

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Metformin Aurovitas 1000 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje metformini hydrochloridum 1000 mg, což odpovídá metforminum 780 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Bílé, bikonvexní, potahované tablety ve tvaru tobolky s půlicí rýhou na jedné straně tablety a na druhé straně tablety s vyraženými znaky „A“ a „90“, oddělenými půlicí rýhou. Velikost je 20,7 mm x 8,8 mm. Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba diabetes mellitus 2. typu zvláště u pacientů s nadváhou, kde samotná dietní opatření a cvičení nestačí k adekvátní kontrole glykémie.

- U dospělých se může Metformin Aurovitas potahované tablety užívat v monoterapii nebo v kombinaci s ostatními perorálními antidiabetiky nebo s inzulínem.
- U dětí starších deseti let a u dospívajících se může Metformin Aurovitas potahované tablety užívat v monoterapii nebo v kombinaci s inzulínem.

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

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

Monoterapie a kombinace s jinými perorálními antidiabetiky:

Obvyklá zahajovací dávka je 500 mg nebo 850 mg metformin-hydrochloridu 2x až 3x denně v průběhu jídla nebo po něm.

Po 10 až 15 dnech má být dávka upravena podle hladiny glykémie. Pomalé navyšování dávky vede k lepší gastrointestinální snášenlivosti.

Maximální doporučená dávka metformin-hydrochloridu jsou 3 g denně 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 glykémie se mohou metformin-hydrochlorid a inzulín podávat v kombinaci. Metformin-hydrochlorid se podává v obvyklé zahajovací dávce 500 mg nebo 850 mg 2x nebo 3x denně, zatímco dávkování inzulínu se upravuje podle výsledků hladiny glykémie.

Starší pacienti:

Vzhledem k možnému zhoršení funkce ledvin u starších pacientů se dávkování metforminu upravuje podle renální funkce. 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 progresy 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	3 000 mg	V souvislosti se zhoršením funkce ledvin může být zváženo snížení dávky.
45-59	2 000 mg	Před zahájením léčby metforminem mají být znovu vyhodnoceny faktory, které mohou zvyšovat riziko laktátové acidózy (viz bod 4.4). Úvodní dávkou je nejvýše polovina maximální dávky.
30-44	1 000 mg	
<30	-	Metformin je kontraindikován.

Pediatrická populace

Monoterapie a kombinace s inzulínem

- Přípravek Metformin Aurovitas potahované tablety se může používat u dětí od 10 let a u dospívajících.
- Obvyklá zahajovací dávka je 500 mg nebo 850 mg metformin-hydrochloridu jednou denně podávaná během jídla či po něm.

Po 10 až 15 dnech má být dávka upravena podle hladiny glykémie. Pomalé navyšování dávky vede k lepší gastrointestinální snášenlivosti. Maximální doporučená dávka metformin-hydrochloridu jsou 2 g denně ve 2 nebo 3 dílčích dávkách.

Přípravek Metformin Aurovitas v síle 500 mg a 850 mg není v ČR registrován, na trhu jsou k dispozici jiné přípravky s obsahem metforminu v síle 500 a 850 mg.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na metformin nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Diabetické překóma.
- Jakýkoli typ akutní metabolické acidózy (jako je laktátová acidóza, diabetická ketoacidóza).
- Závažné renální selhání (GFR < 30 ml/min).
- Akutní stavy vyvolávající potenciálně změnu renálních funkcí jako:
 - dehydratace,
 - těžká infekce,
 - šok.
- Onemocnění, které může způsobit tkáňovou hypoxii (zejména akutní nebo zhoršující se chronické onemocnění), například:

- dekompenzované srdeční nebo respirační selhání,
- nedávno prodělaný infarkt myokardu,
- šok.
- Jaterní nedostatečnost, 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 kardiorepiračním 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.

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.

Funkce srdce

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).

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 pomocí metforminu musí být potvrzena diagnóza diabetes mellitus 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 tedy doporučováno pečlivé sledování vlivu metforminu na tyto parametry u dětí léčených metforminem, zvláště u dětí v prepubertě.

Děti ve věku od 10 do 12 let

Do kontrolovaných klinických studií provedených u dětí a dospívajících bylo zařazeno pouze 15 jedinců ve věku 10 - 12 let. Ačkoli účinnost a bezpečnost metforminu u dětí do 12 let se nelišila 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 dodržování své diety s pravidelným rozložením příjmu sacharidů během dne. Pacienti s nadváhou mají pokračovat v dietě 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 sledovat sérové hladiny vitamínu B12. U pacientů s rizikovými faktory pro 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 hypoglykémii nevyvolává, ale je nutná opatrnost při jeho užívání v kombinaci s inzulínem nebo jinými perorálními antidiabetiky (např. sulfonylmočovinou 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 případech hladovění nebo 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.

Kombinace vyžadující opatrnost při užívání

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 zapotřebí častější monitorování hladiny glukózy v krvi, zvláště na počátku léčby.

Pokud je to nutné, upravuje se dávkování metforminu během léčby a po skončení léčby těmito léčivými přípravky.

Transportéry organických kationtů (OCT)

Metformin je substrátem obou transportérů OCT1 a OCT2.

Současné 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 eliminaci metforminu, což vede ke zvýšení koncentrace metforminu v plazmě.
- Inhibitory OCT1 a OCT2 (jako je například krizotinib, olaparib) může měnit účinnost a renální eliminaci metforminu.

Proto se doporučuje opatrnost, zejména u pacientů s poruchou funkce ledvin, pokud se tyto léky podávají společně s metforminem, protože koncentrace metforminu v plazmě mohou vzrůst. V případě potřeby lze upravit dávku metforminu, protože inhibitory/induktory OCT mohou měnit účinnost metforminu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nekontrolovaná hyperglykémie v perikoncepční fázi a během těhotenství je spojena 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 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 nezbytné, lze zvážit použití metforminu během těhotenství a v perikoncepční fázi jako doplňku nebo alternativy k inzulínu.

Kojení

Metformin je vylučován do lidského 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 dosahující 600 mg/kg/den, což je přibližně trojnásobek maximální denní dávky pro člověka vztažené k povrchu lidského těla.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Monoterapie metforminem nevyvolává hypoglykémii, a proto nemá žádný vliv na schopnost řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje.

Avšak pacienti by měli být upozorněni na nebezpečí hypoglykémie při užívání metforminu v kombinaci s jinými antidiabetickými léčivými přípravky (deriváty sulfonylmočoviny, inzulín nebo meglitinidy).

4.8 Nežádoucí účinky

Při zahájení léčby jsou nejčastějšími vedlejšími účinky nauzea, zvracení, průjem, bolesti břicha a ztráta chuti k jídlu, které ve většině případů ustupují samovolně. K prevenci těchto účinků se doporučuje užívat metformin ve 2 až 3 dílčích denních dávkách a pomalu zvyšovat dávku.

Během léčby metforminem 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 ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)

vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)

velmi vzácné ($< 1/10\ 000$)

není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle klesající 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 vyskytují nejčastěji při zahájení léčby a ve většině případů ustupují samovolně. K prevenci těchto účinků se doporučuje užívat metformin ve 2 až 3 dílčích denních dávkách s jídlem nebo po jídle. Postupné zvyšování dávky může zlepšit gastrointestinální toleranci.

Poruchy jater a žlučových cest:

Velmi vzácné: izolované případy abnormálních hodnot jaterních testů nebo hepatitida ustupující po vysazení metforminu.

Poruchy kůže a podkožní tkáně:

Velmi vzácné: kožní reakce jako erytém, svědění a kopřivka.

Děti a dospívající

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 případy 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 to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

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

4.9 Předávkování

Hypoglykémie nebyla zaznamenána, pokud byl metformin podáván v dávkách do 85 g, a to i přestože laktátová acidóza se za podobných okolností vyskytovala. Výrazné předávkování metforminem nebo současný výskyt rizikových faktorů může vést k laktátové acidóze. Laktátová acidóza vyžaduje akutní lékařskou pomoc a musí se léčit v nemocnici. Nejúčinnějším způsobem odstranění laktátu a metforminu je hemodialýza.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: léčiva k terapii diabetu, antidiabetika, kromě insulinů
ATC kód: A10BA02

Mechanismus účinku

Metformin je biguanid s antihyperglykemickými účinky snižující jak bazální, tak postprandiální hladinu glukózy v plazmě. Nestimuluje sekreci inzulínu, a proto nevede ke vzniku hypoglykémie.

Metformin-hydrochlorid může působit třemi mechanismy účinku:

- (1) snížením produkce glukózy v játrech inhibicí glukoneogeneze a glykogenolýzy;
- (2) ve svalu zvýšením citlivost na inzulín zlepšuje periferní vychytávání a využití glukózy; a
- (3) zpomalením absorpce glukózy ve střevě.

Metformin-hydrochlorid stimuluje nitrobuňčnou syntézu glykogenu tím, že působí na glykogensyntázu.

Metformin-hydrochlorid zvyšuje transportní kapacitu všech známých typů membránových transportérů glukózy (GLUT).

Farmakodynamické účinky

V klinických studiích bylo použití metforminu spojeno buď se stabilní tělesnou hmotností, nebo s mírnou ztrátou hmotnosti.

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

Klinická účinnost:

Prospektivní randomizovaná studie (UKPDS) prokázala dlouhodobou výhodu intenzivní kontroly krevního cukru u dospělých pacientů trpících diabetem II. typu.

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

- výrazné snížení absolutního rizika vzniku komplikací ve spojitosti s diabetem ve skupině metforminu (29,8 případů / 1 000 pacientů za rok) proti samotné dietě (43,3 případů / 1 000 pacientů za rok), $p=0,0023$ a proti skupinám léčeným kombinací monoterapií deriváty sulfonylurey a inzulínem (40,1 případů / 1 000 pacientů za rok), $p=0,0034$;
- výrazné snížení absolutního rizika úmrtí ve spojitosti 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 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 skupinám léčeným kombinací monoterapií deriváty sulfonylurey 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 sulfonylurey prokázán.

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

Děti a dospívající

Kontrolované klinické studie u omezené pediatrické populace ve věku 10-16 let léčené po dobu jednoho roku prokázala podobnou odezvu glykemické kontroly jako u dospělých.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

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

Při perorálním podání je absorpce metformin-hydrochloridu saturabilní a neúplná. Předpokládá se, že farmakokinetika vstřebávání metformin-hydrochloridu není lineární.

Při doporučených dávkách a doporučeném dávkovacím režimu metformin-hydrochloridu je ustálených rovnovážných koncentrací v plazmě dosaženo během 24 až 48 hodin a obvykle jsou nižší než 1 $\mu\text{g/ml}$. V kontrolovaných klinických studiích nepřesahovaly maximální plazmatické hladiny metformin-hydrochloridu (C_{max}) hodnotu 4 $\mu\text{g/ml}$, a to ani při maximálních dávkách.

Jídlem se rozsah vstřebávání metformin-hydrochloridu snižuje a mírně zpožďuje. Po podání dávky 850 mg byla zjištěna o 40 % nižší maximální plazmatická koncentrace, o 25 % nižší AUC (plocha pod křivkou) a prodloužení času do dosažení maximální plazmatické koncentrace o 35 minut. Klinický význam těchto zjištění není znám.

Distribuce

Vazba na proteiny krevní plazmy je zanedbatelná. Metformin-hydrochlorid vstupuje do erytrocytů. Maximum v krvi je menší než maximum v plazmě a dochází k nim přibližně ve stejnou dobu. Erytrocyty představují s velkou pravděpodobností sekundární kompartment distribuce. Průměrný distribuční objem (V_d) se pohyboval mezi 63 – 276 litry.

Biotransformace

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

Eliminace

Renální clearance metformin-hydrochloridu je $> 400 \text{ ml/min}$, což svědčí o skutečnosti, že se metformin-hydrochlorid vylučuje glomerulární filtrací a tubulární sekrecí. Po podání perorální dávky je zdánlivý terminální poločas eliminace přibližně 6,5 hodiny.

Při zhoršení ledvinových funkcí se renální clearance snižuje úměrně ke kreatininu, a proto se eliminační poločas prodlužuje, což vede ke zvýšeným hladinám metformin-hydrochloridu v plazmě.

Charakteristika u zvláštních skupin pacientů

Porucha funkce ledvin

Dostupné údaje u subjektů se středně těžkou poruchou funkce ledvin jsou vzácné a v této podskupině není možné spolehlivě odhadnout systémovou expozici metforminu ve srovnání se subjekty s normální funkcí ledvin. Přízpůsobení dávky má proto být provedeno na základě zvážení klinické účinnosti/snášenlivosti (viz bod 4.2).

Pediatrická populace

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

Studie s opakovanými dávkami: Údaje jsou omezeny pouze na jednu studii. Po opakovaných dávkách 500 mg podávaných dvakrát denně po dobu 7 dní u pediatrických pacientů se maximální plazmatická koncentrace (C_{max}) a systémová expozice (AUC_{0-t}) ve srovnání s diabetiky léčenými opakovanými dávkami 500 mg dvakrát denně po dobu 14 dní snižovaly přibližně o 33 % (C_{max}) a 40 % (AUC_{0-t}). Protože se dávka individuálně titruje podle glykemické kontroly, nemá toto zjištění žádný zásadní klinický význam.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Povidon

Magnesium-stearát

Potahová vrstva:

Hypromelosa 2910/5

Makrogol 400

Makrogol 6000

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC / PVdC / Al blistr

PVC / Al blistr

20, 30, 40, 50, 56, 60, 70, 80, 90, 98, 100, 120 nebo 180 potahovaných tablet v balení, každý blistr obsahuje 10 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Aurovitas, spol. s r.o.
Karlovarská 77/12
161 00 Praha 6
Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

18/162/14-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 16. 4. 2014
Datum posledního prodloužení registrace: 14. 12. 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

27. 3. 2025