

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zexitor 1000 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje metformini hydrochloridum 1000 mg, což odpovídá metforminum 780 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s prodlouženým uvolňováním.

Bílá až téměř bílá nepotahovaná tableta ve tvaru tobolky, o rozměrech 21,10 mm x 10,10 mm, s vyraženým nápisem "XR1000" na jedné straně a hladká na straně druhé.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Léčba diabetu mellitu 2. typu zvláště u pacientů s nadváhou tam, kde samotné dietní opatření a cvičení nestačí udržet přiměřenou glykemii. Zexitor tablety s prodlouženým uvolňováním lze užívat jako monoterapii, nebo v kombinaci s jinými perorálními antidiabetiky nebo insulinem.

Bylo prokázáno snížení diabetických komplikací u obézních dospělých pacientů s diabetes mellitus 2. typu léčených metforminem v léčbě první linie po selhání dietárních opatření (viz bod 5.1).

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

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

##### Dávkování

*Monoterapie u diabetes mellitus 2. typu a kombinace s jinými perorálními antidiabetiky:*

- Obvyklá počáteční dávka je jedna tableta přípravku Zexitor 500 mg denně.
- Po 10 až 15 dnech má být dávka upravena podle hladiny glykemie. Pomalé zvyšování dávky může snížit výskyt nežádoucích účinků v gastrointestinálním traktu. Maximální doporučená dávka je 4 tablety přípravku Zexitoru 500 mg denně.
- Zvyšování dávek by mělo probíhat v rozestupech po 500 mg každých 10 – 15 dní až do maximální dávky 2000 mg jednou denně, při večeři. Pokud se při užívání 2000 mg přípravku

Zexitor jednou za den nepodaří dosáhnout vyrovnané glykemie, je třeba zvážit podávání 1000 mg přípravku Zexitor ve dvou denních dávkách, vždy při jídle. Pokud se ani tak nepodaří dostat glykemickou hladinu pod kontrolu, je možné pacientovi podávat standardní metforminové tablety v maximální dávce 3000 mg denně.

- U pacientů, kteří již užívají metforminové tablety, by počáteční dávka přípravku Zexitor měla být odpovídající denní dávce metforminových tablet s okamžitým uvolňováním. U pacientů, kteří berou více než 2000 mg metforminu denně, se změna na Zexitor nedoporučuje.
- Pokud se plánuje přechod z jiného perorálního antidiabetika: ukončení jiného přípravku a zahájení podávání přípravku Zexitor tablet s prodlouženým uvolňováním ve shora indikované dávce.
- Zexitor 750 mg nebo Zexitor 1000 mg tablety s prodlouženým uvolňováním jsou určeny pro pacienty, kteří se již léčí metforminovými tabletami (s prodlouženým nebo okamžitým uvolňováním).
- Dávka přípravku Zexitor 750 mg nebo Zexitor 1000 mg v tabletách s prodlouženým uvolňováním má být ekvivalentní k denní dávce metforminových tablet (s prodlouženým či okamžitým uvolňováním) až po maximální dávku 1500 mg nebo 2000 mg za předpokladu, že se užívají s večeří.

#### *Kombinace s inzulínem:*

Pro dosažení lepší kontroly glykemie mohou být metformin a inzulín používány v kombinaci. Obvyklá počáteční dávka tablet s prodlouženým uvolňováním Zexitor je 500 mg jednou denně, zatímco dávkování inzulínu se upraví podle hladiny glykemie.

Pro pacienty, kteří se již léčí metforminem a inzulínem při kombinované terapii, má být dávka tablet s prodlouženým uvolňováním Zexitor 750 mg nebo Zexitor 1000 mg ekvivalentní denní dávce metforminových tablet, až do maximálně 1500 mg nebo 2000 mg za předpokladu, že se užívají s večeří. Dávkování inzulínu musí být nastaveno podle 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).

#### *Pacienti s poruchou funkce ledvin*

Před zahájením léčby přípravky obsahující metformin je zapotřebí vyhodnotit hodnotu glomerulární filtrace (GFR) a nejméně každý rok poté. U pacientů se zvýšeným rizikem další progresy zhoršení funkce ledvin a u starších pacientů je nutné vyšetřit funkci ledvin častěji, např. každých 3–6 měsíců.

GFR (ml/min)	Celková maximální denní dávka	Další skutečnosti ke zvážení
60–89	2000 mg	V souvislosti s klesající funkcí ledvin se může zvažovat snížení dávky.
45–59	2000 mg	Před zahájením léčby metforminem je nutné zvážit faktory, které mohou zvyšovat riziko laktátové acidózy (viz bod 4.4). Výchozí dávka je nejvýše polovina maximální dávky.
30–44	1000 mg	
<30	-	Metformin je kontraindikován

#### *Pediatrická populace*

Vzhledem k nedostatku potřebných údajů se přípravek Zexitor nemá podávat dětem.

### 4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Jakýkoliv typ akutní metabolické acidózy (například laktátová acidóza, diabetická ketoacidóza).
- Diabetické prekóma.
- Závažné selhání funkce ledvin (GFR < 30 ml/min). Akutní stavy s možností narušení funkce ledvin, například:
  - dehydratace, - závažná infekce, - šok.
- Onemocnění, které může způsobit tkáňovou hypoxii (zejména akutní nebo zhoršující se chronické onemocnění), například:
  - dekompenzované srdeční selhání,
  - respirační selhání, - nedávný infarkt myokardu, - šok.
- Nedostatečnost jater, akutní intoxikace alkoholem, alkoholismus.

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

#### **Laktátová acidóza:**

Laktátová acidóza je velmi vzácná, ale vážná metabolická komplikace, nejčastěji se vyskytuje při akutním zhoršením funkce ledvin nebo kardiorepiračním onemocněním či sepsi. K akumulaci metforminu dochází při akutním zhoršení funkce ledvin a tím se zvyšuje riziko laktátové acidózy.

V případě dehydratace (závažný průjem nebo zvracení, horečka nebo snížený příjem tekutin) je nutné metformin dočasně vysadit a doporučuje se kontaktovat zdravotníka.

Podávání léčivých přípravků, které mohou akutně zhoršit funkci ledvin (jako jsou antihypertenziva, diuretika a NSAID), je zapotřebí zahájit s opatrností u pacientů léčených metforminem. Dalšími rizikovými faktory pro laktátovou acidózu jsou nadměrné požívání alkoholu, nedostatečná funkce jater, neadekvátně kontrolovaný diabet mellitus, ketóza, dlouhodobé hladovění a jakékoliv podmínky spojené s hypoxií, dále souběžné používání léčivých přípravků, které mohou způsobit laktátovou acidózu (viz body 4.3 a 4.5).

Lékaři musí pacienty a/nebo pečovatele upozornit na riziko laktátové acidózy. Laktátová acidóza se vyznačuje acidotickou dyspnoe, bolestí břicha svalovými křečemi, astenií a hypotermií následovanou kómatem. V případě podezřelých příznaků má pacient přestat metformin užívat a neprodleně vyhledat lékařskou pomoc. Mezi laboratorní diagnostické známky patří snížení pH krve (< 7,35), plazmatická hladina laktátu (> 5 mmol/l) a zvýšený aniontový gap a poměr laktát/pyruvát.

#### **Renální funkce:**

Před zahájením léčby a pravidelně poté je nutné vyšetřit GFR, viz bod 4.2. Metformin je kontraindikován u pacientů s GFR < 30 ml/min a je nutné jej dočasně vysadit za přítomnosti stavů, které mění funkci ledvin, 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).

#### **Podávání jódových kontrastních látek:**

Intravenózní podání jódových kontrastních látek může vést k nefropatii vyvolané kontrastní látkou s následnou akumulací metforminu a zvýšeným rizikem laktátové acidózy. Užívání metforminu musí být přerušeno před vyšetřením nebo v době vyšetření a nesmí být znovu obnoveno dříve než 48 hodin po ukončení vyšetření, a to pouze po vyšetření renálních funkcí a ověření, že jsou stabilní, viz bod 4.2 a 4.5.

#### **Chirurgický výkon:**

Podávání metforminu musí být přerušeno v době chirurgického zákroku v celkové, spinální nebo epidurální anestézii. Léčba může být znovu zahájena nejdříve 48 hodin po chirurgickém zákroku nebo obnovení perorální výživy, a to pouze v případě obnovení normální renální funkce.

#### **Další opatření:**

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

Pravidelně by mělo být prováděno laboratorní sledování parametrů diabetu mellitu.

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

Může se stát, že se obal tablety objeví ve stolici. Je třeba pacienta upozornit na to, že je to normální.

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

#### **Nedoporučené kombinace**

##### **Alkohol**

- Akutní intoxikace alkoholem je spojená se zvýšeným rizikem laktátové acidózy, zvláště v případě: hladovění nebo při podvýživě, při poruše funkce jater.

##### **Kontrastní látky s obsahem jódu**

Užívání metforminu musí být přerušeno před vyšetřením nebo v době vyšetření a nesmí být znovu obnoveno dříve než 48 hodin po ukončení vyšetření, a to pouze po vyšetření renálních funkcí a ověření, že jsou stabilní, viz bod 4.2 a 4.4.

#### **Kombinace vyžadující zvýšenou opatrnost**

Některé léčivé přípravky mohou nepříznivě ovlivnit funkci ledvin, což může zvýšit riziko laktátové acidózy, např. nesteroidní antiflogistika (NSAID) včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy (COX) II, inhibitorů ACE, antagonistů receptoru angiotenzinu II a diuretik, zvláště kličkových diuretik. Při zahájení či používání takových přípravků v kombinaci s metforminem je nezbytné pečlivě sledovat funkci ledvin.

*Léčivé přípravky s vnitřní hyperglykemickou aktivitou (např. glukokortikoidy (systémové a lokální), a sympatomimetika).*

Může být nutné častější sledování hladiny glykemie, zvláště v úvodu léčby. V případě nutnosti upravte dávkování metforminu během léčby s příslušným léčivým přípravkem a při jeho vysazení.

#### *Transportéry organických kationtů (OCT)*

Metformin je substrátem jak pro transportéry OCT1, tak OCT2.

Společné podávání metforminu s

- inhibitory OCT1 (například verapamilem) může snížit účinnost metforminu,
- induktory OCT1 (například rifampicinem) může zvýšit gastrointestinální absorpci a účinnost metforminu,
- inhibitory OCT2 (například cimetidinem, dolutegravirem, ranolazinem, trimethoprimem, vandetanibem, isavukonazolem) může snížit eliminaci metforminu ledvinami, a tím způsobit zvýšení koncentrace metforminu v plazmě.
- inhibitory jak OCT1, tak OCT2 (například crizotinibem, olaparibem) může pozměnit účinnost a eliminaci metforminu ledvinami.

Proto se doporučuje postupovat opatrně, zvláště u pacientů s poruchou funkce ledvin, když se tyto léky podávají společně s metforminem, protože se koncentrace metforminu v plazmě mohou zvýšit. Bude-li to nutné, lze zvážit úpravu dávky metforminu, protože inhibitoru/induktory OCT mohou účinnost metforminu změnit.

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

### Těhotenství

Nekontrolovaný diabetes během těhotenství (gestační nebo trvalý) souvisí se zvýšeným rizikem vrozených abnormalit a perinatální mortality.

Omezené množství údajů o použití metforminu u těhotných žen neukazuje na zvýšené riziko vrozených abnormalit. Studie na zvířatech nenaznačují škodlivé účinky na průběh těhotenství, embryonální nebo fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3).

Metformin není doporučen pro léčbu diabetu, pokud má pacientka v úmyslu otěhotnět a v průběhu těhotenství. Pro udržení hladiny krevního cukru co nejbližší normálu se má použít inzulín, aby se minimalizovalo riziko malformace plodu.

### Kojení

Metformin je vylučován do 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 či ne, 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 doporučené denní dávky pro člověka vztahované k povrchu lidského těla.

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

Metformin při samostatném užívání nezpůsobuje hypoglykémii, a proto nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

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

## **4.8 Nežádoucí účinky**

Z post-marketingových údajů a z kontrolovaných studií vyplývá, že hlášení nežádoucích účinků u pacientů léčených metformin hydrochloridem bylo podobné povahy a závažnosti jako u pacientů léčených metformin hydrochloridem s okamžitým uvolňováním.

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

Při léčbě metformin hydrochloridovými tabletami s prodlouženým uvolňováním se mohou objevit následující nežádoucí účinky.

Četnost výskytu je definována následovně: velmi časté:  $>1/10$ ; časté  $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ; méně časté  $\geq 1/1,000$ ,  $<1/100$ ; vzácné  $\geq 1/10,000$ ,  $<1/1,000$ ; velmi vzácné  $<1/10,000$ .

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

### Poruchy metabolismu a výživy

*Velmi vzácné:*

- Laktátová acidóza (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití).
- Snížení absorpce vitamínu B12 a snížení jeho hladiny v séru během dlouhodobého užívání metforminu. Zohlednění takové etiologie se doporučuje v případech, kdy pacient trpí megaloblastickou anémií.

### Poruchy nervového systému

*Časté:*

- Změny chuti

### Gastrointestinální poruchy

*Velmi časté:*

- Gastrointestinální poruchy jako nevolnost, zvracení, průjem, bolesti břicha a ztráta chuti k jídlu. Jedná se o nejčastější nežádoucí účinky během zahájení léčby, které spontánně ve většině případů vymizí. Pomalé zvyšování dávek může mít pozitivní vliv na gastrointestinální snášenlivost.

### Poruchy jater a žlučových cest

*Velmi vzácné:*

- Ojedinelý výskyt abnormalit jaterních funkčních testů nebo hepatitidy, které se upraví po vysazení metforminu.

### Poruchy kůže a podkožní tkáň

*Velmi vzácné:*

- Kožní reakce jako erytém, pruritus a kopřivka.

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nepříznivé účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje 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, ačkoliv laktátová acidóza se za takových okolností vyskytovala. Výrazné předávkování metforminem nebo současný výskyt rizikových faktorů mohou vést k laktátové acidóze. Laktátová acidóza vyžaduje rychlou lékařskou pomoc a hospitalizaci. Nejúčinnější metodou k odstranění laktátu a metforminu je hemodialýza.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léky snižující hladinu glukózy v krvi, bez inzulínů, biguanidy ATC kód: A10BA02

Metformin patří mezi biguanidy s antihyperglykemickými účinky, snižuje bazální i postprandiální hladinu glukózy v plazmě. Nestimuluje sekreci inzulínu a nedochází tedy k hypoglykemii.

#### Mechanismus účinku:

Metformin může fungovat třemi způsoby:

- snížení jaterní produkce glukózy potlačením glukoneogeneze a glykogenolýzy,
- ve svalu, zvýšením citlivosti na inzulín, zvýšením absorpce a utilizace glukózy v periferních tkáních,
- a opožděnou intestinální absorpci glukózy.

Metformin svým působením na glykogen-syntázu stimuluje nitrobuněčnou syntézu glykogenu. Metformin zvyšuje transportní kapacitu všech známých typů membránových glukózových transportérů (GLUT).

#### Farmakodynamické účinky

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

U lidí, nezávisle na jeho působení na glykemii, má metformin s okamžitým uvolňováním příznivý vliv na látkovou přeměnu lipidů. To bylo u léčebných dávek prokázáno v kontrolovaných, střednědobých nebo dlouhodobých klinických studiích: metformin s okamžitým uvolňováním snižuje hladiny celkového cholesterolu, LDL cholesterolu a triglyceridů. Takový účinek nebyl prokázán u tablet s prodlouženým uvolňováním, pravděpodobně kvůli tomu, že k užívání dochází večer a může dojít ke zvýšení hladiny triglyceridů.

#### Klinická účinnost:

##### *Léčba diabetes mellitus 2. typu*

Prospektivní randomizovaná studie (UKPDS) prokázala dlouhodobou výhodu intenzivní kontroly krevního cukru u dospělých pacientů s nadváhou trpících diabetem II. typu, kteří se léčili metforminem s okamžitým uvolňováním jako primární léčbou po neúspěchu diety. Analýza výsledků u pacientů s nadváhou, léčených pomocí metforminu po selhání samotné diety, prokázala:

- významné snížení absolutního rizika vzniku jakékoli komplikace ve spojitosti s diabetem ve skupině s metforminem (29,8 případů / 1 000 pacientoroků) proti samotné dietě (43,3 případů / 1000 pacientoroků),  $p=0,0023$  a proti kombinovaným skupinám léčeným deriváty sulfonylurey a inzulínem v monoterapii (40,1 případů / 1 000 pacientoroků),  $p=0,0034$ ;
- významné snížení absolutního rizika úmrtí ve spojitosti s diabetem: metformin 7,5 případů / 1000 pacientoroků, samotná dieta 12,7 případů / 1 000 pacientoroků,  $p = 0,017$ ;
- významné snížení absolutního rizika celkových úmrtí: metformin 13,5 případů / 1 000 pacientoroků proti samotné dietě 20,6 případů / 1 000 pacientoroků ( $p = 0,011$ ) a proti kombinovaným skupinám léčeným deriváty sulfonylurey a inzulínem v monoterapii 18,9 případů / 1 000 pacientoroků ( $p=0,021$ );
- významné snížení absolutního rizika infarktu myokardu: metformin 11 případů / 1 000 pacientoroků, samotná dieta 18 případů / 1 000 pacientoroků ( $p=0,01$ ).

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.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Po perorálním podání tablety 500 mg metforminu s prodlouženým uvolňováním dojde oproti tabletám s okamžitým uvolňováním k zásadnímu zpomalení vstřebávání metforminu s max. časem  $T_{max} = 7$  hodin ( $T_{max}$  pro tablety s okamžitým uvolňováním je 2,5 hodin).

Po jednorázovém perorálním podání tablety 1500 mg nebo 750 mg metforminu s prodlouženým uvolňováním je dosaženo maximálních koncentrací v plazmě 1193 ng/ml v průměru za 5 hodin s rozpětím od 4 do 12 hodin. Bylo prokázáno, že tableta 750 mg metforminu s prodlouženým uvolňováním je bioekvivalentní tabletě 500 mg metforminu s prodlouženým uvolňováním v dávce 1500 mg, pokud jde o  $C_{max}$  a AUC u zdravých subjektů po jídle a na lačno.

Po jednorázovém podání 1 tablety metforminu s prodlouženým uvolňováním, po jídle bylo dosaženo plazmatických koncentrací 1214 ng/ml v průměru za 5 hodin s rozpětím od 4 do 10 hodin. Tablety 1000 mg metforminu s prodlouženým uvolňováním prokázaly bioekvivalenci s tabletami 500 mg metforminu s prodlouženým uvolňováním v dávce 1000 mg, pokud jde o  $C_{max}$  a AUC u zdravých subjektů po jídle a na lačno.

V ustáleném stavu, podobně jako u formy s okamžitým uvolňováním, se  $C_{max}$  a AUC proporcionálně nezvyšují podle podané dávky. Po podání jedné dávky 2000 mg metforminu v tabletách s prodlouženým uvolňováním je AUC podobná, jako po podání 1000 mg metforminu v tabletách s okamžitým uvolňováním dvakrát denně.

Intraindividuální variabilita mezi  $C_{max}$  a AUC u metforminových tablet s prodlouženým uvolňováním se dá přirovnat k metforminu v tabletách s okamžitým uvolňováním.

Když byly po jídle podány 2 tablety 500 mg metforminu s prodlouženým uvolňováním, AUC se zvýšila o 70 % ( $C_{max}$  vzrostla o 18 % a  $T_{max}$  se mírně prodloužil přibližně o 1 hodinu) v porovnání s podáním na lačno.

Když byla po jídle podána 1 tableta 100 mg metforminu s prodlouženým uvolňováním, AUC se zvýšila přibližně o 77 % ( $C_{max}$  vzrostla o 26 % a  $T_{max}$  se mírně prodloužil přibližně o 1 hodinu) v porovnání s podáním na lačno.



Po opakovaném užití až 2000 mg metforminu v tabletách s prodlouženým uvolňováním nebyla pozorována akumulace.

#### 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 (Vd) se pohybuje v rozsahu 63 až 276 l.

#### Biotransformace

Metformin je v nezměněné formě vylučován močí. U lidí nebyly zjištěny žádné produkty látkové přeměny.

#### Eliminace

Renální clearance metforminu je > 400 ml/min, což poukazuje na to, že metformin je vylučován 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.

#### 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**

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

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Magnesium-stearát  
Koloidní bezvodý oxid křemičitý  
Povidon K30  
Hypromelosa

### **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**

Tablety jsou distribuovány v průhledných PVC/Al blistrech v krabičkách po 28 nebo 56 tabletách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

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

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

Novatin Limited  
230, Second Floor Eucharistic Congress Road  
Mosta, MST 9039  
Malta

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

18/875/16-C

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

Datum první registrace: 19. 9. 2018

Datum posledního obnovení registrace:

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

16. 6. 2022