

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Metformin Sandoz 500 mg tablety s prodlouženým uvolňováním  
Metformin Sandoz 750 mg tablety s prodlouženým uvolňováním  
Metformin Sandoz 1000 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Metformin Sandoz 500 mg tablety s prodlouženým uvolňováním:  
Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 500 mg metformin-hydrochloridu, což odpovídá 390 mg metforminu.

Metformin Sandoz 750 mg tablety s prodlouženým uvolňováním:  
Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 750 mg metformin-hydrochloridu, což odpovídá 585 mg metforminu.

Metformin Sandoz 1000 mg tablety s prodlouženým uvolňováním:  
Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 1000 mg metformin-hydrochloridu, což odpovídá 780 mg metforminu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tablety s prodlouženým uvolňováním.

Metformin Sandoz 500 mg tablety s prodlouženým uvolňováním:  
Téměř bílé, oválné, bikonvexní potahované tablety, hladké na obou stranách.  
Přibližné rozměry 15 x 8,5 mm.

Metformin Sandoz 750 mg tablety s prodlouženým uvolňováním:  
Téměř bílé, bikonvexní potahované tablety tvaru tobolky, hladké na obou stranách.  
Přibližné rozměry 19,1 x 9,3 mm.

Metformin Sandoz 1000 mg tablety s prodlouženým uvolňováním:  
Téměř bílé, oválné, bikonvexní potahované tablety, hladké na obou stranách.  
Přibližné rozměry 20,4 x 9,7 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Léčba diabetu mellitu 2. typu u dospělých, zvláště u obézních pacientů tam, kde samotné dietní opatření a cvičení nestačí udržet přiměřenou glykémii.

Přípravek Metformin Sandoz tablety s prodlouženým uvolňováním může být užíván v monoterapii nebo v kombinaci s ostatními perorálními antidiabetiky nebo s inzulínem.

## **4.2 Dávkování a způsob podání**

### Dávkování

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

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

Obvyklá úvodní dávka je jedna tableta Metformin Sandoz 500 mg s prodlouženým uvolňováním jednou denně.

Po 10 až 15 dnech by měla být dávka upravena podle hladiny glykémie. Pomalé zvyšování dávky může zlepšit gastrointestinální toleranci. Maximální doporučená dávka metformin-hydrochloridu je 4 tablety přípravku Metformin Sandoz 500 mg s prodlouženým uvolňováním denně.

Zvyšování dávky by mělo být prováděno každých 10-15 dní v dávkových intervalech 500 mg týdně až do maximální dávky 2000 mg denně večer při jídle. Pokud není dosaženo kontroly glykémie při dávce přípravku Metformin Sandoz 2000 mg jednou denně, může být zváženo dávkování 1000 mg přípravku Metformin Sandoz dvakrát denně, ráno a večer při jídle. Pokud stále není dosaženo kontroly glykémie, mohou být pacienti převedeni na metformin-hydrochlorid s okamžitým uvolňováním v maximální dávce 3000 mg denně.

U pacientů, kteří jsou již léčeni metforminem ve formě tablet, by měla úvodní dávka přípravku Metformin Sandoz s prodlouženým uvolňováním odpovídat denní dávce metforminu s okamžitým uvolňováním. U pacientů léčených metforminem dávkou vyšší než 2000 mg denně není změna na Metformin Sandoz s prodlouženým uvolňováním doporučována.

Pokud se zvažuje převedení z jiného perorálního antidiabetika, je třeba přerušit jeho užívání a zahájit léčbu přípravkem Metformin Sandoz v dávkách uvedených výše.

Metformin Sandoz 750 mg a 1000 mg tablety s prodlouženým uvolňováním jsou určeny pro pacienty, kteří jsou již léčeni metforminem ve formě tablet (s prodlouženým nebo okamžitým uvolňováním).

Dávka přípravku Metformin Sandoz 750 mg a 1000 mg tablety s prodlouženým uvolňováním má být ekvivalentní užívané denní dávce metforminu ve formě tablet (s prodlouženým nebo okamžitým uvolňováním), až do maximální dávky 1500 mg, resp. 2000 mg, podávané večer při jídle.

#### ***Kombinace s inzulínem***

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

U pacientů, kteří již byli léčeni metforminem a inzulínem v kombinované léčbě, by dávka přípravku Metformin Sandoz 750 mg nebo 1000 mg tablety s prodlouženým uvolňováním měla odpovídat denní dávce tablet metforminu až do maximální dávky 1500 mg, resp. 2000 mg, podávané večer při jídle, zatímco dávka inzulínu se upravuje na základě měření hladiny glykémie.

#### ***Starší pacienti***

Vzhledem k možnosti snížení renálních funkcí u pacientů vyššího věku by mělo být dávkování metforminu upraveno podle renálních funkcí. Je nutné provádět pravidelné hodnocení renálních funkcí (viz. 4.4).

#### *Porucha funkce ledvin*

Rychlost glomerulární filtrace (GFR) má být vyšetřena před zahájením léčby přípravky 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*

Protože nejsou k dispozici dostatečné údaje, není používání přípravku Metformin Sandoz tablety s prodlouženým uvolňováním u dětí doporučeno.

#### Způsob podání

K perorálnímu podání.

Tablety se nemají žvýkat, dělit nebo drtit. Mají se užít celé a zapít 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
- Závažné renální selhání (GFR < 30 ml/min).
- Akutní stav s možností narušení funkce ledvin, například:
  - dehydratace
  - těžká 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, která se nejčastěji vyskytuje při

akutním zhoršení renální funkce nebo při kardiorespiračním 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 vyhledat zdravotnického odborníka.

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.

#### Renální funkce

Rychlost glomerulární filtrace (GFR) 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).

#### 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.

#### Chirurgický výkon

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.

#### Další opatření

Všichni pacienti by měli pokračovat v dietních opatřeních s pravidelným rozložením příjmu cukru v průběhu dne. Pacienti s nadváhou by měli 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 nevyvolává hypoglykémii, je však doporučována opatrnost při používání v kombinaci s inzulínem nebo jinými perorálními antidiabetiky (např. deriváty sulfonylurey nebo meglitinidy).

Obaly tablet mohou být přítomny ve stolici. Pacienti by měli být poučeni, že je to v pořádku.

#### **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 případě hladovění nebo při malnutrici nebo poruše funkce jater.

###### *Jodové 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 lokální) a sympatomimetika)*

Může být nutné častější sledování hladiny glykémie, zvláště v úvodu léčby. V případě nutnosti upravte dávku metforminu během léčby s příslušným léčivým přípravkem a při 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) 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 eliminaci metforminu.

Je proto doporučována opatrnost, a to zejména u pacientů s poruchou funkce ledvin, kdy tyto léky jsou podávány současně s metforminem, protože koncentrace metforminu v plazmě se může zvýšit. Jestliže je to potřebné, úprava dávky metforminu může být zvažována, jelikož inhibitory OCT / induktory mohou mít vliv na účinnost metforminu.

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

### Těhotenství

Nekontrolovaná hyperglykémie v perikoncepční fázi a během těhotenství je spojena se zvýšeným rizikem vrozených 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.

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/dětí nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky. Protože však jsou k dispozici pouze omezené údaje, není kojení během léčby metforminem doporučeno. Mělo by být provedeno rozhodnutí, zda přerušit kojení, při zvážení přínosu kojení a možného rizika nežádoucích účinků pro dítě.

### Fertilita

Fertilita samců a samic potkanů nebyla ovlivněna metforminem, který byl podáván 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 při samostatném užívání 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 údajích a v kontrolovaných klinických studiích byly hlášeny nežádoucí účinky u pacientů léčených metforminem 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 vyskytnout následující nežádoucí účinky:

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

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

## Poruchy metabolismu a výživy

### *Časté*

- Snížení hladiny/nedostatek vitamínu B12 (viz bod 4.4.)

### *Velmi vzácné*

- Laktátová acidóza (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

## Poruchy nervového systému

### *Časté:*

- Poruchy chuti

## Gastrointestinální poruchy

### *Velmi časté*

- Gastrointestinální poruchy jako nevolnost, zvracení, průjem, bolesti břicha a ztráta chuti k jídlu. Tyto nežádoucí účinky se nejčastěji objevují při zahájení léčby a ve většině případů spontánně ustoupí. K zabránění vzniku těchto nežádoucích účinků se doporučuje užívat metformin během jídla nebo po něm. Pomalé navyšování dávek může také zvýšit gastrointestinální toleranci.

## Poruchy jater a žlučových cest

### *Velmi vzácné*

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

## Poruchy kůže a podkožní tkáně

### *Velmi vzácné*

- Kožní reakce, jako zarudnutí, svědění 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 prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

## **4.9 Předávkování**

Hypoglykémie nebyla při dávkách metformin-hydrochloridu do 85 g pozorována, ačkoliv se za takových okolností vyskytovala laktátová acidóza. 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: léčiva k terapii diabetu, kromě inzulinů, biguanidy; ATC kód: A10BA02

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

#### Mechanismus účinku

Metformin může účinkovat 3 různými mechanismy:

- snižuje jaterní produkci glukózy inhibicí glukoneogeneze a glykogenolýzy
- ve svazech zvýšením citlivosti na inzulín usnadňuje vychytávání a utilizaci glukózy v periferních tkáních
- opožděním intestinální absorpce glukózy.

Metformin stimuluje intracelulární syntézu glykogenu působením na glykogensyntázu.

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

#### Farmakodynamické účinky

Klinické studie prokázaly, že hlavní neglykemický efekt metforminu spočívá ve váhové stabilitě nebo v mírném váhovém úbytku.

U lidí, nezávisle na jeho působení na glykémii, 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 hladinu celkového cholesterolu, LDL cholesterolu a triglyceridů. Podobný účinek nebyl prokázán u lékových forem s prodlouženým uvolňováním, pravděpodobně z důvodu podávání večer, a může se vyskytnout i zvýšení triglyceridů.

#### Klinická účinnost

Prospektivní randomizovaná studie (UKPDS) prokázala dlouhodobou výhodu intenzivní kontroly krevního cukru u dospělých pacientů s nadváhou trpících diabetem 2. typu léčených metforminem s okamžitým uvolňováním v první linii léčby po selhání diety.

Analýza výsledků u pacientů s nadváhou, léčených pomocí metforminu po selhání samotné diety, prokázala:

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

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

U diabetu 1. 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 s prodlouženým uvolňováním se absorpce metforminu významně zpomaluje ve srovnání s tabletami s okamžitým uvolňováním s  $T_{max}$  7 hodin ( $T_{max}$  u tablety s okamžitým uvolňováním je 2,5 hodiny).

Při ustáleném stavu se, podobně jako u tablety s okamžitým uvolňováním,  $C_{max}$  a AUC nezvyšovaly úměrně k podané dávce. AUC po jednorázové perorální dávce 2000 mg metforminu s prodlouženým uvolňováním je podobná jako po podání dávky 1000 mg metforminu s okamžitým uvolňováním dvakrát denně.

Intraindividuální variabilita  $C_{max}$  a AUC metforminu s prodlouženým uvolňováním je srovnatelná s variabilitou pozorovanou u tablet metforminu s okamžitým uvolňováním.

Při podání tablety s prodlouženým uvolňováním nalačno je AUC snížena o 30 % ( $C_{max}$  ani  $T_{max}$  nejsou ovlivněny).

Průměrná absorpce metforminu z lékové formy s prodlouženým uvolňováním téměř není ovlivněna složením potravy.

Po opakovaném podávání dávky až 2000 mg metforminu s prodlouženým uvolňováním nebyla pozorována kumulace.

Po jednorázovém perorálním podání 1500 mg metforminu v 750mg lékové formě s prodlouženým uvolňováním je dosaženo průměrné maximální plasmatické koncentrace 1193 ng/ml s mediánem 5 hodin a rozmezím 4 až 12 hodin.

Byla prokázána bioekvivalence 750mg tablet s prodlouženým uvolňováním s 500mg tabletami s prodlouženým uvolňováním podávanými v dávce 1500 mg s ohledem na  $C_{max}$  a AUC u zdravých jedinců po jídle a nalačno.

Po jednorázovém perorálním podání jedné 1000mg tablety metforminu s prodlouženým uvolňováním po jídle je dosaženo průměrné maximální plasmatické koncentrace 1214 ng/ml s mediánem 5 hodin (v rozmezí od 4 do 10 hodin).

Byla prokázána bioekvivalence 1000mg tablet metforminu s prodlouženým uvolňováním s 500mg tabletami metforminu s prodlouženým uvolňováním podávanými v dávce 1000 mg s ohledem na  $C_{max}$  a AUC u zdravých jedinců po jídle a nalačno.

Při podání 1000mg tablety metforminu s prodlouženým uvolňováním po jídle se AUC zvýšila asi o 77 % ( $C_{max}$  se zvýšila o 26 % a  $T_{max}$  se mírně prodloužila asi o 1 hodinu).

### Distribuce

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

### Biotranformace

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

### Eliminace

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

Při poruše funkce ledvin je snížena 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**

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*

Kyselina stearová

Šelak

Povidon (Kollidon 30)

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Magnesium-stearát

#### *Potahová vrstva tablety*

Hypromelosa

Hyprolosa

Oxid titaničitý (E171)

Propylenglykol

Makrogol 6000

Mastek

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

Blistr i lahvička:  
3 roky

Lahvička: Doba použitelnosti po prvním otevření je 4 měsíce.

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

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

#### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

PVC/PVDC//Al blistr

Velikost balení: 30, 60 a 100 tablet v blistrech.

HDPE lahvička s PP dětským bezpečnostním uzávěrem

*Metformin Sandoz 500 mg tablety s prodlouženým uvolňováním*  
*Metformin Sandoz 1000 mg tablety s prodlouženým uvolňováním*  
Velikost balení: 30, 60, 100 a 120 tablet v lahvičce.

*Metformin Sandoz 750 mg tablety s prodlouženým uvolňováním*  
Velikost balení: 30, 60 a 120 tablet v lahvičce.

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**

Sandoz s.r.o., Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4 – Nusle, Česká republika

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

Metformin Sandoz 500 mg tablety s prodlouženým uvolňováním: 18/024/21-C  
Metformin Sandoz 750 mg tablety s prodlouženým uvolňováním: 18/025/21-C  
Metformin Sandoz 1000 mg tablety s prodlouženým uvolňováním: 18/026/21-C

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

Datum první registrace: 14. 3. 2023  
Datum posledního prodloužení registrace:

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

9. 10. 2023