

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Xuvellex 500 mg tablety s prodlouženým uvolňováním  
Xuvellex 750 mg tablety s prodlouženým uvolňováním  
Xuvellex 1000 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Xuvellex 500 mg tablety s prodlouženým uvolňováním  
Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 500 mg metformin-hydrochloridu, což odpovídá 389,938 mg metforminu.

Xuvellex 750 mg tablety s prodlouženým uvolňováním  
Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 750 mg metformin-hydrochloridu, což odpovídá 584,907 mg metforminu.

Xuvellex 1000 mg tablety s prodlouženým uvolňováním  
Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 1000 mg metformin-hydrochloridu, což odpovídá 779,876 mg metforminu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s prodlouženým uvolňováním.

Xuvellex 500 mg tablety s prodlouženým uvolňováním  
Bílé až téměř bílé, kulaté, bikonvexní tablety, na jedné straně s vyraženým číslem „500“ a na druhé straně hladké. Průměr tablet je přibližně 12,15 mm.

Xuvellex 750 mg tablety s prodlouženým uvolňováním  
Bílé až téměř bílé bikonvexní tablety ve tvaru tobolky, na jedné straně s vyraženým číslem „750“ a na druhé straně hladké. Tablety mají délku přibližně 20,0 mm a šířku 9,6 mm.

Xuvellex 1000 mg tablety s prodlouženým uvolňováním  
Bílé až téměř bílé bikonvexní tablety ve tvaru tobolky, na jedné straně s vyraženým číslem „1000“ a na druhé straně hladké. Tablety mají délku přibližně 22,6 mm a šířku 10,6 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Léčba diabetu mellitu typu 2 u dospělých, zejména u pacientů s nadváhou, jestliže dietní opatření a cvičení samy o sobě nevedou k adekvátní kontrole glykemie. Xuvellex tablety s prodlouženým uvolňováním lze užívat jako monoterapii nebo v kombinaci s jinými perorálními antidiabetiky nebo 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 při diabetu mellitu typu 2 a kombinace s jinými perorálními antidiabetiky*

- Doporučená zahajovací dávka je 500 mg jednou denně.
- Po 10 až 15 dnech musí být dávka upravena na základě měření hladiny glukosy v krvi. Pomalé zvyšování dávky může zlepšit gastrointestinální snášenlivost. Maximální doporučená dávka je 2000 mg denně.
- Zvyšování dávky má být prováděno v dávkových intervalech 500 mg každých 10-15 dnů, až do maximální dávky 2000 mg jednou denně s večerním jídlem. V případě, že kontrola glykemie není dosažena při podání dávky 2000 mg metforminu s prodlouženým uvolňováním jednou denně, má být zváženo podání přípravku Xuvelex 1000 mg s prodlouženým uvolňováním dvakrát denně, obě dávky mají být podány spolu s jídlem. Pokud není ani po tomto opatření dosaženo správné kontroly 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 úvodní dávka přípravku Xuvelex odpovídat denní dávce metforminu s okamžitým uvolňováním. U pacientů léčených metforminem v dávce vyšší než 2000 mg denně, se převedení na přípravek Xuvelex, tablety metformin-hydrochloridu s prodlouženým uvolňováním, nedoporučuje.
- Pokud bude pacient převeden z jiného antidiabetického přípravku, je nutné přerušit užívání tohoto jiného přípravku a zahájit léčbu přípravkem Xuvelex podle doporučení pro dávkování uvedeného výše.
- Přípravky Xuvelex 750 mg a Xuvelex 1000 mg jsou určeny pro pacienty, kteří jsou již léčeni tabletami metforminu (s prodlouženým nebo okamžitým uvolňováním).
- Dávka přípravku Xuvelex 750 mg nebo Xuvelex 1000 mg má odpovídat denní dávce tablet metforminu (s prodlouženým nebo okamžitým uvolňováním), až do maximální dávky 1500 mg nebo 2000 mg, v uvedeném pořadí, podávané s večerním jídlem.

##### *Kombinace s inzulínem*

Metformin a inzulín lze podávat v kombinované terapii k dosažení lepší regulace hladiny glukosy v krvi. Doporučená počáteční dávka přípravku Xuvelex je jedna 500mg tableta jednou denně, zatímco dávka inzulínu se upravuje na základě měření hladiny glukosy v krvi.

U pacientů, kteří již byli léčeni metforminem a inzulínem v kombinované léčbě, má dávka přípravku Xuvelex 750 mg nebo Xuvelex 1000 mg odpovídat denní dávce tablet metforminu až do maximální dávky 1500 mg nebo 2000 mg, podané s večerním jídlem, zatímco dávkování inzulínu se upravuje na základě měření hladiny glukosy 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.

| GFR (ml/min) | Celková maximální denní dávka | Další skutečnosti ke zvážení   |
|--------------|-------------------------------|--|
| 60-89        | 2000 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

Vzhledem k absenci dostupných údajů se metformin-hydrochlorid nemá používat u dětí a dospívajících.

#### Způsob podání

Perorální podání.

Tablety se polykají celé, bez drcení nebo žvýkání, a zapíjejí se sklenicí vody.

### 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.
- Závažná porucha funkce ledvin (GFR <30 ml/min).
- Akutní onemocnění s možností narušení renálních funkcí, například:
  - dehydratace,
  - závažné infekce,
  - šok.
- Onemocnění, která mohou způsobit tkáňovou hypoxii (zejména akutní nebo zhoršující se chronické onemocnění), například:
  - dekompenzované srdeční selhání,
  - respirační selhání,
  - nedávný infarkt myokardu,
  - šok.
- Jaterní insuficience, akutní alkoholová intoxikace, alkoholismus.

### 4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní 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.

#### 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 monitorováni 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 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.

#### Jiná opatření

Všichni pacienti musí pokračovat v dietě s adekvátním 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 mellitu.

Metformin může snižovat sérové hladiny vitamínu B12. Riziko nízkých hladin vitamínu B12 se zvyšuje se zvyšující se dávkou metforminu, délkou léčby a/nebo u pacientů s rizikovými faktory, o nichž je známo, že způsobují nedostatek vitamínu B12. V případě podezření na nedostatek vitamínu B12 (např. anémie nebo neuropatie) je třeba sledovat sérové hladiny vitamínu B12. U pacientů s rizikovými faktory způsobujícími nedostatek vitamínu B12 může být nutné pravidelné sledování vitamínu B12. Léčba metforminem by měla pokračovat tak dlouho, dokud je tolerována a není kontraindikována, a měla by být zajištěna vhodná korekční léčba nedostatkem vitamínu B12 v souladu s aktuálními klinickými pokyny.

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

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

#### Přípravek Xuvelex obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku 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 glukosy 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 renální vylučování metforminu, což povede ke zvýšení koncentrace metforminu v plazmě
- inhibitory obou OCT1 a OCT2 (jako krizotinib, olaparib) mohou ovlivnit účinnost a renální eliminace 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

Nekontrovaná 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 glukosy 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 mateřského mléka. U kojených novorozenců/děti nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky. Nicméně vzhledem k omezenému množství dat se používání metforminu 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.

Některé klinické studie naznačují, že metformin může zvýšit ovulaci u žen se syndromem polycystických ovarií (PCOS). Dosud však neexistuje žádný důkaz, že metformin zvyšuje počet živě narozených dětí u žen se syndromem polycystických ovarií (PCOS).

### **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.

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

### **4.8 Nežádoucí účinky**

V postmarketingových datech a v kontrolovaných klinických studiích byly hlášené nežádoucí účinky u pacientů léčených metforminem ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním podobné povahy a závažnosti jako u pacientů léčených metforminem s okamžitým uvolňováním.

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

Při léčbě metforminem se mohou objevit následující nežádoucí účinky.

Frekvence výskytu je rozlišena následovně: velmi časté:  $\geq 1/10$ ; časté:  $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ; méně časté:  $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ; vzácné:  $\geq 1/10000$  až  $< 1/1,000$ ; velmi vzácné  $< 1/10000$ , není známo (z dostupných údajů nelze určit).

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 nauzea, 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, odeznívající po vysazení metforminu.

## Poruchy kůže a podkožní tkáně

### *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 metformin-hydrochloridu do 85 g pozorována, ačkoli laktátová acidóza se za uvedených okolností vyskytla. Vysoké předávkování metforminem 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 k terapii diabetu, kromě inzulínů, biguanidy.

ATC kód: A10BA02.

Metformin je biguanid s antihyperglykemickými účinky, který snižuje bazální i postprandiální hladinu glukosy v krevní plasmě. Nestimuluje sekreci inzulínu, a proto nezpůsobuje hypoglykémii.

### Mechanismus účinku

Metformin může účinkovat třemi mechanismy:

- snížením produkce glukosy v játrech inhibicí glukoneogeneze a glykogenolýzy,
- zlepšením periferního vychytávání glukosy a využití glukosy ve svalech zvýšením citlivosti na inzulín
- a zpožděním absorpce glukosy ve střevech.

Metformin stimuluje intracelulární syntézu glykogenu účinkem na glykogensyntázu.

Metformin zvyšuje transportní kapacitu všech typů membránových transportérů glukosy (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 a bezpečnost:

#### *Léčba diabetu mellitu typu 2*

Prospektivní randomizovaná studie (UKPDS) prokázala dlouhodobý přínos intenzivní kontroly glukosy v krvi u pacientů s nadváhou a diabetem typu 2 léčených metforminem s okamžitým uvolňováním jako terapií první volby po selhání diety.

Analýza výsledků studie u obézních pacientů léčených metforminem, kde pouze předepsaná dieta nestačí udržet glykemii, prokázala:

- signifikantní snížení absolutního rizika komplikací souvisejících s diabetem mellitem ve skupině, které byl podáván metformin (29,8 případů/1000 pacientoroků) oproti skupině se samotnou dietou (43,3 případů/1000 pacientoroků),  $p=0,0023$ , a oproti kombinovaným skupinám léčeným deriváty sulfonylurey a inzulínem v monoterapii (40,1 případů/1000 pacientoroků),  $p=0,0034$ ;
- signifikantní snížení absolutního rizika úmrtnosti spojené s diabetem mellitem: metformin 7,5 případů/1000 pacientoroků, pouze dieta: 12,7 případů/1000 pacientoroků,  $p=0,017$ ;
- signifikantní snížení absolutního rizika celkové úmrtnosti: metformin 13,5 případů/1000 pacientoroků oproti samostatné dietě 20,6 případů/1000 pacientoroků ( $p=0,011$ ) a oproti kombinovaným skupinám léčeným deriváty sulfonylurey a inzulínem v monoterapii 18,9 případů/1000 pacientoroků ( $p=0,021$ );
- signifikantní snížení absolutního rizika infarktu myokardu: metformin 11 případů/1000 pacientoroků, pouze dieta: 18 případů/1000 pacientoroků ( $p=0,01$ ).

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

U diabetu prvního 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).

V 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 2000 mg metforminu u tablet s prodlouženým uvolňováním účinné látky podobně jako při podání dávky 1000 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.

Po podání tablety s prodlouženým uvolňováním na lačno dojde ke snížení AUC o 30 % (bez vlivu na  $C_{max}$  ani  $T_{max}$ ).

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

Po opakovaném podávání dávky 2000 mg metforminu v tabletách s prodlouženým uvolňováním účinné látky nebyla pozorována akumulace.

Po jednorázovém perorálním podání 1500 mg metformin-hydrochloridu jako tablet s prodlouženým uvolňováním 750 mg se dosáhne průměrné maximální plazmatické koncentrace 1193 ng/ml se střední hodnotou 5 hodin a rozmezím 4 až 12 hodin.

Bylo prokázáno, že tableta s obsahem metformin-hydrochloridu 750 mg s prodlouženým uvolňováním je bioekvivalentní s tabletou s prodlouženým uvolňováním metformin-hydrochloridu 500 mg v dávce 1500 mg s ohledem na  $C_{max}$  a AUC u zdravých jedinců po jídle i na lačno.

Po jednorázovém perorálním podání jedné tablety s 1000 mg metformin-hydrochloridu s prodlouženým uvolňováním po jídle je dosaženo průměrné maximální plazmatické koncentrace 1214 ng/ml s mediánem času 5 hodin (rozmezí 4 až 10 hodin).

Byla prokázána biologická ekvivalence tablety 1000 mg metformin-hydrochloridu s prodlouženým uvolňováním s tabletou 500 mg metformin-hydrochloridu s prodlouženým uvolňováním v dávce 1000 mg na základě analýzy  $C_{max}$  a AUC u zdravých jedinců po jídle a nalačno.

Při podávání tablet s prodlouženým uvolňováním 1000 mg po jídle dochází ke zvýšení AUC o 77 % ( $C_{max}$  se zvýší o 26 % a  $T_{max}$  se mírně prodlouží o asi 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. Průměrný distribuční objem ( $V_d$ ) byl v intervalu 63-276 l.

#### Biotransformace:

Metformin je vylučován močí v nezměněné formě. 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 zdánlivý terminální 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 přípravku**

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

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

## 6.1 Seznam pomocných látek

Povidon K90  
Koloidní bezvodý oxid křemičitý  
Sodná sůl karmelosy 2500-3500 mPa.s  
Hypromelosa 2208/100000  
Mikrokrystalická celulóza, (Ceolus KG-1000)  
Magnesium-stearát

## 6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

## 6.3 Doba použitelnosti

3 roky

## 6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

## 6.5 Druh obalu a velikost balení

Xuvelex 500 mg tablety s prodlouženým uvolňováním: Tablety jsou dostupné v blistrech [pevný PVC film potažený PVdC 90gsm Pharma Grade (čirý) a hliníková folie] po 20, 30, 60, a 90 tabletách.

Xuvelex 750 mg tablety s prodlouženým uvolňováním: Tablety jsou dostupné v blistrech [pevný PVC film potažený PVdC 90gsm Pharma Grade (čirý) a hliníková folie] po 20, 30, 60, a 90 tabletách.

Xuvelex 1000 mg tablety s prodlouženým uvolňováním: Tablety jsou dostupné v blistrech [pevný PVC film potažený PVdC 90gsm Pharma Grade (čirý) a hliníková folie] po 10, 30, 60, a 90 tabletách.

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

Egis Pharmaceuticals PLC  
1106 Budapešť, Keresztúri út 30-38.  
Maďarsko

## 8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Xuvelex 500 mg tablety s prodlouženým uvolňováním R.Č.: 18/017/22-C  
Xuvelex 750 mg tablety s prodlouženým uvolňováním R.Č.: 18/018/22-C  
Xuvelex 1000 mg tablety s prodlouženým uvolňováním R.Č.: 18/019/22-C

## 9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 26. 1. 2023  
Datum posledního prodloužení registrace:

**10. DATUM REVIZE TEXTU:**

17. 3. 2025