

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Metformin Medreg 500 mg potahované tablety  
Metformin Medreg 850 mg potahované tablety  
Metformin Medreg 1 000 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

*Metformin Medreg 500 mg potahované tablety:*

Jedna potahovaná tableta obsahuje 500 mg metformin-hydrochloridu, což odpovídá 390 mg metforminu.

*Metformin Medreg 850 mg potahované tablety:*

Jedna potahovaná tableta obsahuje 850 mg metformin-hydrochloridu, což odpovídá 662,9 mg metforminu.

*Metformin Medreg 1 000 mg potahované tablety:*

Jedna potahovaná tableta obsahuje 1 000 mg metformin-hydrochloridu, což odpovídá 780 mg metforminu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

*Metformin Medreg 500 mg potahované tablety:*

Bílé, kulaté, bikonvexní potahované tablety. Na jedné straně tablety je vyryta půlicí rýha ve tvaru „V“. Tableta má průměr přibližně 12 mm. Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.

*Metformin Medreg 850 mg potahované tablety:*

Bílé, podlouhlé potahované tablety. Na obou stranách tablety je vyryta půlicí rýha ve tvaru „V“. Rozměry tablety jsou přibližně 19 x 8,7 mm. Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.

*Metformin Medreg 1 000 mg potahované tablety:*

Bílé, podlouhlé potahované tablety. Na obou stranách tablety je vyryta půlicí rýha, na jedné straně ve tvaru „V“. Rozměry tablety jsou přibližně 19 x 10 mm. Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Léčba diabetu mellitu 2. typu zvláště u pacientů s nadváhou, tam, kde dietní opatření a cvičení samy o sobě nestačí k dostatečné kontrole glykemie.

- U dospělých: Metformin Medreg může být užíván v monoterapii nebo v kombinaci s ostatními perorálními antidiabetiky nebo s inzulínem.

- U dětí od 10 let a dospívajících může být Metformin Medreg užíván v monoterapii nebo v kombinaci s inzulínem.

U dospělých pacientů s nadváhou a diabetem 2. typu léčených metforminem jako léčbou první volby po selhání dietních opatření bylo prokázáno snížení diabetických komplikací (viz bod 5.1).

## 4.2 Dávkování a způsob podání

### Dávkování

*Dospělí s normální funkcí ledvin (rychlost glomerulární filtrace  $\geq 90$  ml/min)*

#### Monoterapie a kombinace s jinými perorálními antidiabetiky

Terapie se obvykle zahajuje buď dávkou 500 mg nebo 850 mg metformin-hydrochloridu 2x až 3x denně v průběhu jídla či po jídle.

Po 10 až 15 dnech má být dávka upravena podle hladiny glykemie. Pomalé zvyšování dávky může zlepšit gastrointestinální snášenlivost.

Maximální doporučená dávka metformin-hydrochloridu je 3 g denně, užívaná ve 3 dílčích dávkách.

Pokud se zvažuje převedení z jiného perorálního antidiabetika: přerušte podávání jiného léku a zahajte léčbu metforminem v dávkách uvedených výše.

#### Kombinace s inzulínem

Pro dosažení lepší kontroly glykemie mohou být metformin a inzulín užívány v kombinaci. Obvyklá počáteční dávka metformin-hydrochloridu je 500 mg nebo 850 mg 2x nebo 3x denně, zatímco dávkování inzulínu se upraví podle hladiny glykemie.

#### *Starší pacienti*

Vzhledem k možnosti snížené renální funkce u starších pacientů má být dávkování metforminu upraveno podle renální funkce. Je nutné provádět pravidelné hodnocení renální funkce (viz bod 4.4).

#### *Porucha funkce ledvin*

GFR (*glomerular filtration rate*), rychlost glomerulární filtrace, má být zhodnocena před zahájením léčby přípravky s obsahem metforminu a poté minimálně v intervalu jednou ročně. U pacientů se zvýšeným rizikem další progresy poruchy funkce ledvin a u starších pacientů má být renální funkce hodnocena častěji, např. každých 3-6 měsíců.

GFR (ml/min)	Celková maximální denní dávka (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 zvážením zahájení léčby metforminem mají být zhodnoceny 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

Metformin Medreg mohou užívat děti starší 10 let a dospívající.

Obvyklá počáteční dávka je 500 mg nebo 850 mg metformin-hydrochloridu jednou denně podávaná během jídla nebo po něm.

Po 10 až 15 dnech má být dávka upravena na základě hladiny glykemie. Pomalé zvyšování dávky může zlepšit gastrointestinální snášenlivost.

Maximální doporučená dávka metformin-hydrochloridu je 2 g denně, užitá ve 2 nebo 3 dílčích dávkách.

### Způsob podání

Perorální podání.

### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku 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 stavy s potenciálem změnit funkci ledvin, například: dehydratace, závažná infekce, šok.
- Onemocnění, které může způsobit tkáňovou hypoxii (zejména akutní onemocnění nebo zhoršení chronického onemocnění), například: dekompenzované srdeční selhání, respirační selhání, nedávný infarkt myokardu, šok.
- Jaterní insuficience, akutní intoxikace alkoholem, alkoholismus.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Laktátová acidóza

Laktátová acidóza, velmi vzácná, ale závažná metabolická komplikace, se nejčastěji vyskytuje při akutním zhoršení renální funkce nebo při kardiopulmonálním onemocnění či sepsi. K akumulaci metforminu dochází při akutním zhoršení renální funkce a tato akumulace 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 s lékařem.

Podávání léčivých přípravků, které mohou akutně narušit renální funkci (jako jsou antihypertenziva, diuretika a NSAIDs (*non-steroidal anti-inflammatory drugs*), nesteroidní protizánětlivé léky), má být u pacientů léčených metforminem zahajováno s opatrností. Další rizikové faktory laktátové acidózy jsou nadměrné požívání alkoholu, jaterní insuficience, nedostatečně kompenzovaný 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 dyspnoe, bolestí břicha, svalovými křečemi, astenií a hypotermií následovanou kómou. V případě suspektních symptomů má pacient ukončit užívání metforminu a vyhledat okamžitou lékařskou pomoc. Laboratorní nálezy svědčící pro diagnózu 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

GFR má být zhodnocena 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 v případě výskytu stavů, které mění renální funkci, viz bod 4.3.

#### Srdeční funkce

U pacientů se srdečním selháním je vyšší riziko hypoxie a renální insuficience. 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 kontrastními látkami s následnou akumulací metforminu a zvýšeným rizikem laktátové acidózy. Metformin má být vysazen před provedením zobrazovacího vyšetření nebo během něj a jeho podávání nemá být znovu zahájeno nejméně 48 hodin po provedení vyšetření za předpokladu, že byla znovu zhodnocena renální funkce a bylo zjištěno, že je stabilní, viz body 4.2 a 4.5.

#### Chirurgický výkon

Podávání metforminu musí být přerušeno 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 zhodnocena a bylo zjištěno, že je stabilní.

#### Pediatrická populace

Před zahájením léčby metforminem má být potvrzena diagnóza diabetu mellitu 2. typu.

V kontrolovaných klinických studiích trvajících jeden rok nebyl prokázán žádný účinek metforminu na růst a pubertu, nejsou však k dispozici žádné dlouhodobé údaje týkající se těchto specifických účinků. Z tohoto důvodu je u dětí léčených metforminem, zvláště u dětí v prepubertě, doporučováno pečlivé sledování vlivu metforminu na tyto parametry.

#### Děti ve věku 10-12 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 se u dětí tohoto věku nelišila od účinnosti a bezpečnosti metforminu u starších dětí a dospívajících, je doporučována zvláštní opatrnost při předepisování metforminu dětem ve věku 10-12 let.

#### Další opatření

Všichni pacienti mají pokračovat v dietních opatřeních s pravidelným rozložením příjmu sacharidů v průběhu dne. Pacienti s nadváhou mají pokračovat v dietě omezující energetický příjem.

Pravidelně mají být prováděny obvyklé laboratorní testy pro sledování parametrů 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 deficienci vitamínu B12. V případě podezření na deficienci vitamínu B12 (např. v případě anémie nebo neuropatie) je třeba sledovat sérové hladiny vitamínu B12. U pacientů s rizikovými faktory pro deficienci vitamínu B12 může být nutné periodické sledování hladiny vitamínu B12. Léčba metforminem má pokračovat tak dlouho, dokud je tolerována a není kontraindikována, a má být zajištěna vhodná korekční léčba deficience vitamínu B12 v souladu s aktuálními klinickými pokyny.

Samotný metformin nevyvolává hypoglykémii, je však doporučována opatrnost při používání v kombinaci s inzulínem nebo jinými perorálními antidiabetiky (např. deriváty sulfonylurey nebo meglitinidy).

#### Pomocné látky

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

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

#### Souběžné použití se nedoporučuje

##### *Alkohol*

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

##### *Jódové kontrastní látky*

Metformin musí být vysazen před provedením zobrazovacího vyšetření nebo během něj a jeho podávání nemá být znovu zahájeno nejméně 48 hodin po provedení vyšetření, za předpokladu, že byla znovu zhodnocena 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; např. NSAIDs, včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy (COX) II, inhibitory ACE, antagonisté receptoru pro angiotenzin II a diuretika, zvláště kličková diuretika. 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 nutné častější sledování glykemie, zvláště na počátku léčby. V případě nutnosti upravte dávkování metforminu během léčby příslušným léčivým přípravkem a při jeho vysazení.

##### *Transportéry pro organické kationty (OCT, organic cation transporters)*

Metformin je substrátem pro oba transportéry OCT1 a OCT2.

Souběžné podávání metforminu s:

- inhibitory OCT1 (jako je verapamil) může snižovat účinnost metforminu.
- induktory OCT1 (jako je rifampicin) může zvyšovat gastrointestinální absorpci a účinnost metforminu.
- inhibitory OCT2 (jako je cimetidin, dolutegravir, ranolazin, trimethoprim, vandetanib, isavukonazol) může snižovat renální eliminaci metforminu a vést tak ke zvýšení plazmatické hladiny metforminu.
- inhibitory obou OCT1 a OCT2 (jako je krizotinib, olaparib) může změnit účinnost metforminu a jeho renální eliminaci.

Pokud jsou tyto léky podávány souběžně s metforminem, doporučuje se opatrnost, zejména u pacientů s poruchou funkce ledvin, protože plazmatická hladina metforminu se může zvýšit. Pokud je to zapotřebí, je možné zvážit úpravu dávky metforminu, jelikož inhibitory/induktory OCT mohou změnit 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 glukózy v krvi co nejbližší normálu, aby se snížilo riziko nežádoucích účinků souvisejících s hyperglykemií pro matku a dítě.

Metformin prochází placentou a dosahuje hladin, které mohou být stejně vysoké jako u matky.

Velké množství údajů u těhotných žen (více než 1 000 expozičních) z kohortové studie založené na registru a z publikovaných údajů (metaanalýzy, klinické studie a registry) nenaznačuje zvýšené riziko vrozených vad nebo fetální/neonatální toxicity po expozici metforminu v perikoncepční fázi a/nebo během těhotenství.

Existují omezené a neprůkazné důkazy o účinku 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 se vylučuje do mateřského mléka. U kojených novorozenců/děti nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky. Protože však jsou k dispozici pouze omezené údaje, není kojení během léčby metforminem doporučeno. Rozhodnutí, zda přerušit kojení, má být provedeno po zvážení prospěšnosti kojení a možného rizika nežádoucích účinků pro dítě.

#### Fertilita

Fertilita samců a samic potkanů nebyla ovlivněna metforminem podávaným v dávkách dosahujících 600 mg/kg/den, což je přibližně trojnásobek maximální denní dávky pro člověka vztahované k povrchu lidského těla.

### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Metformin v monoterapii nezpůsobuje hypoglykémii, a nemá proto žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

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

### 4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastější nežádoucí účinky během zahájení léčby jsou nauzea, zvracení, průjem, bolest břicha a ztráta chuti k jídlu, které ve většině případů spontánně vymizí. K prevenci těchto nežádoucích účinků se doporučuje užívat metformin ve 2 nebo 3 denních dávkách a dávky zvyšovat pomalu.

Při léčbě metforminem se mohou vyskytnout následující nežádoucí účinky. Četnost výskytu je definována následovně: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ ) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1 Tabulkový přehled nežádoucích účinků		
Třídy orgánových systémů	Četnost nežádoucího účinku	Nežádoucí účinek
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Snížení hladiny/deficit vitamínu B12 (viz bod 4.4)
	Velmi vzácné	Laktátová acidóza (viz bod 4.4)

<b>Tabulka 1 Tabulkový přehled nežádoucích účinků</b>		
<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Četnost nežádoucího účinku</b>	<b>Nežádoucí účinek</b>
Poruchy nervového systému	Časté	Porucha chuti
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Gastrointestinální poruchy jako jsou nauzea, zvracení, průjem, bolest břicha a ztráta chuti k jídlu. Tyto nežádoucí účinky se nejčastěji objevují při zahájení léčby a ve většině případů spontánně vymizí. Aby se jim předešlo, doporučuje se užívat metformin ve 2 nebo 3 denních dávkách během jídla nebo po jídle. Gastrointestinální snášenlivost může také zvýšit pomalé navyšování dávek.
Poruchy jater a žlučových cest	Velmi vzácné	Ojediné případy abnormalit funkčních jaterních testů nebo hepatitidy, které se upraví po vysazení metforminu.
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Velmi vzácné	Kožní reakce jako je erytém, pruritus, kopřivka

#### Pediatrická populace

Ve zveřejněných datech a datech získaných po uvedení přípravku na trh a v kontrolovaných klinických studiích u omezené pediatrické populace ve věku 10-16 let, léčené po dobu 1 roku, odpovídaly hlášené nežádoucí účinky svojí povahou a závažností těm, které byly pozorovány 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](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## **4.9 Předávkování**

Hypoglykemie nebyla při dávkách metformin-hydrochloridu do 85 g pozorována, ačkoli laktátová acidóza se za takových okolností vyskytovala. Výrazné předávkování metformin-hydrochloridem nebo současný výskyt rizikových faktorů mohou vést k laktátové acidóze. Laktátová acidóza vyžaduje okamžitou lékařskou pomoc a hospitalizaci. Nejúčinnější metodou k odstranění laktátu a metformin-hydrochloridu je hemodialýza.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

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

#### Mechanismus účinku

Metformin patří mezi biguanidy s antihyperglykemickými účinky na bazální i postprandiální plasmatickou hladinu glukózy. Nestimuluje sekreci inzulínu, a proto nezpůsobuje hypoglykémii.

Metformin může účinkovat prostřednictvím 3 mechanismů:

- snížením produkce glukózy v játrech inhibicí glukoneogeneze a glykogenolýzy,
- ve svalech, zvýšením inzulínové senzitivity, zlepšením vychytávání a utilizace glukózy v periferních tkáních,
- a zpožděním absorpce glukózy ve střevě.

Metformin stimuluje intracelulární syntézu glykogenu působením na glykogen syntázu.

Metformin zvyšuje transportní kapacitu všech dosud známých typů membránových glukózových transportérů (GLUT).

#### Farmakodynamické účinky

V klinických studiích bylo užívání metforminu spojeno buď se stabilní tělesnou hmotností, nebo s mírným úbytkem tělesné hmotnosti.

Metformin má u lidí příznivé účinky na metabolismus lipidů, nezávisle na jeho působení na glykemii. Tento účinek byl pozorován při terapeutických dávkách v kontrolovaných, střednědobých nebo dlouhodobých studiích: metformin snižuje hladinu celkového cholesterolu, hladinu LDL cholesterolu a hladinu triglyceridů.

#### Klinická účinnost

Prospektivní randomizovaná studie (UKPDS) prokázala dlouhodobý přínos intenzivní kontroly krevního cukru u dospělých pacientů trpících diabetem 2. typu.

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

- výrazné snížení absolutního rizika vzniku jakýchkoli komplikací ve spojitosti s diabetem ve skupině metforminu (29,8 příhod/1 000 pacientoroků) proti samotné dietě (43,3 příhod/1 000 pacientoroků),  $p=0,0023$  a proti kombinovaným skupinám léčeným deriváty sulfonylurey a inzulínem v monoterapii (40,1 příhod/1 000 pacientoroků),  $p=0,0034$ ;
- výrazné snížení absolutního rizika úmrtí ve spojitosti s diabetem: metformin 7,5 příhod/1 000 pacientoroků, samotná dieta 12,7 příhod/1 000 pacientoroků,  $p=0,017$ ;
- výrazné snížení absolutního rizika celkové mortality: metformin 13,5 příhod/1 000 pacientoroků versus samotná dieta 20,6 příhod/1 000 pacientoroků ( $p=0,011$ ) a versus kombinované skupiny léčené deriváty sulfonylurey a inzulínem v monoterapii 18,9 příhod/1 000 pacientoroků ( $p=0,021$ );
- výrazné snížení absolutního rizika infarktu myokardu: metformin 11 příhod/1 000 pacientoroků, samotná dieta 18 příhod/1 000 pacientoroků ( $p=0,01$ ).

Přínos z hlediska klinického výsledku nebyl prokázán u metforminu používaného jako terapie druhé volby v kombinaci s deriváty sulfonylurey.

U diabetu 1. typu byl u vybraných pacientů podáván metformin v kombinaci s inzulínem, klinický přínos této kombinace však nebyl formálně stanoven.

#### Pediatrická populace

Kontrolované klinické studie u omezené pediatrické populace ve věku 10-16 let léčených po dobu 1 roku prokázaly při glykemické kontrole podobnou odpověď jako u dospělých.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

#### Absorpce

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

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

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

Jídlo snižuje míru absorpce metforminu a mírně absorpci zpožďuje. Po perorálním podání tablety 850 mg byla zjištěna o 40 % nižší vrcholová koncentrace v plazmě, 25% zmenšení AUC (*area under the curve*, plochy pod křivkou) a prodloužení doby pro dosažení vrcholové koncentrace v plazmě o 35 minut. Klinická relevance těchto zjištění není známa.

#### Distribuce

Vazba na proteiny krevní plazmy je zanedbatelná. Metformin proniká do erytrocytů. Krevní vrchol je nižší než vrchol v plazmě a objevuje se přibližně ve stejnou dobu. Červené krvinky s největší pravděpodobností představují sekundární část distribuce. Střední objem distribuce ( $V_d$ ) se pohybuje v rozsahu 63 až 276 l.

#### Biotransformace

Metformin je v nezměněné formě vylučován močí. U lidí nebyly identifikovány žádné metabolity.

#### Eliminace

Renální clearance metforminu je  $> 400$  ml/min, což naznačuje, že metformin je eliminován glomerulární filtrací a tubulární sekrecí. Po perorálním podání je zdánlivý terminální poločas eliminace přibližně 6,5 hodiny.

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

#### Speciální populace

##### *Porucha funkce ledvin*

Dostupné údaje týkající se pacientů s mírnou renální insuficiencí jsou vzácné a v této podskupině nelze spolehlivě určit systémovou expozici metforminu na rozdíl od subjektů s normální renální funkcí. Proto je třeba přizpůsobit dávkování s přihlédnutím ke klinické účinnosti/snášenlivosti (viz bod 4.2).

##### *Pediatrická populace*

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

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

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

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

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety:

Hypromelóza 2910/15  
Bezvodý uhličitan sodný  
Povidon K 25  
Magnesium-stearát

#### Potahová vrstva tablety:

Hypromelóza 2910/6  
Makrogol 6000  
Oxid titaničitý (E171)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

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

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

PVC/Al blistr, krabička.

Velikost balení: 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 120 nebo 180 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**

Medreg s.r.o.  
Na Florenci 2139/2  
Nové Město  
110 00 Praha 1  
Česká republika

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

*Metformin Medreg 500 mg: 18/130/22-C*  
*Metformin Medreg 850 mg: 18/131/22-C*  
*Metformin Medreg 1 000 mg: 18/132/22-C*

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

Datum první registrace: 5. 9. 2023

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

1. 2. 2026