

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Siofor 1000 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 1000 mg metformin-hydrochloridu, což odpovídá 780 mg metforminu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety

Bílé, bikonvexní, podlouhlé potahované tablety s půlicí rýhou na jedné straně a rýhou typu karate na druhé straně.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba diabetes mellitus typu 2, zejména u obézních pacientů, když samotná dietní opatření a cvičení nevedou k dostatečné kontrole glykemie.

- Dospělí mohou Siofor užívat jako monoterapii či v kombinaci s ostatními perorálními antidiabetiky nebo s inzulínem.
- Děti starší 10 let a dospívající mohou Siofor užívat jako monoterapii nebo v kombinaci s inzulínem.

Snížení výskytu diabetických komplikací bylo prokázáno u dospělých obézních pacientů s diabetem typu 2, kteří byli léčeni metformin hydrochloridem jako lékem první volby po selhání diety (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 500 mg nebo 850 mg metformin hydrochloridu 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.

U pacientů, kteří užívají vysoké dávky metformin hydrochloridu (2,000 až 3,000 mg denně), lze nahradit užívání dvou potahovaných tablet přípravku Siofor 500 mg potahované tablety užitím jedné potahované tablety přípravku Siofor 1000 mg potahované tablety.

Maximální doporučená dávka metformin hydrochloridu je 3,000 mg denně, užívá se ve třech jednotlivých dávkách.

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

Kombinace s inzulinem

Pro dosažení lepší kontroly hladiny glukózy v krvi lze použít metformin hydrochlorid a inzulin v kombinované terapii. Obvyklá počáteční dávka metformin hydrochloridu je pak 500 mg nebo 850 mg 2krát nebo 3krát denně, zatímco dávka inzulinu 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 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 (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 inzulinem

- Siofor 1000 mg potahované tablety mohou užívat děti od 10 let a dospívající.
- Obvyklá počáteční dávka je 500 mg nebo 850 mg metformin hydrochloridu jednou denně, užívá se 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 2,000 mg denně a užívá se ve dvou nebo třech jednotlivých dávkách.

Poznámka o dělitelnosti

Díky dělicí rýze, ve které se tableta rozlomí, mohou být potahované tablety půleny tak jako ostatní tablety oběma rukama nebo mohou být tablety půleny položením na tvrdý hladký povrch větší rýhou dolů a zatlačením palce na tabletu.

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 ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min}$).
- Akutní stavy, které mohou ovlivnit funkce ledvin, např.: dehydratace, závažná infekce, šok.
- Onemocnění, které může způsobit tkáňovou hypoxii (zejména akutní nebo zhoršující se chronické onemocnění), například dekompenzované srdeční selhání, respirační selhání, nedávný infarkt myokardu, šok.
- Porucha funkce 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 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 ($> 5 \text{ mmol/l}$) a zvýšenou aniontovou mezeru a poměr laktát/pyruvát.

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

Pacienti se známými nebo suspektními mitochondriálními onemocněními:

U pacientů se známými mitochondriálními onemocněními, jako je syndrom mitochondriální encefalopatie s laktátovou acidózou a epizodami podobnými cévní mozkové příhodě (MELAS) a maternálně dědičný diabetes a hluchota (MIDD), se metformin nedoporučuje vzhledem k riziku exacerbace laktátové acidózy a neurologických komplikací, jež mohou vést ke zhoršení onemocnění. Pokud se po užití metforminu objeví známky a příznaky poukazující na syndrom MELAS nebo MIDD, je třeba léčbu metforminem okamžitě ukončit a neprodleně provést diagnostické hodnocení.

Renální funkce

Protože se metformin vylučuje ledvinami, rychlost glomerulární filtrace má být vyšetřena před zahájením léčby a následně v pravidelných intervalech, 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 osob.

Metformin je kontraindikován u pacientů s $\text{GFR} < 30 \text{ ml/min}$ a má být dočasně vysazen při výskytu stavů, které mění renální funkci, viz bod 4.3.

U starších osob 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).

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.

Další upozornění:

- Všichni pacienti by měli i nadále dodržovat předepsanou dietu s pravidelným příjmem 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 hypoglykémii, ale je doporučena opatrnost při jeho současném užívání v kombinaci s inzulínem nebo dalšími perorálními antidiabetiky (např. deriváty sulfonylmočoviny nebo meglitinidy).
- 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.

Pediatrická populace

Diagnóza diabetes mellitus typu 2 musí 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 ve věku 10 až 12 let

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Souběžné použití se nedoporučuje

Alkohol

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

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

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.

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

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 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, během léčby těmito léčivými přípravky a po jejím ukončení lékař upraví dávkování metforminu.

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 současně s metforminem, protože se může zvýšit koncentrace metforminu v plazmě. Jestliže je to potřebné, může být zvažována úprava dávky metforminu, jelikož inhibitory OCT / induktory mohou mít vliv na účinnost metforminu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

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

Omezené množství údajů získaných při použití metformin 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.

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

Kojení

Metformin je vylučován do mateřského mléka. U kojených novorozenců/kojenců léčených matek nebyl prokázán žádný účinek. 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 tudíž nemá žádný nebo zanedbatelný vliv na schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje.

Při používání metforminu v kombinaci s jinými antidiabetiky (např. deriváty sulfonylurey, inzulinem, meglitinidy) by však pacienti měli být na riziko vzniku hypoglykémie upozorněni.

4.8 Nežádoucí účinky

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 ($< 1/10000$)

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

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, 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 tkáň

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.

4.9 Předávkování

Hypoglykémie 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 inzulínů, biguanidy

Kód ATC: A10BA02

Mechanismus účinku

Metformin patří mezi biguanidy s antihyperglykemickými účinky na bazální i postprandiální hyperglykemii. Nestimuluje sekreci inzulínu, a proto nezpůsobuje hypoglykemii. Metformin snižuje bazální hyperinzulinemii a v kombinaci s inzulínem snižuje potřebu inzulínu.

Metformin uplatňuje svůj antihyperglykemický účinek různými mechanismy:

Metformin snižuje jaterní produkci glukózy.

Metformin usnadňuje vychytávání a utilizaci glukózy v periferních tkáních, částečně zvýšením účinku inzulínu.

Metformin mění obrat glukózy ve střevě: Vychytávání z oběhu se zvyšuje a vstřebávání z potravy se snižuje.

Další mechanismy připisované střevu zahrnují zvýšení uvolňování glukagonu podobného peptidu 1 (GLP-1) a snížení resorpce žlučových kyselin. Metformin mění střevní mikrobiom.

Metformin může zlepšit lipidový profil u osob s hyperlipidemií.

V klinických studiích bylo užívání metforminu spojeno buď se stabilní tělesnou hmotností, nebo s mírným úbytkem tělesné hmotnosti.

Metformin je aktivátorem adenosinmonofosfát-proteinkinázy (AMPK) a zvyšuje transportní kapacitu všech známých typů membránových glukózových transportérů (GLUT).

Klinická účinnost a bezpečnost:

Prospektivní randomizovaná studie (UKPDS) potvrdila dlouhodobý přínos intenzivní kontroly hladiny glukózy v krvi u dospělých pacientů s diabetes mellitus 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 s kombinací skupin pacientů léčených 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 s kombinací skupin pacientů léčených 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 ($p = 0,01$).

Při podávání metformin hydrochloridu jako léku druhé volby v kombinaci s deriváty sulfonylurey nebyl přínos vzhledem ke klinickým výsledkům 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 glykemie, 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 $\mu\text{g/ml}$. V kontrolovaných klinických studiích nepřevyšovaly maximální hladiny metforminu v plasmě (C_{max}) hodnotu 4 $\mu\text{g/ml}$, a to ani při maximálních dávkách.

Potrava snižuje míru absorpce metforminu a také ji mírně prodlužuje. Po podání dávky 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 plasmě o 35 minut. Klinický význam těchto zjištění není znám.

Distribuce

Vazba na plazmatické bílkoviny je zanedbatelná. Metformin se rozděluje do erytrocytů. Maximální koncentrace v krvi je nižší než maximální koncentrace v plasmě 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

Studie jednorázového podání: Po jednorázovém podání metformin hydrochloridu v dávce 500 mg pediatrickým pacientům byl zjištěn farmakokinetický profil podobný farmakokinetickému profilu pozorovanému u zdravých dospělých.

Studie opakovaného podání: Údaje jsou omezeny na jednu studii. Po opakovaném podání v dávce 500 mg metformin hydrochloridu dvakrát denně po dobu 7 dnů byly u pediatrických pacientů hodnoty maximální koncentrace v plasmě (C_{max}) a systémové dostupnosti (AUC_{0-t}) sníženy o přibližně 33 %, resp. 40 %, ve srovnání s dospělými diabetiky, kteří užívali opakovaně dávku 500 mg dvakrát denně po dobu 14 dnů. Protože dávka je stanovována individuálně podle kontroly glykémie, klinická významnost těchto údajů je omezená.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, hodnocení kancerogenního potenciálu, reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety: hypromelosa, povidon K 25, magnesium-stearát (rostlinný)

Potah tablety: hypromelosa, makrogol 6000, oxid titaničitý (E 171)

6.2 Inkompatibilita

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/Al blistr

Balení po 10, 30, 60, 90 nebo 120 potahovaných tabletách.

Nemocniční balení po 600 (20 x 30) potahovaných tabletách.

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

Laboratori Guidotti S.p.A.
Via Livornese 897
56122 La Vettola (Pisa), Itálie

8. REGISTRÁČNÍ ČÍSLO(A)

18/097/05-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. 4. 2005
Datum posledního prodloužení registrace: 1. 8. 2011

10. DATUM REVIZE TEXTU

26. 3. 2025