

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Metfogamma 850  
filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 850 mg metformínium-chloridu, čo zodpovedá 663 mg metformínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalené tablety

Biele, podlhovasté filmom obalené tablety s deliacou ryhou na oboch stranách. Deliaci ryha iba pomáha rozlomiť tabletu, aby sa dala ľahšie prehltnúť a neslúži na rozdelenie na rovnaké dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Liečba diabetes mellitus 2. typu, najmä u obéznych pacientov, keď sa predpísanou diétou a cvičením samostatným nedosiahne adekvátne kontrola glykémie.

- U dospelých sa Metfogamma 850 môže používať v monoterapii alebo v kombinácii s inými perorálnymi antidiabetikami alebo s inzulínom.
- U detí vo veku od 10 rokov a u dospievajúcich sa Metfogamma 850 môže používať v monoterapii alebo v kombinácii s inzulínom.

Zistilo sa, že použitie metformínium-chloridu ako lieku prvej voľby u dospelých obéznych pacientov s diabetom 2. typu po nedostatočných dietetických opatreniach znižuje výskyt diabetických komplikácií (pozri časť 5.1).

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

*Dospelí s normálnou funkciou obličiek (GFR  $\geq$  90 ml/min)*

##### **Monoterapia a kombinácia s inými perorálnymi antidiabetikami**

Zvyčajná začiatková dávka je 500 mg alebo 850 mg metformínium-chloridu 2 alebo 3-krát denne podávaná počas alebo po jedle.

Po 10 až 15 dňoch sa má dávka upraviť podľa výsledkov glykémie. Postupné zvyšovanie dávky môže zlepšiť gastrointestinálnu znášateľnosť. Maximálna odporúčaná dávka je 3 g metformínium-chloridu denne, užívaná v 3 samostatných dávkach.

Ak sa plánuje prechod z iného perorálneho antidiabetika: prerušte liečbu pôvodným liekom a začnite liečbu metformínom s vyššie uvedenou dávkou.

### Kombinácia s inzulínom

Metformín a inzulín sa môžu použiť v kombinácii za účelom dosiahnutia lepšej kontroly glykémie. Zvyčajná začiatková dávka metformínium-chloridu je 500 alebo 850 mg 2 alebo 3-krát denne, kým dávkovanie inzulínu sa prispôbi na základe výsledkov vyšetrení glykémie.

#### Starší pacienti

Dávkovanie metformínu sa upravuje na základe renálnej funkcie, vzhľadom na možnosť zníženej renálnej funkcie u starších pacientov. Z týchto dôvodov je potrebné pravidelne monitorovať funkciu obličiek (pozri časť 4.4).

#### Porucha funkcie obličiek

Pred začatím liečby metformínom a minimálne raz ročne po jej začatí je potrebné vyhodnotiť GFR.

U pacientov so zvýšeným rizikom ďalšej progresie poruchy funkcie obličiek a u starších osôb je potrebné funkciu obličiek hodnotiť častejšie, napr. každé 3 – 6 mesiacov.

GFR ml/min	Celková maximálna denná dávka (rozdelená na 2 – 3 denné dávky)	Ďalšie uváženie
60 - 89	3 000 mg	Je možné zvážiť zníženie dávky vzhľadom na pokles funkcie obličiek.
45 - 59	2 000 mg	Pred zvážením zahájenia liečby metformínom je potrebné posúdiť faktory, ktoré by mohli zvyšovať riziko laktátovej acidózy (pozri časť 4.4). Úvodná dávka je nanajvyš polovica z maximálnej dávky.
30 - 44	1 000 mg	
< 30	-	Metformín je kontraindikovaný

#### Pediatrická populácia

### Monoterapia a kombinácia s inzulínom

- Metfogamma 850 sa môže používať u detí od 10 rokov a dospelých.
- Zvyčajná začiatková dávka je 500 mg alebo 850 mg metformínium-chloridu jedenkrát denne, podaná počas alebo po jedle.

Po 10 až 15 dňoch sa má dávka upraviť na základe výsledkov glykémie. Postupné zvyšovanie dávky môže zlepšiť gastrointestinálnu znášateľnosť. Maximálna odporúčaná dávka je 2 g metformínium-chloridu denne, užívaná v 2 alebo v 3 samostatných dávkach.

### 4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1;
- Akýkoľvek typ akútnej metabolickej acidózy (ako napríklad laktátová acidóza, diabetická ketoacidóza);
- Diabetická pre-kóma;
- Závažné zlyhanie obličiek (GFR <30 ml/min);
- Akútne ochorenia, ktoré môžu zhoršiť funkciu obličiek, ako je dehydratácia, závažná infekcia, šok;

- Ochorenie, ktoré môže spôsobiť hypoxiu tkanív (predovšetkým akútne alebo zhoršujúce sa chronické ochorenie), napr. dekompenzované srdcové zlyhanie, respiračné zlyhanie, nedávny infarkt myokardu, šok;
- Hepatálna insuficiencia, akútna intoxikácia alkoholom, alkoholizmus.

#### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

##### Laktátová acidóza

Laktátová acidóza, veľmi zriedkavá, ale závažná metabolická komplikácia, ktorá sa najčastejšie vyskytuje pri akútnom zhoršení funkcie obličiek alebo pri kardiorespiračnom ochorení či sepse. Akumulácia metformínu sa objavuje pri akútnom zhoršení funkcie obličiek a zvyšuje riziko laktátovej acidózy.

V prípade dehydratácie (závažná hnačka alebo vracanie, horúčka alebo znížený príjem tekutín) je potrebné dočasne prerušiť podávanie metformínu a odporúča sa kontaktovať zdravotníckeho pracovníka.

Lieky, ktoré môžu akútne narušiť funkciu obličiek (ako napríklad antihypertenzíva, diuretiká a NSAID) sa majú u pacientov liečených metformínom začať podávať s opatrnosťou. Ďalšie rizikové faktory laktátovej acidózy sú nadmerné požívanie alkoholu, hepatálna insuficiencia, nedostatočne kontrolovaný diabetes mellitus, ketóza, dlhotrvajúce hladovanie a akékoľvek stavy spojené s hypoxiou, ako aj súbežné používanie liekov, ktoré môžu spôsobiť laktátovú acidózu (pozri časti 4.3 a 4.5).

Pacienti a/alebo ošetrovatelia musia byť informovaní o riziku laktátovej acidózy. Laktátová acidóza je charakterizovaná acidotickým dyspnoe, bolesťou brucha, svalovými kŕčmi, asténiou a hypotermiou, po ktorých nasleduje kóma. V prípade podozrenia na výskyt príznakov musí pacient prestať užívať metformín a vyhľadať okamžité lekárske ošetrovanie. Diagnostickými laboratórnymi nálezmi sú znížená hodnota pH krvi (<7,35), zvýšené plazmatické hladiny laktátu (>5 mmol/l) a zvýšená aniónová medzera a pomer laktátu/pyruvátu.

##### Funkcia obličiek

GFR je potrebné vyhodnotiť pred začiatkom liečby a pravidelne po ňom, pozri časť 4.2. Metformín je kontraindikovaný u pacientov s GFR <30 ml/min a v prípade výskytu stavov, pri ktorých dochádza k zmene funkcie obličiek, je potrebné ho dočasne prestať podávať, pozri časť 4.3.

##### Funkcie srdca

U pacientov so srdcovým zlyhaním je väčšie riziko hypoxie a renálnej insuficiencie. Pacienti so stabilným chronickým srdcovým zlyhaním môžu užívať metformín iba vtedy, ak sa pravidelne monitorujú ich srdcové a renálne funkcie.

U pacientov s akútnym a nestabilným srdcovým zlyhaním je metformín kontraindikovaný (pozri časť 4.3).

##### Podanie jódových kontrastných látok

Intravaskulárne podávanie jódových kontrastných látok môže viesť k nefropatii vyvolanej kontrastnou látkou, čo spôsobuje akumuláciu metformínu a zvýšené riziko laktátovej acidózy. Pred alebo v čase postupu zobrazovania je potrebné prerušiť podávanie metformínu a v podávaní pokračujte nie skôr ako po uplynutí minimálne 48 hodín, za predpokladu, že funkcia obličiek bola opätovne posúdená a považovaná za stabilnú, pozrite časti 4.2 a 4.5.

##### Chirurgický zákrok

Metformín sa musí vysadiť v čase chirurgického zákroku s celkovou, spinálnou alebo epidurálnou anestéziou. Liečba sa nesmie opätovne nasadiť skôr ako 48 hodín po chirurgickom zákroku alebo po obnovení perorálnej výživy a za predpokladu, že došlo k opätovnému vyhodnoteniu funkcie obličiek a pri zistení, že je stabilná.

### Pediatrická populácia

Pred začatím liečby metformínom sa musí potvrdiť diagnóza diabetes mellitus 2. typu.

Počas jednoročných kontrolovaných klinických skúšaní sa nezaznamenal žiadny účinok metformínu na rast a dospievanie, nie sú však k dispozícii žiadne dlhodobé údaje o týchto špecifických ukazovateľoch. Preto sa odporúča pozorné sledovanie účinku metformínu na tieto parametre u detí, najmä u detí v predpubertálnom veku.

### **Deti vo veku medzi 10. a 12. rokom**

Len 15 pacientov vo vekovej skupine od 10 – 12 rokov bolo zaradených do kontrolovaných klinických skúšaní, ktoré sa vykonávali u detí a dospievajúcich. Aj keď sa účinnosť a bezpečnosť metformínu u týchto detí neodlišovala od bezpečnosti a účinnosti u starších detí a dospievajúcich, odporúča sa zvýšená opatrnosť pri predpisovaní deťom vo veku od 10 – 12 rokov.

### Iné opatrenia

Všetci pacienti majú dodržiavať diétu s pravidelne rozdeleným denným príjmom sacharidov. Pacienti s nadváhou majú pokračovať vo svojej diéte.

Rutinné laboratórne vyšetrenia na monitorovanie cukrovky sa majú vykonávať pravidelne.

Metformín samotný nespôsobuje hypoglykémiu, ale opatrnosť sa odporúča pri užívaní v kombinácii s inzulínom alebo s inými perorálnymi antidiabetikami (napr. derivátmi sulfonylmočoviny alebo meglitinidy).

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

### Súbežné používanie, ktoré sa neodporúča

#### *Alkohol*

Intoxikácia alkoholom je spojená so zvýšeným rizikom laktátovej acidózy najmä v prípadoch hladovania, nedostatočnej výživy alebo poškodenia funkcie pečene.

#### *Jódové kontrastné látky*

Pred zobrazovacím vyšetrením alebo v čase zobrazovacieho vyšetrenia sa metformín musí vysadiť a nesmie sa opätovne nasadiť, kým neuplynie minimálne 48 hodín potom, za predpokladu, že došlo k opätovnému vyhodnoteniu funkcie obličiek a zistilo sa, že je stabilná, pozri časti 4.2 a 4.4.

### Kombinácie, pri ktorej sa vyžaduje opatrnosť pri používaní

Niektoré lieky môžu nežiaduco ovplyvňovať funkciu obličiek, čo môže zvýšiť riziko laktátovej acidózy, napr. NSAID vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy II (COX), inhibítorov ACE, antagonistov receptora angiotenzínu II a diuretík, obzvlášť kľúčkových diuretík. Ak sa začína používať alebo používa takýto liek v kombinácii s metformínom, je potrebné dôkladné monitorovanie funkcie obličiek.

#### *Lieky, ktoré majú vlastnú hyperglykemickú aktivitu (napr. glukokortikoidy [systémové a lokálne podanie] a sympatomimetiká)*

Môže byť potrebné častejšie monitorovanie hladiny glukózy v krvi, hlavne na začiatku liečby. Ak je to potrebné, upravte dávkovanie metformínu počas liečby uvedeným liekom a po jeho ukončení.

#### *Transportéry pre organické katióny (OCT, organic cation transporters)*

Metformín je substrátom pre oba transportéry OCT1 a OCT2.

Súbežné podávanie metformínu s:

- inhibítormi OCT1 (ako je verapamil) môže znížiť účinnosť metformínu.
- induktormi OCT1 (ako je rifampicín) môže zvýšiť gastrointestinálnu absorpciu a účinnosť

metformínu.

- inhibítormi OCT2 (ako je cimetidín, dolutegravir, ranolazín, trimetoprim, vandetanib, isavukonazol) môže znížiť renálne vylučovanie metformínu, čo vedie k zvýšenej koncentrácii metformínu v plazme.
- inhibítormi oboch OCT1 a OCT2 (ako krizotinib, olaparib) môže ovplyvniť účinnosť a renálnu elimináciu metformínu.

Opatrnosť sa preto odporúča, a to najmä u pacientov s poruchou funkcie obličiek, kedy sa tieto lieky podávajú súbežne s metformínom, pretože sa koncentrácia metformínu v plazme môže zvýšiť.

Ak je to potrebné, môže sa zväziť úprava dávky metformínu, nakoľko inhibítory/induktory OCT môžu mať vplyv na účinnosť metformínu.

## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

### Gravidita

Počas gravidity je nekompensovaný diabetes (tehotenský alebo trvalý) spojený so zvýšeným rizikom vrodených abnormalít a perinatálnej úmrtnosti.

Obmedzené množstvo údajov o užívaní metformínu u tehotných žien nenaznačuje zvýšené riziko vrodených abnormalít. Štúdie na zvieratách nenaznačujú škodlivé účinky na graviditu, vývoj embrya alebo plodu, pôrod alebo postnatálny vývoj (pozri časť 5.3).

V období, keď pacientka plánuje otehotnieť a počas gravidity, sa diabetes neodporúča liečiť metformínom, ale na udržiavanie hladiny glukózy v krvi, ktorá je čo najbližšia normálnej hladine, sa má použiť inzulín, aby sa znížilo riziko vzniku malformácií plodu.

### Dojčenie

Metformín sa vylučuje do ľudského mlieka. Neboli pozorované žiadne nežiaduce účinky u dojčených novorodencov/dojčiat. Keďže sú dostupné iba obmedzené údaje, dojčenie sa neodporúča počas liečby s metformínom. Rozhodnutie, či prerušiť dojčenie, sa má vykonať po zvážení prínosu dojčenia a potenciálneho rizika vzniku nežiaducich účinkov u dieťaťa.

### Fertilita

Podávanie metformínu potkanom v dávkach vyšších ako 600 mg/kg/deň, ktoré sú približne trikrát vyššie ako je maximálna odporúčaná denná dávka pre ľudí na základe plochy povrchu tela, nemalo žiaden vplyv na fertilitu.

## 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Monoterapia metformínom nespôsobuje hypoglykémiu a preto nemá žiaden vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienta je však potrebné upozorniť na riziko vzniku hypoglykémie, keď sa metformín užíva v kombinácii s inými antidiabetikami (napr. deriváty sulfonylurey, inzulín alebo meglitinidy).

## 4.8 Nežiaduce účinky

Na začiatku liečby sú najčastejšími nežiaducimi reakciami nauzea, vracanie, hnačka, abdominálna bolesť a strata chuti do jedla, ktoré vo väčšine prípadov spontánne odznejú. Na ich predchádzanie sa odporúča užívať metformín v 2 alebo 3 denných dávkach a dávky pomaly zvyšovať.

Počas liečby metformínom sa môžu vyskytnúť nasledujúce nežiaduce účinky. Ich frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté ( $\geq 1/10$ );

časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ );

veľmi zriedkavé (<1/10 000); neznáme (z dostupných údajov)

V každej skupine frekvencií sú nežiaduce reakcie zoradené s klesajúcou závažnosťou.

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Nežiaduce liekové reakcie</b>	<b>Frekvencia</b>
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	Laktátová acidóza (pozri časť 4.4)	veľmi zriedkavé
	Zníženie absorpcie vitamínu B <sub>12</sub> so znížením hladiny v sére počas dlhodobého užívania metformínu. Odporúča sa zvážiť túto etiológiu u pacientov s megaloblastickou anémiou	veľmi zriedkavé
<i>Poruchy nervového systému</i>	Poruchy chuti	časté
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	Poruchy gastrointestinálneho traktu ako nauzea, vracanie, hnačka, abdominálna bolesť a strata chuti do jedla. Tieto nežiaduce účinky sa najčastejšie vyskytujú na začiatku liečby a vo väčšine prípadov spontánne odznejú. Na ich predchádzanie sa odporúča užívať metformín v 2 alebo 3 denných dávkach počas jedla alebo po jedle. Pomalé zvyšovanie dávky môže tiež zlepšiť gastrointestinálnu toleranciu.	veľmi časté
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>	Ojedinelé hlásenia abnormálnych výsledkov testov pečeňových funkcií alebo hepatitída, ktorá sa upravila po vysadení metformínu.	veľmi zriedkavé
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	Kožné reakcie ako erytém, pruritus, urtikária.	veľmi zriedkavé

### Pediatrická populácia

V publikovaných údajoch a v údajoch získaných po uvedení lieku na trh a v kontrolovaných klinických skúšaníach u limitovaného počtu pediatrickej populácie vo veku 10 až 16 rokov liečenej počas jedného roka, boli nežiaduce účinky podobného typu a závažnosti ako tie, ktoré boli hlásené u dospelých.

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

## **4.9 Predávkovanie**

Hypoglykémia sa nepozorovala pri dávkach až do 85 g metformínium-chloridu, hoci za týchto podmienok sa vyskytla laktátová acidóza. Závažné predávkovanie s metformínom alebo prítomnosť sprievodných rizík môže viesť k laktátovej acidóze. Laktátová acidóza je medicínsky naliehavý prípad a musí sa liečiť v nemocnici. Najúčinnším spôsobom odstránenia laktátu a metformínu je hemodialýza.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antidiabetiká, Biguanidy, ATC kód: A10BA02

### Mechanizmus účinku

Metformín je biguanid s antihyperglykemickými účinkami, znižujúci bazálnu aj postprandiálnu glykémiu. Nestimuluje sekréciu inzulínu, preto nevyvoláva hypoglykémiu.

Metformín môže pôsobiť pomocou 3 mechanizmov:

- (1) znížením produkcie glukózy v pečeni inhibíciou glukoneogenézy a glykogenolýzy;
- (2) zvýšením citlivosti na inzulín vo svaloch, zlepšením periférneho vychytávania a využitia glukózy;
- (3) spomalením vstrebávania glukózy v črevách.

Metformín stimuluje syntézu intracelulárneho glykogénu pôsobením na glykogénsyntetázu. Metformín zvyšuje transportnú kapacitu všetkých doteraz známych typov membránových prenášačov glukózy (GLUTs).

### Farmakodynamické účinky

V klinických skúšaní je užívanie metformínu spojené buď s udržiavaním stabilnej váhy alebo ju mierne znižuje.

U ľudí má metformín, nezávisle od jeho pôsobenia na glykémiu, priaznivý účinok na metabolizmus lipidov. Ukázalo sa to v terapeutických dávkach v kontrolovaných stredne dlhodobých alebo dlhodobých klinických skúšaní: metformín znižuje hladinu celkového cholesterolu, LDL cholesterolu a hladiny triglyceridov.

### Klinická účinnosť a bezpečnosť

V prospektívnej randomizovanej (UKPDS) štúdií sa zistil dlhodobý prínos intenzívnej kontroly glykémie u dospelých pacientov s diabetes mellitus 2. typu.

Analýza výsledkov pacientov s nadváhou liečených metformínom po zlyhaní diéty dokázala:

- významný pokles absolútneho rizika diabetických komplikácií v skupine liečenej metformínom (29,8 prípadov na 1 000 pacientorokov) oproti skupine liečenej diétou (43,3 prípadov na 1 000 pacientorokov),  $p=0,0023$ , a oproti skupinám liečených kombináciou sulfonylurey a inzulínom v monoterapii (40,1 prípadov na 1 000 pacientorokov),  $p=0,0034$ ;
- významný pokles absolútneho rizika s diabetom súvisiacej mortality : metformín 7,5 prípadov na 1 000 pacientorokov, diéta samotná 12,7 prípadov na 1 000 pacientorokov,  $p=0,017$ ;
- významný pokles absolútneho rizika celkovej mortality: metformín 13,5 prípadov na 1 000 pacientorokov, oproti diéte samotnej 20,6 prípadov na 1 000 pacientorokov ( $p=0,011$ ) a oproti skupinám kombinovanej terapie sulfonylurea a inzulín v monoterapii 18,9 prípadov na 1 000 pacientorokov, ( $p=0,021$ );
- významný pokles absolútneho rizika infarktu myokardu: metformín 11 prípadov na 1 000 pacientorokov, diéta samotná 18 prípadov na 1 000 pacientorokov ( $p=0,01$ ).

Prínos klinickej účinnosti metformínu používaného ako liek druhej voľby v kombinácii so sulfonylureou nie je dokázaný.

Kombinácia metformínu s inzulínom sa použila u vybraných pacientov s diabetom 1. typu, ale klinický prínos tejto kombinácie sa formálne nepotvrdil.

### Pediatrická populácia

Kontrolované klinické štúdie na limitovanej detskej populácii vo veku 10 až 16 rokov liečenej 1 rok preukázali v kontrole glykémie podobnú odpoveď, aká bola pozorovaná u dospelých pacientov.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpcia

Po perorálnej dávke tabliet metformínium-chloridu sa dosiahne maximálna plazmatická koncentrácia ( $C_{max}$ ) približne za 2,5 hodiny ( $t_{max}$ ). Absolútna biologická dostupnosť tabliet s obsahom 500 mg alebo 850 mg metformínium-chloridu je u zdravých jedincov približne 50 – 60 %. Neabsorbovaná frakcia zistená v stolici po perorálnom podaní bola 20 – 30 %.

Absorpcia metformínu je po perorálnom podaní saturovateľná a neúplná. Predpokladá sa, že farmakokinetika absorpcie metformínu je nelineárna.

Pri odporúčaných dávkovacích schémach metformínu sa rovnovážna plazmatická koncentrácia dosiahne počas 24 až 48 hodín a je zvyčajne nižšia ako 1  $\mu\text{g/ml}$ . V kontrolovaných klinických skúšaní neprekročili maximálne plazmatické hladiny metformínu ( $C_{max}$ ) 5  $\mu\text{g/ml}$ , ani pri maximálnych dávkach.

Jedlo znižuje rozsah absorpcie metformínu a zároveň ju aj mierne spomaľuje. Po perorálnom podaní 850 mg tablety sa pozorovala o 40 % nižšia maximálna plazmatická koncentrácia, 25 % pokles AUC (plocha pod krivkou) a predĺženie času potrebného na dosiahnutie maximálnej plazmatickej koncentrácie o 35 minút. Klinický význam týchto nálezov nie je známy.

### Distribúcia

Väzba na plazmatické bielkoviny je zanedbateľná. Metformín prechádza do erytrocytov. Najvyššia hladina v krvi je nižšia ako v plazme a maximum sa dosiahne približne v rovnakom čase. Erytrocyty predstavujú s najväčšou pravdepodobnosťou sekundárny kompartment distribúcie. Priemerný distribučný objem ( $V_d$ ) sa pohyboval medzi 63 - 276 l.

### Biotransformácia

Metformín sa vylučuje v nezmenenej forme močom. U ľudí neboli identifikované žiadne metabolity.

### Eliminácia

Renálny klírens metformínu je  $>400$  ml/min, čo naznačuje, že metformín sa eliminuje glomerulárnou filtráciou a tubulárnou sekréciou. Po perorálnom podaní je zdanlivý terminálny polčas eliminácie približne 6,5 hodiny.

Pri poškodení funkcie obličiek je renálny klírens znížený proporcionálne ku kreatinínu, preto sa polčas eliminácie predĺži, čo vedie k zvýšeným koncentráciám metformínu v plazme.

### Charakteristiky v špecifických skupinách pacientov

#### Porucha funkcie obličiek

Dostupné údaje týkajúce sa pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek sú nedostatočné a v tejto podskupine sa nedá spoľahlivo určiť systémovú expozíciu metformínu na rozdiel od jedincov s normálnymi renálnymi funkciami. Preto je treba prispôbiť dávkovanie s prihliadnutím na klinickú účinnosť/znášanlivosť (pozri časť 4.2).

#### Pediatrická populácia

Štúdia s jednorazovou dávkou: Po podaní jednorazových dávok 500 mg metformínu vykazovali pediatrickí pacienti podobný farmakokinetický profil, aký bol pozorovaný u zdravých dospelých osôb.

Štúdia s opakovaným podávaním: Údaje sú obmedzené na jednu štúdiu. Po opakovanom podávaní 500 mg 2-krát denne počas 7 dní pediatrickým pacientom bola maximálna plazmatická koncentrácia ( $C_{max}$ ) znížená o približne 33 % a systémová expozícia ( $AUC_{0-t}$ ) približne o 40 % v porovnaní s dospelými, ktorí dostávali 500 mg dvakrát denne počas 14 dní. Keďže dávka bola individuálne titrovaná na základe kontroly glykémie, majú tieto údaje iba obmedzený klinický význam.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje na základe obvyklých štúdií farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a reprodukčnej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.



## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

hydroxypropylmetylcelulóza 2506/15000  
povidón K25,  
stearát horečnatý  
hydroxypropylmetylcelulóza 2506/5  
oxid titaničitý (E171)  
makrogol 6000

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

4 roky.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pri teplote 15 - 25°C v pôvodnom obale.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

PVC/ALU blister, písomná informácia pre používateľa, papierová škatuľa.

30, 120 filmom obalených tabliet.

Klinické balenie po 600, 1 200 a 4 800 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s miestnymi požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCIÍ**

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG  
Flugfeld-Allee 24  
71034 Böblingen  
Nemecko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

18/0187/02-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 16. september 2002  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 16. január 2008

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

01/2022