

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Siofor 850 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Bílá, oválná potahovaná tableta s půlicí rýhou po obou stranách.

Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Léčba diabetu mellitu 2. typu, zejména u pacientů s nadváhou, v případě, že dietní opatření a cvičení nevedou k dostatečné regulaci glykemie.

- Siofor lze použít u dospělých s diabetem mellitem 2. typu k monoterapii nebo v kombinaci s ostatními perorálními antidiabetiky nebo s inzulinem.
- Siofor lze použít u dětí starších 10 let a dospívajících s diabetem mellitem 2. typu k monoterapii nebo v kombinaci s inzulinem.

Snížení diabetických komplikací bylo prokázáno u dospělých pacientů s diabetem 2. typu a nadváhou, kteří byli léčeni metformin hydrochloridem jako lékem první volby poté, co předepsaná dieta selhala (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 ostatními perorálními antidiabetiky*

Obvyklá zahajovací dávka je 1 potahovaná tableta 2krát nebo 3krát denně během jídla nebo po jídle.

Dávkování by mělo být po 10 až 15 dnech upraveno podle naměřených hladin glukózy v krvi. Pomalé zvyšování dávky může zlepšit gastrointestinální snášenlivost.

Maximální doporučená dávka metformin hydrochloridu je 3 g denně, užívá se ve třech jednotlivých dávkách.

Plánujete-li přechod z léčby jiným perorálním antidiabetikem, přerušte podávání jiného léčiva a léčbu metformin hydrochloridem zahajte výše uvedenou dávkou.

### *Kombinace s inzulinem*

Pro dosažení lepší kontroly hladiny glukózy v krvi lze použít metformin hydrochlorid a inzulín v kombinované terapii. Obvyklé počáteční dávkování metformin hydrochloridu je 850 mg 2krát nebo 3krát denně, zatímco dávka inzulínu se upraví podle naměřených hladin glukózy v krvi.

### *Starší pacienti*

Vzhledem k možnému snížení funkce ledvin u starších pacientů by dávkování metformin hydrochloridu mělo být upraveno v závislosti na funkčnosti ledvin. Pravidelné hodnocení funkce ledvin je nezbytné (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 dalšího progresu 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	3000 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). Úvodní dávkou je nejvýše polovina maximální dávky.
30–44	1000 mg	
< 30	-	Metformin je kontraindikován.

### *Pediatrická populace*

*Monoterapie a kombinace s inzulinem:*

- Siofor mohou užívat děti starší 10 let a dospívající.
- Obvyklá počáteční dávka je 500 mg nebo 850 mg metformin hydrochloridu jedenkrát denně během jídla nebo po jídle.

Dávkování by mělo být po 10 až 15 dnech upraveno podle naměřených hladin glukózy v krvi. Pomalé zvyšování dávky může zlepšit gastrointestinální snášenlivost.

Maximální doporučená dávka metformin hydrochloridu je 2 g denně, užívá se ve 2 nebo 3 jednotlivých dávkách.

### **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 prekóma
- Závažné renální selhání (GFR < 30 ml/min)
- Akutní stavy, které mohou ovlivnit funkci ledvin, např.: dehydratace, závažná infekce, šok
- Intravaskulární podání jodovaných kontrastních látek (viz bod 4.4.)
- Onemocnění, která mohou ve tkáních vyvolat hypoxii (zejména akutní nebo zhoršující se chronické onemocnění), např.:

- dekompenzované srdeční selhání
  - respirační selhání
  - infarkt myokardu v nedávné době
  - šok
- Jaterní nedostatečnost, 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 kardiorepiračním onemocnění či sepsi. K akumulaci metforminu dochází při akutním zhoršení renální funkce; tím se pak zvyšuje riziko laktátové acidózy. V případě dehydratace (závažný průjem nebo zvracení, horečka nebo snížený příjem tekutin) má být metformin dočasně vysazen a doporučuje se kontakt se zdravotnickým odborníkem. Podávání léčivých přípravků, které mohou akutně narušit renální funkci (jako jsou antihypertenziva, diuretika a NSAID), má být u pacientů léčených metforminem zahajováno s opatrností. Další rizikové faktory laktátové acidózy jsou nadměrné požívání alkoholu, jaterní insuficience, nedostatečně kontrolovaný diabetes, ketóza, dlouhotrvající hladovění a jakékoli stavy související s hypoxií, stejně jako souběžné užívání léčivých přípravků, které mohou způsobit laktátovou acidózu (viz body 4.3 a 4.5).

##### *Diagnóza:*

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.

Lékař by měl pacienty upozornit na riziko a příznaky laktátové acidózy.

##### Funkce ledvin

Protože se metformin vylučuje ledvinami, před zahájením léčby má být vyšetřena rychlost glomerulární filtrace a následně v pravidelných intervalech kontrolována, viz bod 4.2.:

- alespoň jednou ročně u pacientů s normální funkcí ledvin
- alespoň dvakrát až čtyřikrát ročně u pacientů s clearance kreatininu na spodní mezi normálních hodnot, a u starších pacientů.

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.

U starších pacientů je snížení funkce ledvin časté a asymptomatické. Zvláštní pozornost vyžadují případy, kdy může dojít ke zhoršení funkce ledvin, např. při zahájení léčby antihypertenzivy, diuretiky nebo při zahájení terapie nesteroidními antirevmatiky (NSA).

##### 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).

##### Aplikace jodovaných kontrastních látek

Intravaskulární podání jodovaných 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.

### Další upozornění:

- Všichni pacienti by měli i nadále dodržovat předepsanou dietu s pravidelným přísunem sacharidů během dne. Pacienti s nadváhou by měli pokračovat v dietě omezující přísun energie.
- Obvyklá laboratorní vyšetření používaná k monitorování diabetu by měla být prováděna pravidelně.
- Samotný metformin nevyvolává hypoglykemii; opatrnosti je zapotřebí při jeho současném užívání v kombinaci s inzulinem nebo jinými perorálními antidiabetiky (např. deriváty sulfonylurey nebo meglitinidy).
- Metformin může snižovat sérové hladiny vitamínu B<sub>12</sub>. Riziko nízkých hladin vitamínu B<sub>12</sub> se zvyšuje se zvyšující se dávkou metforminu, délkou léčby a/nebo u pacientů s rizikovými faktory, o nichž je známo, že způsobují nedostatek vitamínu B<sub>12</sub>. V případě podezření na nedostatek vitamínu B<sub>12</sub> (např. anémie nebo neuropatie) je třeba sledovat sérové hladiny vitamínu B<sub>12</sub>. U pacientů s rizikovými faktory způsobujícími nedostatek vitamínu B<sub>12</sub> může být nutné pravidelné sledování vitamínu B<sub>12</sub>. Léčba metforminem by měla pokračovat tak dlouho, dokud je tolerována a není kontraindikována, a měla by být zajištěna vhodná korekční léčba nedostatku vitamínu B<sub>12</sub> v souladu s aktuálními klinickými pokyny.

### Pediatrická populace

Diagnóza diabetu 2. typu má být potvrzena před zahájením léčby metforminem.

V jednoletých kontrolovaných klinických studiích nebyl zaznamenán vliv metforminu na růst a pohlavní dospívání, avšak výsledky dlouhodobého sledování těchto specifických parametrů nejsou k dispozici. Proto se u dětí léčených metforminem, a to zejména prepubertálních dětí, doporučuje pečlivé sledování účinku metforminu na tyto parametry.

#### *Děti 10–12 let*

Do kontrolovaných klinických studií prováděných u dětí a dospívajících bylo zařazeno jen 15 subjektů ve věku 10 a 12 let. I když se účinnost a bezpečnost metforminu u těchto dětí nelišila od účinnosti a bezpečnosti u starších dětí a dospívajících, při předepisování dětem ve věku 10 a 12 let se doporučuje zvláštní opatrnost.

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

### ***Současné užívání se nedoporučuje***

#### Alkohol

Intoxikace alkoholem je spojená se zvýšeným rizikem laktátové acidózy, a to zvláště při:

- hladovění, malnutrici,
- nebo poruše funkce jater

Konzumaci alkoholu nebo užívání léčivých přípravků s obsahem alkoholu je třeba se vyhýbat.

#### Jodované 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.

Intravaskulární podání jodovaných kontrastních látek může vést k selhání ledvin s následnou akumulací metforminu a zvýšeným rizikem laktátové acidózy.

### ***Kombinace vyžadující zvláštní opatrnost***

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 vnitřním hyperglykemickým účinkem (např. glukokortikoidy (systémové a lokální podání) a sympatomimetika)

Mohlo by být potřeba častější sledování hladiny glukózy v krvi, a to zvláště na začátku léčby. Je-li to nutné, upravujte dávkování metforminu během léčby příslušnými léčivými přípravky a po jejím ukončení.

#### 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.

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

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

### Těhotenství

Nekontrolovaný diabetes v těhotenství (gestační nebo permanentní) je spojen se zvýšeným rizikem kongenitálních abnormalit a perinatální mortality.

Omezené množství údajů získaných při použití metforminu u těhotných žen nenaznačuje zvýšené riziko kongenitálních abnormalit. Studie na zvířatech nenaznačují žádné škodlivé účinky na průběh těhotenství, vývoj embrya nebo plodu, porod či postnatální vývoj (viz bod 5.3).

Plánuje-li pacientka otěhotnět nebo je-li těhotná, doporučuje se, aby diabetes nebyl léčen metforminem, ale aby k udržení hladin glukózy v krvi co nejbližší normálním hodnotám byl použit inzulín, a tím se snížilo riziko malformací plodu.

### Kojení

Metformin se vylučuje do lidského mateřského mléka. U kojených novorozenců/kojenců léčených matek nebyl prokázán žádný účinek metforminu. Avšak protože k dispozici jsou jen omezené údaje, kojení se v průběhu léčby metforminem nedoporučuje. Rozhodnutí, zda přerušit kojení, by mělo být provedeno s ohledem na přínosy kojení a možné riziko nežádoucích účinků na dítě.

### Fertilita

Fertilita samců nebo samic potkanů nebyla metforminem ovlivněna, když byl podáván v dávkách 600 mg/kg/den, které jsou při srovnání plochy povrchu těla přibližně trojnásobkem maximální doporučené denní dávky pro člověka.

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

Metformin při monoterapii nezpůsobuje hypoglykémii, a proto nemá žádný nebo zanedbatelný vliv na schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje. Při používání metforminu v kombinaci s jinými antidiabetiky (deriváty sulfonylurey, inzulinem, meglitinidy) by však pacienti měli být na riziko vzniku hypoglykemie upozorněni.

## 4.8 Nežádoucí účinky

Při léčbě metforminem se mohou vyskytnout následující nežádoucí účinky.

Četnost výskytu je definována následovně:

Velmi častý ( $\geq 1/10$ )

Častý ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ )

Méně častý ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ )

Vzácný ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ )

Velmi vzácný ( $< 1/10000$ )

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

### Poruchy metabolismu a výživy

*Časté:* Snížení/nedostatek vitamínu B<sub>12</sub> (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, bolesti břicha a ztráta chuti k jídlu. Tyto nežádoucí účinky se vyskytují nejčastěji při zahajování léčby a ve většině případů spontánně odezní. V rámci jejich prevence se doporučuje užívat metformin ve 2 nebo 3 denních dávkách během jídla nebo po jídle. Gastrointestinální snášenlivost lze zlepšit i pomalým zvyšováním dávky.

### Poruchy jater a žlučových cest

*Velmi vzácné:*

Ojedinelé případy abnormalit v jaterních funkčních testech nebo hepatitida, které vymizí po vysazení metforminu

### Poruchy kůže a podkožní tkáně

*Velmi vzácné:*

Kožní reakce jako erytém, svědění, kopřivka

### Pediatrická populace

V publikovaných a poregistračních údajích a v kontrolovaných klinických studiích provedených u omezeného vzorku pediatrické populace ve věku 10 až 16 let dokumentujících léčbu v průběhu jednoho roku bylo hlášení nežádoucích účinků obdobné jako hlášení u dospělých, a to jak z hlediska povahy tak i závažnosti.

### 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 pozorována ani po požití dávek až do 85 g metformin hydrochloridu, ačkoliv laktátová acidóza se za těchto podmínek objevila. Výrazné předávkování metforminem nebo přítomnost rizikových faktorů mohou vést k laktátové acidóze. Laktátová acidóza je závažný zdravotní stav, který vyžaduje hospitalizaci pacienta. Nejúčinnější metodou pro odstranění laktátu a metforminu je hemodialýza.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: ANTIDIABETIKA, KROMĚ INZULINŮ, BIGUANIDY

Kód ATC: A10BA02

#### Mechanismus účinku

Metformin může působit prostřednictvím tří mechanismů:

- (1) Snížením tvorby glukózy v játrech inhibicí glukoneogeneze a glykogenolýzy;
- (2) Ve svalech zvýšením citlivosti na inzulín, zlepšením vychytávání a využití glukózy na periférii;
- (3) Oddálením absorpce glukózy ve střevech.

Ovlivněním glykogensyntázy stimuluje metformin intracelulární syntézu glykogenu. Metformin zvyšuje transportní kapacitu všech dosud známých typů membránových přenašečů glukózy (GLUT).

#### Farmakodynamické účinky

Metformin je biguanid s antihyperglykemickým účinkem, snižuje jak bazální, tak i postprandiální hladinu glukózy v plasmě. Nestimuluje sekreci inzulínu, a proto nezpůsobuje hypoglykémii.

U člověka metformin příznivě ovlivňuje metabolismus tuků, a to nezávisle na ovlivnění glykémie. Tento účinek byl při terapeutických dávkách pozorován v kontrolovaných střednědobých i dlouhodobých klinických studiích; metformin snižuje hladinu celkového cholesterolu, LDL cholesterolu a triglyceridů.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

Prospektivní randomizovaná studie (UKPDS) potvrdila dlouhodobý přínos intenzivní kontroly hladiny glukózy v krvi u dospělých pacientů s diabetem typu 2.

Analýza výsledků u pacientů s nadváhou léčených metformin hydrochloridem poté, co se neosvědčila pouze předepsaná dieta, odhalila:

- významné snížení absolutního rizika všech komplikací spojených s diabetem ve skupině pacientů léčených metformin hydrochloridem (29,8 případů/1000 pacientů/rok) ve srovnání se samotnou dietou (43,3 případů/1000 pacientů/rok),  $p = 0,0023$ , a ve srovnání se skupinami pacientů léčených kombinací s deriváty sulfonylurey a inzulínovou monoterapií (40,1 případů/1000 pacientů/rok),  $p = 0,0034$ ;
- významné snížení absolutního rizika mortality v souvislosti s diabetem: metformin hydrochlorid - 7,5 případů/1000 pacientů/rok, samotná dieta - 12,7 případů/1000 pacientů/rok ( $p = 0,017$ );
- významné snížení absolutního rizika celkové mortality: metformin hydrochlorid - 13,5 případů/1000 pacientů/rok ve srovnání se samotnou dietou - 20,6 případů/1000 pacientů/rok ( $p = 0,011$ ), a ve srovnání se skupinami pacientů léčených kombinací s deriváty sulfonylurey a inzulínovou monoterapií 18,9 případů/1000 pacientů/rok ( $p = 0,021$ );
- významné snížení absolutního rizika infarktu myokardu: metformin hydrochlorid - 11 případů/1000 pacientů/rok, samotná dieta - 18 případů/ 1000 pacientů/rok ( $p = 0,01$ ).

Přínos z hlediska klinických výsledků nebyl u metformin hydrochloridu při použití jako léku druhé volby v kombinaci s deriváty sulfonylurey pozorován.

U diabetu typu 1 byla kombinace metformin hydrochloridu a inzulínu použita u vybraných pacientů. Klinické přínosy této kombinace však nebyly formálně potvrzeny.

#### Pediatrická populace

Kontrolované klinické studie provedené u omezeného vzorku pediatrické populace ve věku 10–16 let a sledující léčbu po dobu 1 roku prokázaly stejnou kontrolu glykémie, jako byla pozorována u dospělých.

### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Po perorálním podání metformin hydrochloridu je  $T_{max}$  2,5 hodiny. Absolutní biologická dostupnost z tablet s obsahem 500 mg nebo 850 mg metformin hydrochloridu je u zdravých jedinců přibližně 50–60 %. Po perorálním podání bylo ve stolici zjištěno 20–30 % neabsorbovaného léčiva. Po perorálním podání je absorpce metforminu satureovatelná a neúplná. Předpokládá se, že farmakokinetika absorpce metforminu není lineární.

Při doporučených dávkách metformin hydrochloridu a doporučeném dávkovacím schématu je rovnovážné koncentrace v plasmě dosaženo v průběhu 24 až 48 hodin a tato koncentrace obvykle nepřevyšuje hodnotu 1 µg/ml. V kontrolovaných klinických studiích nepřevyšovaly maximální hladiny metforminu v plazmě ( $C_{max}$ ) hodnotu 4 µg/ml, a to ani při maximálních dávkách.

Potrava snižuje míru absorpce metforminu a také ji mírně prodlužuje. Po orálním podání tablety 850 mg metformin hydrochloridu byla zjištěna o 40 % nižší maximální koncentrace v plasmě; pozorováno bylo také snížení AUC (plocha pod křivkou) o 25 % a prodloužení doby pro dosažení maximální koncentrace v plazmě o 35 minut. Klinický význam těchto zjištění není znám.

### Distribuce

Vazba na plazmatické bílkoviny je zanedbatelná. Metformin hydrochlorid se rozděluje do erytrocytů. Maximální koncentrace v krvi je nižší než maximální koncentrace v plazmě a je jí dosaženo přibližně ve stejném čase. Červené krvinky s největší pravděpodobností vytvářejí sekundární distribuční kompartment. Průměrná hodnota distribučního objemu ( $V_d$ ) byla v intervalu 63–276 l.

### Biotransformace

Metformin se vylučuje v moči v nezměněné formě. U člověka nebyly identifikovány žádné metabolity.

### Eliminace

Renální clearance metforminu je > 400 ml/min, což ukazuje, že metformin se vylučuje prostřednictvím glomerulární filtrace a tubulární sekrece. Po perorálním podání je eliminační poločas terminální fáze přibližně 6,5 hodin.

Při poruše funkce ledvin se renální clearance snižuje úměrně ke clearance kreatininu a poločas eliminace se tak prodlužuje, což vede ke zvýšení hladiny metforminu v plazmě.

### Pediatrická populace

*Hodnocení jednorázového podání:*

Po jednorázové dávce 500 mg metformin hydrochloridu byl u pediatrických pacientů prokázán stejný farmakokinetický profil jako u zdravých dospělých.

*Hodnocení opakovaného podání:*

Údaje jsou omezené na jednu studii. Po opakovaném podání 500 mg metformin hydrochloridu dvakrát denně po dobu sedmi dnů byla u pediatrických pacientů maximální koncentrace v plasmě ( $c_{max}$ ) a systémová dostupnost ( $AUC_{0-t}$ ) snížena o cca 33 %, resp. 40 % v porovnání s dospělými diabetiky, kteří užívali opakovaně dávku 500 mg dvakrát denně po dobu 14 dnů. Protože se však dávkování upravuje individuálně podle kontroly glykemie, má tato informace omezenou klinickou významnost.

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

Konvenční studie farmakologické bezpečnosti, toxicity po opakovaném podání, genotoxicity, karcinogenního potenciálu a reprodukční toxicity neodhalily žádná zvláštní rizika pro člověka.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Jádro tablety:



hypromelosa  
povidon  
magnesium-stearát

Potah tablety:

hypromelosa  
makrogol 6000  
oxid titaničitý (E 171)

## **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**

Blistr vyrobený z průhledné pevné PVC/Al folie, krabička.  
Velikost balení: 30, 60 nebo 120 potahovaných tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

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

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

Berlin-Chemie AG  
Glienicke Weg 125  
12489 Berlín, Německo

## **8. REGISTRACNÍ ČÍSLO(A)**

18/647/96-C

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

Datum první registrace: 23. 10. 1996  
Datum posledního prodloužení registrace: 21. 5. 2014

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

24. 4. 2024