zatímco dávkování inzulínu se upravuje na základě měření glykémie.

### *Starší pacienti*

Vzhledem k možnému zhoršení funkcí ledvin u starších pacientů se dávkování metforminu upravuje na základě funkcí ledvin. Je nutné pravidelné sledování ledvinových funkcí (viz bod 4.4).

### *Porucha funkce ledvin*

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

<b>GFR ml/min</b>	<b>Celková maximální denní dávka</b>	<b>Další skutečnosti ke zvážení</b>
60-89	2 000 mg	V souvislosti se zhoršením funkce ledvin může být zváženo snížení dávky.
45-59	2 000 mg	

30-44	1 000 mg	Před zahájením léčby metforminem mají být vyhodnoceny faktory, které mohou zvyšovat riziko laktátové acidózy (viz bod 4.4). Úvodní dávkou je nejvýše polovina maximální dávky.
<30	-	Metformin je kontraindikován.

#### *Pediatrická populace*

Vzhledem k nedostatku dostatečných údajů se použití přípravku u dětí nedoporučuje.

#### Způsob podání

Perorální podání.

Tableta/tablety se polykají jako celé tablety a zapijí se sklenicí vody s večerním jídlem. Nežvýkat.

### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na metformin nebo na kteroukoliv pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1;
- Jakýkoli typ akutní metabolické acidózy (jako je laktátová acidóza, diabetická ketoacidóza)
- Diabetické pre-koma
- Závažné renální selhání (GFR <30 ml/min)
- Akutní stavy vyvolávající potenciálně změnu ledvinových funkcí jako: dehydratace, těžká infekce, šok
- Onemocnění, která mohou vyvolávat hypoxii tkání (zvláště akutní onemocnění nebo zhoršení chronického onemocnění) jako je: dekompenzované srdeční selhání, respirační selhání, nedávný infarkt myokardu, šok;
- Insuficience 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 kardiorespiračním onemocnění či sepsi. K akumulaci metforminu dochází při akutním zhoršení renální funkce a 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 kómatem. 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.

#### Renální funkce

Rychlost glomerulární filtrace (GFR) 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.

#### 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 monitorováni jejich srdeční a renální funkce.

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

#### Podávání jódových kontrastních látek

Intravaskulární podání jódových kontrastních látek může vést k nefropatii indukované kontrastní látkou s následnou akumulací metforminu a zvýšeným rizikem laktátové acidózy. Metformin má být vysazen před nebo v době provedení zobrazovacího vyšetření a jeho podávání nesmí být znovu zahájeno nejméně 48 hodin po provedení vyšetření za předpokladu, že byla znovu vyhodnocena renální funkce a bylo zjištěno, že je stabilní, viz body 4.2 a 4.5.

#### Operace

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

#### Další opatření

Všichni pacienti by měli pokračovat v dodržování své diety s pravidelným rozložením příjmu uhlohydrátů během dne.

Pacienti s nadváhou musejí i nadále dodržovat svou dietu s omezeným obsahem energie.

Pravidelně se musí provádět obvyklé laboratorní vyšetření zaměřené na monitorování diabetu.

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 monitorovat sérové hladiny vitamínu B12. U pacientů s rizikovými faktory způsobujícími nedostatek vitamínu B12 může být nezbytné pravidelné monitorování 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 hypoglykémii nevyvolává, opatrnost je však nutná při jeho užívání v kombinaci s inzulínem nebo perorálními antidiabetiky (např. deriváty sulfonylmočoviny nebo meglinitidy).

### **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 případech hladovění nebo při malnutrici nebo poruše funkce jater.

##### *Jódové kontrastní látky*

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 4.4.

#### Kombinace vyžadující při užívání opatrnost

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 inhibitorů, antagonistů receptoru pro angiotenzin II a diuretik, zvláště kličkových. Při zahájení nebo užívání takových přípravků v kombinaci s metforminem je nutné pečlivé monitorování renální funkce.

*Léčivé přípravky s vnitřní hyperglykemickou aktivitou (např. glukokortikoidy (k systémovému i místnímu podání) a sympatomimetika)*

Může být nutné častější sledování hladiny glukózy v krvi, a to zvláště na počátku léčby. Jestliže to je nutné, upravte dávkování metforminu během léčby s příslušným léčivým přípravkem a po jeho vysazení.

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

Metformin je substrátem pro oba transportéry OCT1 a OCT2.

Souběžné podávání metforminu s

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

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

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

### Těhotenství

Nekontrolovaný diabetes během těhotenství (gestační nebo permanentní) je spojen se zvýšeným rizikem vrozených vad, potratu, hypertenze vyvolané těhotenstvím, preeklampsie a perinatální úmrtnosti. 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 1000 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 u dětí exponovaných in utero. Zdá se, že metformin neovlivňuje motorický a sociální vývoj do 4 let věku dětí exponovaných během těhotenství, ačkoli údaje o dlouhodobých výsledcích jsou omezené.

Pokud je to z klinického hlediska nutné, 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 - kojenců nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky. Nicméně vzhledem k omezenému množství dat se kojení během léčby metforminem nedoporučuje. O přerušení kojení je nutné rozhodnout na základě posouzení přínosů kojení a možného rizika rozvoje nežádoucích účinků u dítěte.

### Fertilita

Fertilita samců ani samic potkanů nebyla ovlivněna při podávání metforminu v dávkách až 600 mg/kg/den, což je přibližně trojnásobek maximální doporučené denní dávky pro člověka na základě srovnání povrchu těla.

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

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

Avšak pacienti mají být upozorněni na nebezpečí hypoglykémie při užívání metforminu v kombinaci s jinými léčivými přípravky proti diabetu (např. deriváty sulfonylmočoviny, inzulín, meglitinidy).

## **4.8 Nežádoucí účinky**

Nejčastější nežádoucí účinky při zahájení léčby zahrnují nauzeu, zvracení, průjem, bolest břicha a ztrátu chuti k jídlu, které se ve většině případů spontánně upraví. Aby se předešlo jejich rozvoji, doporučuje se pomalé zvyšování dávky.

Při léčení pomocí metforminu se mohou vyskytnout následující nežádoucí účinky. Frekvence výskytu je definována následujícím způsobem: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10000$ ).

### Poruchy metabolismu a výživy

#### *Časté*

- Snížení hladiny/ 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 vyskytují nejčastěji při zahájení léčby a ve většině případů ustupují samovolně. Tolerance ze strany gastrointestinálního traktu se také zlepšuje v důsledku pomalého navyšování dávky.

### Poruchy jater a žlučových cest

#### *Velmi vzácné*

- ojedinělá hlášení abnormalit v jaterních testech nebo hepatitida ustupující po vysazení metforminu

### Poruchy kůže a podkožní tkáň

*Velmi vzácné*

- kožní reakce jako erythema, pruritus a 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 přímo 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**

Hypoglykémie nebyla hlášena, pokud se metformin podával v dávkách do 85 g, a to i přestože laktátová acidóza se za podobných okolností vyskytovala. Vysoké předávkování po podání metforminu nebo souběžná rizika mohou vést k laktátové acidóze. Laktátová acidóza vyžaduje naléhavou lékařskou pomoc a musí se léčit formou hospitalizace pacienta. Nejúčinnějším způsobem odstranění laktátu a metforminu je hemodialýza.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: léky snižující obsah krevního cukru, biguanidy, ATC Kód: A10BA02.

#### Mechanismus účinku

Metformin je biguanid s antihyperglykemickými účinky snižující jak bazální, tak postprandiální hyperglykémii. Nestimuluje sekreci inzulínu, a proto nevede ke vzniku hypoglykémie. Metformin snižuje bazální hyperinzulinémii a v kombinaci s inzulínem snižuje potřebu inzulínu.

Metformin uplatňuje svůj antihyperglykemický účinek 3 různými mechanismy:

- Metformin snižuje produkci glukózy v játrech,
- Metformin usnadňuje vylučování a využití glukózy v periferních tkáních, částečně zvýšením účinku inzulínu.
- Metformin mění přeměnu glukózy ve střevě: absorpce z oběhu se zvyšuje a absorpce z potravy se snižuje. Mezi další mechanismy připisované střevu patří zvýšené uvolňování glukagonu podobného peptidu 1 (GLP-1) a snížená resorpce žlučových kyselin. Metformin mění střevní mikrobiom.

Metformin může zlepšit lipidový profil u jedinců s hyperlipidémií.

V klinických studiích bylo podávání metforminu spojeno buď s udržením stabilní tělesné hmotnosti nebo s jejím středně významným poklesem. Metformin je aktivátor adenosinmonofosfát proteinkinázy (AMPK) a zvyšuje transportní kapacitu všech typů membránových přenašečů glukózy (GLUT).

#### Klinická účinnost

Prospektivní randomizovaná studie (UKPDS) prokázala dlouhodobý pozitivní vliv na intenzivní kontrolu glukózy u dospělých pacientů s nadváhou trpících diabetem typu II, kteří byli léčeni metforminem s okamžitým uvolňováním jako léčbou první volby po selhání diety.

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

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

Klinická prospěšnost nebyla prokázána u metforminu, který byl užit v rámci léčby druhé linie v kombinaci s derivátem sulfonylmočoviny.

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

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Po perorálním podání dávky přípravku Metformin Accord 500 mg je absorpce metforminu významně zpomalena ve srovnání s tabletou s okamžitým uvolňováním ( $T_{max}$  dosaženo za 2,5 hodiny) s  $T_{max}$  7 hodin.

Po jednorázové perorální dávce 1 500 mg přípravku Metformin Accord 750 mg po jídle je maximální plazmatické koncentrace 1 193 ng/ml dosaženo v průměru za 5 hodin a v rozmezí 4 až 12 hodin. Bylo prokázáno, že přípravek Metformin Accord 750 mg je bioekvivalentní s přípravkem Metformin Accord 500 mg v dávce 1500 mg, pokud jde o  $C_{max}$  a AUC u zdravých jedinců po jídle a nalačno.

Po jednorázovém perorálním podání 1 tablety přípravku Metformin Accord 1000 mg po jídle je maximální plazmatické koncentrace 1214 ng/ml dosaženo v průměru za 5 hodin a v rozmezí 4 až 10 hodin. Bylo prokázáno, že přípravek Metformin Accord 1000 mg je bioekvivalentní s přípravkem Metformin Accord 500 mg v dávce 1000 mg s ohledem na  $C_{max}$  a AUC u zdravých jedinců po jídle a nalačno.

Ve stabilním stavu, jako u tablety s okamžitým uvolňováním, se  $C_{max}$  a AUC nezvyšovaly úměrně podané dávce. AUC po jednorázové perorální dávce 2 000 mg s metforminem s prodlouženým uvolňováním je podobná jako po podání dávky 1 000 mg metforminu s okamžitým uvolňováním dvakrát denně.

Variabilita  $C_{max}$  a AUC metforminu s prodlouženým uvolňováním u každého subjektu je srovnatelná s variabilitou metforminu s účinkem okamžitého uvolňování.

Při podání 2 tablet 500 mg metforminu s prodlouženým uvolňováním po jídle se AUC ve srovnání s hladověním zvýšila přibližně o 70 % ( $C_{max}$  se zvýšila o 18 % a  $T_{max}$  se mírně zvýšilo o přibližně 1 hodinu).

Při podání 1 tablety 1 000 mg metforminu s prodlouženým uvolňováním po jídle se AUC zvýšila asi o 77 % ( $C_{max}$  se zvýšila o 26 % a  $T_{max}$  se mírně zvýšila asi o 1 hodinu) ve srovnání s hladověním.

Absorpce metforminu z tablety s prodlouženým uvolňováním není ovlivněna složením potravy. Po opakovaném podání až do dávky 2000 mg metforminu ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním nebyla pozorována žádná akumulace.

### Distribuce

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

### Metabolismus

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

### Eliminace

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

Při zhoršení ledvinových funkcí se clearance ledvinami snižuje poměrně ke kreatininu, a proto se eliminační poločas prodlužuje. Tato skutečnost vede ke zvýšeným hladinám metforminu v plazmě.

### Charakteristiky u zvláštních skupin pacientů

#### Porucha funkce ledvin

Dostupné údaje týkající se pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin jsou vzácné a v této podskupině nelze spolehlivě určit systémovou expozici metforminu na rozdíl od subjektů s normálními renálními funkcemi. Proto je třeba přizpůsobit dávkování s přihlédnutím ke klinické účinnosti/snášenlivosti (viz bod 4.2).

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

Konvenční studie farmakologické bezpečnosti, toxicity opakovaných dávek, genotoxicity, karcinogenního potenciálu a reprodukční toxicity neposkytují neklinické údaje, které by vykazovaly nějaké zvláštní nebezpečí pro člověka.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Pro 500 mg: jsou mikrokrytalická celulóza 101, hypromelóza 2208/100000, koloidní bezvodý oxid křemičitý a magnesium-stearát.

Pro 750 a 1000 mg: jsou mikrokrytalická celulóza 101, hypromelóza 2208/100, koloidní bezvodý oxid křemičitý a magnesium-stearát.

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňují se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte lahvičku těsně uzavřenou.

### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

Pro 500 mg:

Lahvičky z vysokohustotního polyethylenu s dětským bezpečnostním uzávěrem a vysoušedlem.

Velikosti balení: 30 a 100 tablet.

Pro 750 mg a 1000 mg:

Lahvičky z vysokohustotního polyethylenu s dětským bezpečnostním uzávěrem a vysoušedlem.

Velikosti balení: 30 a 100 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **6.6 Návod pro použití přípravku, zacházení s ním (a k jeho likvidaci)**

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

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

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

ul. Taśmowa 7,

02-677, Varšava,

Polsko

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

Metformin Accord 500 mg tablety s prodlouženým uvolňováním: 18/297/19-C

Metformin Accord 750 mg tablety s prodlouženým uvolňováním: 18/298/19-C

Metformin Accord 1000 mg tablety s prodlouženým uvolňováním: 18/299/19-C

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

Datum první registrace: 5.9.2024

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

10. 3. 2025