

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Metformin Teva XR 750 mg tablety s prodlouženým uvolňováním  
Metformin Teva XR 1000 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta Metformin Teva XR 750 mg s prodlouženým uvolňováním obsahuje 750 mg metforminhydrochloridu, což odpovídá 585 mg metforminu.

Jedna tableta Metformin Teva XR 1000 mg s prodlouženým uvolňováním obsahuje 1000 mg metforminhydrochloridu, což odpovídá 780 mg metforminu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s prodlouženým uvolňováním.

Přípravek Metformin Teva XR 750 mg tablety s prodlouženým uvolňováním jsou bílé až téměř bílé tablety ve tvaru tobolek, o délce 19,6 mm, šířce 9,3 mm a tloušťce 6,9 mm, na jedné straně vyraženo "SR 750", druhá strana tablety je hladká.

Přípravek Metformin Teva XR 1000 mg jsou tablety s prodlouženým uvolňováním bílé až téměř bílé tablety oválného tvaru, o délce 22,0 mm, šířce 10,5 mm a tloušťce 8,9 mm, na jedné straně vyraženo "SR 1000", druhá strana tablety je hladká.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Tento přípravek je indikován k léčbě diabetu mellitu 2. typu u dospělých, zejména u pacientů s nadváhou, v případě, že dietní opatření a cvičení samy o sobě nevedou k adekvátnímu zvládnutí glykemie. Přípravek Metformin Teva XR lze užívat jako monoterapii nebo v kombinaci s jinými perorálními antidiabetiky nebo s inzulinem.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

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

*Monoterapie diabetu mellitu 2. typu a kombinace s jinými perorálními antidiabetiky:*

- Obvyklá zahajovací dávka je jedna tableta 500 mg metforminu s prodlouženým uvolňováním jednou denně.
- Po 10 až 15 dnech musí být dávka upravena na základě měření hladiny glukózy v krvi. Pomalé zvyšování dávky může zlepšit gastrointestinální snášenlivost. Maximální doporučená dávka je 2 000 mg denně.
- Zvyšování dávky má být prováděno v dávkových intervalech 500 mg každých 10-15 dní, až do maximální dávky 2000 mg jednou denně večer při jídle. V případě, že požadovaná hladina glykemie není dosažena při podání dávky 2000 mg jednou denně, má být zváženo podání dávky 1000 mg dvakrát denně, obě dávky mají být podány spolu s jídlem. Pokud není ani po tomto opatření dosaženo požadované hladiny glykemie, pacienti mají být převedeni na standardní tablety metforminu s maximální dávkou 3000 mg denně.
- U pacientů, kteří jsou již léčeni metforminem ve formě tablet, má zahajovací dávka tablet metforminu s prodlouženým uvolňováním odpovídat denní dávce metforminu s okamžitým uvolňováním. U pacientů léčených metforminem v dávce vyšší než 2000 mg denně, se převedení na tablety metforminu s prodlouženým uvolňováním nedoporučuje.
- Pokud bude pacient převeden z jiného antidiabetického přípravku: je nutné přerušit užívání tohoto přípravku a zahájit léčbu tabletami metforminu s prodlouženým uvolňováním podle doporučení pro dávkování uvedené výše.
- Přípravek Metformin Teva XR 750 mg a Metformin Teva XR 1000 mg tablety s prodlouženým uvolňováním je určen pacientům, kteří jsou již léčeni tabletami metforminu (s prodlouženým nebo okamžitým uvolňováním).
- Dávka přípravku Metformin Teva XR 750 mg nebo přípravku Metformin Teva XR 1000 mg tablety s prodlouženým uvolňováním má být ekvivalentní denní dávce tablet metforminu (prodloužené nebo okamžité uvolňování) až do maximální dávky 1500 mg nebo 2000 mg podávané s večerním jídlem.

#### Kombinace s inzulinem

Metformin a inzulin lze podávat v kombinované terapii tak, aby se dosáhlo lepší regulace hladiny glukózy v krvi. Obvyklá zahajovací dávka je jedna tableta s prodlouženým uvolňováním metforminu 500 mg jednou denně, zatímco dávka inzulinu se upravuje na základě měření hladiny glukózy v krvi.

U pacientů, kteří už jsou léčeni kombinovanou terapií metforminu a inzulinu, má být dávka přípravku Metformin Teva XR 750 mg nebo přípravku Metformin Teva XR 1000 mg tablety s prodlouženým uvolňováním ekvivalentem denní dávky tablet metforminu, až do maximální dávky 1 500 mg nebo 2 000 mg, podávané s večerním jídlem. Dávka inzulinu se upravuje na základě měření hladiny glukózy v krvi.

#### *Starší pacienti*

Vzhledem k možnosti snížení renálních funkcí u pacientů vyššího věku má být dávkování metforminu upraveno 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 přípravku 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	Před zahájením léčby metforminem mají být znovu vyhodnoceny faktory, které mohou zvyšovat riziko laktátové acidózy (viz bod 4.4).
30-44	1 000 mg	Úvodní dávkou je nejvýše polovina maximální dávky.
<30	-	Metformin je kontraindikován.

#### *Pediatrická populace*

Vzhledem k nedostatečným klinickým informacím, se přípravek Metformin Teva XR nedoporučuje k použití u dětí.

#### Způsob podání

Přípravek Metformin Teva XR má být podáván s jídlem, celou tabletu zapít sklenicí vody.

Přípravek Metformin Teva XR má být podáván s večerním jídlem, pokud se podává jednou denně. Tablety nemají být žvýkány, lámány nebo rozdrceny.

### **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 prekoma
- Závažné renální selhání (GFR < 30 ml/min)
- Akutní onemocnění s možností narušení renálních funkcí, jako jsou:
  - dehydratace,
  - závažné infekce,
  - šok.
- Onemocnění, které může způsobit tkáňovou hypoxii (zejména akutní nebo zhoršující se chronické onemocnění) jako jsou:
  - dekompenzované srdeční selhání,
  - respirační selhání,
  - nedávný infarkt myokardu,
  - šok.
- Jaterní insuficience, akutní alkoholová intoxikace, 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 (těžký 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 užívání 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 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 monitorovány jejich srdeční a renální funkce.

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

#### Podání 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 v době 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.

#### Jiná opatření

Všichni pacienti musí pokračovat v dietě s pravidelným rozložením příjmu uhlohydrátů v průběhu dne. Pacienti s nadváhou musí pokračovat v dietě s omezením příjmu energie.

Pravidelně musí být prováděny obvyklé laboratorní testy, sloužící k monitorování diabetu.

Metformin může snížit hladiny vitamínu B12 v séru. 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 (jako je anémie nebo neuropatie) je třeba monitorovat hladiny vitamínu B12 v séru. U pacientů s rizikovými faktory pro

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 poskytnuta vhodná korektivní léčba nedostatku vitamínu B12 v souladu se současnými klinickými doporučeními.

Metformin sám nikdy nezpůsobuje hypoglykémii, i když při jeho použití v kombinaci s inzulínem nebo ostatními perorálními antidiabetiky (např. deriváty sulfonylmočoviny nebo meglitinidy) je vhodná opatrnost.

Obal tablety se může objevit ve stolici. Pacienti mají být informováni, že je to normální.

#### Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné tabletě s prodlouženým uvolňováním, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

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

#### Kombinace, které se nedoporučují

##### *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 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 místní podání) a sympatomimetika)*

Může být vyžadováno častější sledování hladiny glukózy v krvi, zejména na začátku léčby. V případě potřeby upravte dávkování metforminu během léčby jiným 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) 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 eliminaci metforminu ledvinami a tím zvýšit koncentraci metforminu v plazmě.
- Inhibitory OCT1 a OCT2 (jako je krizotinib, olaparib) mohou měnit účinnost metforminu a jeho eliminaci ledvinami.

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 to potřebné, může se zvážit úprava dávky metforminu, jelikož inhibitory/ induktry OCT mohou mít vliv na účinnost metforminu.

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

##### Těhotenství

Nekontrolovaná hyperglykémie v perikoncepční fázi a během těhotenství je spojena se zvýšeným rizikem vrozených abnormalit, těhotenských ztrát, těhotenstvím indukované hypertenze, 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.

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. Nicméně vzhledem k omezenému množství dat se léčba metforminem během kojení nedoporučuje. Je nutné rozhodnout, zda ukončit kojení s přihlédnutím k přínosu kojení a potenciálnímu riziku nežádoucích účinků na dítě.

##### Fertilita

Fertilita samců nebo samic potkanů nebyla metforminem ovlivněna, když byl podáván v dávkách 600 mg/kg/den, které jsou při srovnání plochy povrchu těla přibližně trojnásobkem maximální doporučené denní dávky pro člověka.

#### **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.

Pacienti však musí být upozorněni na riziko hypoglykemie v případě, že je metformin užíván v kombinaci s jinými antidiabetiky (např. deriváty sulfonylmočoviny, inzulín, meglitinidy).

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

V publikovaných postmarketingových datech a v kontrolovaných klinických studiích byly zaznamenány nežádoucí účinky u metforminu s prodlouženým uvolňováním podobné povahy a závažnosti jako u pacientů léčených metforminem s okamžitým uvolňováním.

Nejčastější nežádoucí účinky během zahájení léčby jsou pocit na zvracení, zvracení, průjem, bolest břicha a ztráta chuti k jídlu, které spontánně ve většině případů vymizí.

Při léčbě metforminem tablet s prodlouženým uvolňováním se mohou vyskytnout následující nežádoucí účinky.

Frekvence výskytu je rozlišena následovně: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100 < 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000 < 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10000 < 1/1000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10000$ ).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny 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 pocit na zvracení, zvracení, průjem, bolest břicha a ztráta chuti k jídlu. Tyto nežádoucí účinky se nejčastěji vyskytují na začátku léčby a ve většině případů samovolně vymizí. Pomalé zvyšování dávky rovněž může zlepšit gastrointestinální snášenlivost.

#### Poruchy jater a žlučových cest

##### *Velmi vzácné:*

- Jednotlivě hlášené případy abnormalit jaterních funkčních testů nebo hepatitida, které se upraví po vysazení metforminu.

#### Poruchy kůže a podkožní tkáň

##### *Velmi vzácné:*

- Kožní reakce jako je erytém, pruritus, 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 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 dávce metforminu do 85 g pozorována, ačkoli laktátová acidóza se za uvedených okolností vyskytla. Vysoké předávkování nebo doprovodná rizika mohou vést k laktátové

acidóze. Laktátovou acidózu je třeba považovat za náhlou příhodu a léčit ji za hospitalizace. Nejúčinnější metodou pro odstranění laktátu a metforminu je hemodialýza.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: léčiva snižující hladinu krevní glukózy, kromě inzulinů, biguanidy.  
ATC kód: A10BA02.

Metformin je biguanid s antihyperglykemickými účinky, který snižuje bazální i postprandiální hladinu glukózy v krevní plasmě. Nestimuluje sekreci inzulinu, a proto nezpůsobuje hypoglykemii.

#### Mechanismus účinku

Metformin může účinkovat třemi mechanismy:

- inhibicí glukoneogenezy a glykogenolýzy snižuje produkci glukózy v játrech,
- zlepšením periferního vychytávání glukózy a využití glukózy ve svalech zvýšením citlivosti na inzulin
- a zpožděním absorpce glukózy ve střevech.

Metformin stimuluje intracelulární syntézu glykogenu účinkem na glykogensyntázu.

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

#### Farmakodynamické účinky

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

U lidí, má metformin s okamžitým uvolňováním příznivé účinky na metabolismus lipidů, nezávislé na jeho účinku na glykemii. Tyto účinky byly prokázány v terapeutických dávkách v kontrolovaných střednědobých nebo dlouhodobých klinických studiích: metformin s okamžitým uvolňováním snižuje hladinu celkového cholesterolu, LDL cholesterolu a triglyceridů. Podobný účinek nebyl prokázán u metforminu s prodlouženým uvolňováním, pravděpodobně v důsledku podání dávky večer. Může se vyskytnout vzestup hladiny triglyceridů.

#### Klinická účinnost

##### *Léčba diabetu mellitu 2. typu*

Výsledky prospektivní randomizované studie (UKPDS) potvrdily dlouhodobý účinek při kontrole hodnot glykemie u obézních pacientů s diabetem mellitem 2. typu. V této studii byl použit metformin s okamžitým uvolňováním jako lék první volby kde pouze předepsaná dieta nestačí. Analýza výsledků studie u obézních pacientů léčených metforminem, kde pouze předepsaná dieta nestačí udržet glykemii, prokázala:

- signifikantní snížení absolutního rizika komplikací souvisejících s diabetem ve skupině, které byl podáván metformin (29,8 případů/ 1000 pacientů, léčených po dobu 1 roku) oproti skupině se samotnou dietou (43,3 případů/1000 pacientů, léčených po dobu 1 roku),  $p=0,0023$ , a oproti skupinám s podáváním kombinované terapie deriváty sulfonylmočoviny a s podáváním inzulinu v monoterapii (40,1 případů/1000 pacientů, léčených po dobu 1 roku),  $p=0,0034$ ;
- signifikantní snížení absolutního rizika úmrtnosti spojené s diabetem: metformin 7,5 případů/1000 pacientů, léčených po dobu 1 roku, pouze dieta: 12,7 případů/1000 pacientů, léčených po dobu 1 roku,  $p=0,017$ ;
- signifikantní snížení absolutního rizika celkové úmrtnosti: metformin 13,5 případů/1000 pacientů, léčených po dobu 1 roku oproti samostatné dietě 20,6 případů/1000 pacientů, léčených po dobu 1

roku ( $p=0,011$ ) a oproti skupinám s podáváním kombinované terapie deriváty sulfonylmočoviny a s podáváním inzulínu v monoterapii 18,9 případů/1000 pacientů, léčených po dobu 1 roku ( $p=0,021$ );

- signifikantní snížení absolutního rizika infarktu myokardu: metformin 11 případů/1000 pacientů, léčených po dobu 1 roku, pouze dieta: 18 případů/1000 pacientů, léčených po dobu 1 roku, ( $p=0,01$ ).

Při používání metforminu jako terapie druhé řady v kombinaci s deriváty sulfonylmočoviny nebyl prokázán příznivý účinek na klinické výstupy.

U diabetu 1. typu byla kombinace metforminu a inzulínu použita u vybraných pacientů, klinický význam této kombinace však dosud nebyl formálně stanoven.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Po perorálním podání tablety s prodlouženým uvolňováním je absorpce metforminu významně prodloužena ve srovnání s tabletami s okamžitým uvolňováním účinné látky.  $T_{max}$  je dosaženo za 7 hodin ( $T_{max}$  u tablety s okamžitým uvolňováním je 2,5 hodiny).

Při ustáleném stavu, podobně jako u tablety s okamžitým uvolněním účinné látky, nedochází k úměrnému zvýšení hodnoty  $C_{max}$  a AUC v závislosti na podané dávce. AUC je po jednorázovém perorálním podání dávky 2 000 mg metforminu u tablet s prodlouženým uvolňováním účinné látky podobné jako při podání dávky 1 000 mg metforminu u tablet s okamžitým uvolňováním účinné látky dvakrát denně.

Individuální variabilita  $C_{max}$  a AUC u tablet metforminu s prodlouženým uvolňováním účinné látky je srovnatelná s variabilitou u tablet metforminu s okamžitým uvolňováním účinné látky.

Ačkoli AUC je snížena o 30 % při podání tablety s prodlouženým uvolňováním účinné látky nalačno, nedochází k ovlivnění ani  $C_{max}$  ani  $T_{max}$ .

Průměrná absorpce metforminu z tablety s prodlouženým uvolňováním účinné látky není ovlivněna složením potravy.

Po opakovaném podávání dávky 2 000 mg metforminu v tabletách s prodlouženým uvolňováním nebyla pozorována akumulace.

Po jednorázovém perorálním podání 1 500 mg metforminu ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním 750 mg, je dosaženo průměrné maximální plazmatické koncentrace 1 193 ng / ml v průměru za 5 hodin s rozpětím od 4 do 12 hodin.

Bylo prokázáno, že metformin s prodlouženým uvolňováním 750 mg je bioekvivalentní s metforminem s prodlouženým uvolňováním 500 mg v dávce 1 500 mg vzhledem k  $C_{max}$  a AUC u pacientů, kteří se zdravě stravovali nebo byli nalačno.

Po jednorázovém perorálním podání jedné tablety metforminu s prodlouženým uvolňováním 1 000 mg po jídle je dosaženo průměrné maximální plazmatické koncentrace 1214 ng / ml v průměru za 5 hodin (rozsah 4 až 10 hodin.)

Bylo prokázáno, že metformin s prodlouženým uvolňováním 1000 mg je bioekvivalentní s metforminem s prodlouženým uvolňováním 500 mg při dávce 1 000 mg vzhledem k  $C_{max}$  a AUC u pacientů, kteří se zdravě stravovali nebo byli nalačno.

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

#### Distribuce

Vazba na plazmatické proteiny je zanedbatelná. Metformin přechází do erytrocytů. Maximální hladiny v krvi jsou nižší než maximální hladiny v plazmě a objevují se přibližně ve stejnou dobu. Erytrocyty představují s největší pravděpodobností sekundární distribuční kompartment. Střední distribuční objem  $V_d$  se pohybuje od 63 do 276 l.

#### Metabolismus

Metformin je vylučován v nezměněné formě do moči. U člověka nebyly identifikovány žádné metabolity.

#### Eliminace

Renální clearance metforminu je  $> 400$  ml/min, což naznačuje, že metformin je vylučován glomerulární filtrací a tubulární sekrecí. Po perorálním podání je zřejmý konečný eliminační poločas přibližně 6,5 hodiny.

Při poruše funkce ledvin je snižená renální clearance v poměru ke kreatininu, a proto je eliminační poločas prodloužený, což 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**

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

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Magnesium-stearát  
Kolloidní bezvodý oxid křemičitý  
Sodná sůl karmelózy  
Hypromelóza

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Al/PVC blistry

Velikosti balení: 30 a 60 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

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

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

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Nizozemsko

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

Metformin Teva XR 750 mg tablety s prodlouženým uvolňováním: 18/454/17-C  
Metformin Teva XR 1000 mg tablety s prodlouženým uvolňováním: 18/455/17-C

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

Datum první registrace: 30. 1. 2019  
Datum posledního prodloužení registrace: 11. 1. 2025

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

12. 6. 2025