

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Metformin Teva 1000 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Bílé až téměř bílé potahované tablety oválného tvaru s půlící rýhou, s vyraženým „9/3“ na jedné straně a „72/14“ na druhé straně.

Půlící rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv za účelem dělení dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Léčba diabetes mellitus typu 2, zejména u pacientů s nadváhou, jestliže dietní opatření a cvičení samy o sobě nevedou k adekvátnímu zvládnutí glykémie.

- U dospělých lze metformin užívat jako monoterapii nebo v kombinaci s jinými perorálními antidiabetiky nebo s inzulínem.
- U dětí od 10 let a u dospívajících lze metformin užívat jako monoterapii nebo v kombinaci s inzulínem.

U pacientů s diabetes mellitus 2. typu s nadváhou léčených metforminem jako léčbou 1. linie po selhání dietní terapie bylo pozorováno snížení výskytu diabetických komplikací (viz bod 5.1).

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

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

##### *Monoterapie a kombinace s jinými perorálními antidiabetiky*

- Obvyklá zahajovací dávka je 500 nebo 850 mg metformin hydrochloridu, dvakrát nebo třikrát denně, podávaná během jídla nebo po jídle.
- Po 10 až 15 dnech musí být dávka upravena na základě měření hladiny glukózy v krvi. Pomalé zvyšování dávky může zlepšit gastrointestinální snášenlivost.
- U pacientů užívajících vyšší dávky metformin hydrochloridu (2 až 3 gramy denně) je možno nahradit 2 tablety metformin hydrochloridu 500 mg jednou tabletou metformin hydrochloridu 1000 mg.

- Maximální doporučená dávka metformin hydrochloridu je 3 g denně , užívaná ve 3 dílčích dávkách.
- Pokud je zamýšlen přechod z jiného perorálního antidiabetika: přerušte podávání jiného léku a zahajte podávání metforminu ve výše uvedené dávce.

#### Kombinace s inzulínem

Metformin a inzulín lze podávat v kombinované terapii tak, aby se dosáhlo lepší regulace hladiny glukózy v krvi.

Metformin hydrochlorid se podává v obvyklé zahajovací dávce 500 mg nebo 850 mg 2 nebo 3krát denně, zatímco dávka inzulínu 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 přípravky s obsahem metforminu a následně minimálně každý rok. U pacientů se zvýšeným rizikem další progresse poruchy funkce ledvin a u starších pacientů má být renální funkce vyšetřována častěji, např. každých 3-6 měsíců.

GFR ml/min	Celková maximální denní dávka (bude rozdělena do 2–3 denních dávek)	Další skutečnosti ke zvážení
60-89	3 000 mg	V souvislosti se zhoršením funkce ledvin může být zváženo snížení dávky.
45-59	2 000 mg	Před zahájením léčby metforminem mají být znovu vyhodnoceny faktory, které mohou zvyšovat riziko laktátové acidózy (viz bod 4.4). Úvodní dávkou je nejvýše polovina maximální dávky.
30-44	1 000 mg	
< 30	-	Metformin je kontraindikován.

#### Pediatrická populace

##### *Monoterapie a kombinace s inzulínem*

- Metformin lze použít u dětí od 10 let a u dospívajících.
- Obvyklá úvodní dávka je 500 mg nebo 850 mg tableta metformin hydrochloridu jednou denně, podávaná během jídla nebo po jídle.
- Po 10 až 15 dnech má být dávka upravena na základě měření hladiny glukózy v krvi. Pomalé zvyšování dávky může zlepšit gastrointestinální snášenlivost. Maximální doporučená dávka metformin hydrochloridu je 2 g denně, podaná rozděleně do 2 nebo 3 dávek.

#### 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 onemocnění s možností narušení renálních funkcí, jako jsou: 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 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 zahájováno 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.

##### 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).

##### Podávání jódových kontrastních látek

Intravaskulární podání jódových kontrastních látek může vést k nefropatii indukované kontrastní látkou s následnou akumulací metforminu a zvýšeným rizikem laktátové acidózy. Metformin má být vysazen před nebo v době provedení zobrazovacího vyšetření a jeho podávání nesmí být znovu zahájeno nejméně 48 hodin po provedení vyšetření za předpokladu, že byla znovu vyhodnocena renální funkce a bylo zjištěno, že je stabilní, viz body 4.2 a 4.5.

##### Operace

Podávání metforminu musí být ukončeno během operace v celkové, spinální nebo epidurální anestézii. Léčba může být znovu zahájena nejdříve 48 hodin po operaci nebo obnovení perorální výživy a za předpokladu, že renální funkce byla znovu vyhodnocena a bylo zjištěno, že je stabilní.

##### Pediatriká populace

Dříve než se zahájí léčba metforminem, musí být potvrzena diagnóza diabetes mellitus typu 2.

Během jednoletých kontrolovaných klinických studií nebyl zaznamenán žádný vliv metforminu na růst a dospívání, avšak nejsou k dispozici žádná data hodnotící dlouhodobý efekt. Proto se doporučuje pečlivé sledování vlivu metforminu na růst a dospívání u dětí a dospívajících, kteří jsou léčeni metforminem.

#### *Děti od 10 do 12 let:*

V kontrolovaných klinických studiích zahrnujících děti a dospívající bylo sledováno pouze 15 pacientů ve věku 10 až 12 let. Přestože se účinnost a bezpečnost metforminu u těchto dětí nelišila od starších dětí a dospívajících, doporučuje se zvláštní opatrnost při předepisování tohoto přípravku dětem ve věku 10 až 12 let.

#### *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.

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 nedostatku vitamínu B12 v souladu s aktuálními klinickými pokyny.

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

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

### *Souběžné použití se nedoporučuje*

#### *Alkohol*

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

#### *Jódové kontrastní látky*

Metformin musí být vysazen před nebo v době provedení zobrazovacího vyšetření a jeho podávání nesmí být znovu zahájeno nejméně 48 hodin po provedení vyšetření za předpokladu, že byla znovu vyhodnocena renální funkce a bylo zjištěno, že je stabilní, viz body 4.2 a 4.4.

### *Kombinace vyžadující opatrnost při 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. Pokud je to nutné upravuje se dávkování metforminu během léčby s příslušnými přípravky a při jejich vysazení.

### *Transportéry pro organické kationty (OCT)*

Metformin je substrátem pro oba transportéry OCT1 a OCT2

Souběžné podávání metforminu s

- Inhibitory OCT1 (jako je verapamil) může snížit účinnost metforminu.
- Induktory OCT1 (jako je rifampicin) může zvýšit gastrointestinální absorpci a účinnost metforminu.
- Inhibitory OCT2 (jako je cimetidin, dolutegravir, ranolazin, trimethoprim, vandetanib, isavukonazol) může snížit renální vylučování metforminu, což povede ke zvýšení koncentrace metforminu v plazmě.
- Inhibitory obou OCT1 a OCT2 (jako krizotinib, olaparib) může 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 OCT / induktory 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 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 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

Plodnost samců a samic krys nebyla metforminem ovlivněna, když byl podáván v dávce 600 mg/kg/den, což je dávka asi třikrát vyšší než maximální denní dávka doporučená u lidí podle tělesného povrchu.

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

Metformin podávaný ve formě monoterapie nezpůsobuje hypoglykémii, a proto nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

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

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

Během zahájení léčby byly nejčastějším nežádoucím účinkem nevolnost, zvracení, průjem, bolest břicha a ztráta chuti k jídlu, které ale ve většině případů spontánně vymizely. Aby se zabránilo vzniku těchto nežádoucích účinků, doporučuje se užít metformin ve 2 nebo 3denních dávkách a dávku pomalu zvyšovat.

Při léčbě metforminem se mohou vyskytnout následující nežádoucí účinky. Frekvence výskytu je rozlišena následovně: velmi časté:  $\geq 1/10$ ; časté:  $> 1/100$  až  $< 1/10$ ; méně časté:  $> 1/1000$  až  $< 1/100$ ; vzácné:  $> 1/10000$  až  $< 1/1000$ ; velmi vzácné  $< 1/10000$ , není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině 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 nevolnost, zvracení, průjem, bolest břicha a ztráta chuti. Tyto nežádoucí účinky se nejčastěji vyskytují na začátku léčby a ve většině případů samovolně vymizí. Jako prevence se doporučuje užívat metformin rozděleně do 2 nebo 3 dávek během jídla nebo po jídle. Pomalé zvyšování dávky rovněž může zlepšit gastrointestinální snášenlivost.

#### Poruchy jater a žlučových cest

*Velmi vzácné:* Jednotlivě hlášené případy abnormalit jaterních funkčních testů nebo hepatitida, projevující se po vysazení metforminu.

#### Poruchy kůže a podkožní tkáň

*Velmi vzácné:* Kožní reakce jako je erytém, pruritus, kopřivka.

#### *Pediatrická populace*

Nežádoucí účinky zaznamenané v jednoletých postmarketingových a v kontrolovaných klinických studiích u pediatrické populace ve věku 10 až 16 let se svojí povahou a závažností nelišily od nežádoucích účinků hlášených 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**

Hypoglykémie 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: Léciva snižující hladinu glukózy v krvi, kromě inzulínů, biguanidy  
ATC kód: A10BA02

#### Mechanismus účinku

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

Metformin může účinkovat třemi mechanismy:

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

Metformin stimuluje intracelulární syntézu glykogenu účinkem na glykogensyntázu.

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

#### Farmakodynamické účinky

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

Analýza výsledků u pacientů s nadváhou léčených metforminem po selhání léčby pouhou dietou prokázala

- signifikantní snížení absolutního rizika komplikací souvisejících s diabetes mellitus 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 sulphonylurey a s podáváním inzulínu v monoterapii (40,1 případů/1000 pacientů, léčených po dobu 1 roku),  $p=0,0034$ .
- signifikantní snížení absolutního rizika úmrtnosti spojené s diabetes mellitus: 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 sulphonylurey 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, ( $p=0,01$ );

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

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

#### *Pediatrická populace*

V jednoletých kontrolovaných klinických studiích na omezené pediatrické populaci ve věku 10 až 16 let byla prokázána stejná odpověď v glykemické kontrole jako u dospělých.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce:

Po podání perorální dávky tablety metformin hydrochloridu je maximální plasmatické koncentrace  $C_{max}$  dosaženo přibližně za 2,5 hodiny ( $t_{max}$ ). Absolutní biologická dostupnost dávky 500 nebo 850 mg metformin hydrochloridu ve formě tablet je u zdravých osob přibližně 50-60 %. Po podání perorální dávky byla neabsorbovaná frakce ve stolici 20-30 %.

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

Při doporučeném dávkování metforminu a obvyklých dávkovacích schématech je ustálených koncentrací v plasmě dosaženo za 24 až 48 hodin a obecně jsou tyto koncentrace menší než 1 mikrogram/ml. Při kontrolovaných klinických studiích maximální hladiny metforminu v plasmě ( $C_{max}$ ) nepřekročily 5 mikrogram/ml, a to dokonce při podávání maximálních dávek.

Potrava snižuje rozsah a mírně zpožďuje absorpci metforminu. Po perorálním podání tablety 850 mg byly pozorovány o 40 % nižší maximální plasmatické koncentrace, 25% pokles AUC (plochy pod křivkou) a prodloužení doby do dosažení maximální plasmatické koncentrace o 35 minut. Klinická relevance těchto zjištění není známa.

### Distribuce:

Vazba na plasmatické proteiny je zanedbatelná. Část metforminu vstupuje do erytrocytů. Maximální koncentrace v krvi je nižší než maximální koncentrace v plasmě a objevuje se přibližně ve stejnou dobu. Červené krvinky nejpravděpodobněji představují sekundární distribuční kompartment. Střední objem distribuce ( $V_d$ ) se pohybuje v rozsahu 63 až 276 l.

### Biotransformace:

Metformin je nezměněn vylučován do moči. U lidí nebyly identifikovány žádné metabolity.

### Eliminace:

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

Při poškozených renálních funkcích je renální clearance snížena úměrně clearanci kreatininu, a proto je poločas eliminace prodloužen, což vede ke zvýšeným hladinám metforminu v plasmě.

### Charakteristiky u zvláštních skupin pacientů

#### *Porucha funkce ledvin*

Dostupné údaje týkající se pacientů s mírnou 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).

#### Pediatrická populace

Studie po podání jednorázové dávky: po podání jednorázové dávky 500 mg metformin hydrochloridu vykazovali pediatričtí pacienti stejný farmakokinetický profil jako dospělí.

Studie po opakovaném podání: k dispozici jsou údaje pouze z jedné studie. Po opakovaném podání 500 mg 2x denně po dobu 7 dní pediatrickým pacientům byly maximální plazmatické koncentrace ( $C_{max}$ ) sníženy asi o 33 % a systémové expozice ( $AUC_{0-t}$ ) o 40 % ve srovnání s dospělými diabetiky, kterým byly podávány opakované dávky 500 mg 2 x denně po dobu 14 dní. Jelikož jsou dávky individuální, a upravené podle glykemické kontroly, mají tyto výsledky omezený klinický význam.



### **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 neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1. Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety

Povidon K 30

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Magnesium-stearát

#### Potahová vrstva:

Hypromelosa (E464)

Oxid titaničitý (E171)

Makrogol 400

### **6.2. Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3. Doba použitelnosti**

2 roky

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

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

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

PVC/PVdC/Al průhledné nebo neprůhledné blistry.

Velikosti balení: 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 180 a 600 potahovaných tablet.

HDPE lahvička s vysoušedlem a PP víčkem.

Velikost balení: 60, 100 a 180 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

Žádné zvláštní požadavky.

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

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Radlická 3185/1c  
150 00 Praha  
Česká republika

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

18/247/07-C

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

Datum první registrace: 18. 4. 2007

Datum posledního prodloužení registrace: 28. 10. 2009

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

4. 11. 2022