

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Metformin Accord 500 mg potahované tablety  
Metformin Accord 850 mg potahované tablety  
Metformin Accord 1000 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje metformini hydrochloridum 500 mg, což odpovídá metforminum 390 mg.

Jedna potahovaná tableta obsahuje metformini hydrochloridum 850 mg, což odpovídá metforminum 662,9 mg.

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

500 mg:

Bílé až téměř bílé, kulaté, bikonvexní potahované tablety, s vyraženým značením „LA15“ na jedné straně a bez značení na druhé straně.

O rozměrech 11,0 x 11,4 mm

850 mg:

Bílé až téměř bílé, , bikonvexní potahované tablety ve tvaru tobolky, s vyraženým značením „L01“ na jedné straně a bez značení na druhé straně.

Délka: 17,8 mm až 18,2 mm

Šířka: 8,0 mm až 8,3 mm

1000 mg:

Bílé až téměř bílé, oválné, bikonvexní potahované tablety, s půlicí rýhou, s vyraženým značením „LA“ a „07“ na každé straně půlicí rýhy na jedné straně.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

Délka: 19,0 mm až 19,4 mm

Šířka: 10,5 mm až 10,8 mm

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Léčba diabetu mellitus druhého typu, zvláště u pacientů s nadváhou, u nichž samotná dietní opatření a cvičení nevedou k adekvátní kontrole glykémie.

- U dospělých se přípravek Metformin Accord může užívat samotně v rámci monoterapie nebo v kombinaci s jinými perorálními léky proti diabetu nebo s inzulínem.
- U dětí starších deseti let a u dospívajících se může přípravek Metformin Accord používat v monoterapii nebo v kombinaci s inzulínem.

U diabetiků druhého typu s nadváhou léčených po neúspěšné dietě v první linii pomocí metforminu bylo prokázáno snížení diabetických komplikací (viz bod 5.1).

## 4.2 Dávkování a způsob podání

### Dávkování

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

#### **Monoterapie a kombinace s jinými perorálními léky proti diabetu**

Obvyklá zahajovací dávka je 500 mg nebo 850 mg metformin hydrochloridu 2krát až 3krát denně při jídle nebo po něm. Po 10 až 15 dnech se dávka upravuje podle výsledků měření glukózy v krvi. Pomalé navyšování dávky vede ke zlepšení tolerance ze strany zažívacího traktu.

U pacientů užívajících vysokou dávku metformin hydrochloridu (2 až 3 gramy denně) je možné nahradit dvě potahované tablety přípravku Metformin Accord 500 mg jednou potahovanou tabletou přípravku Metformin Accord 1000 mg.

Maximální doporučená dávka metformin hydrochloridu je 3 g denně, které se užívají rozděleně ve třech 3 dílčích dávkách.

Při zamýšleném přechodu z jiného léku proti diabetu se postupuje následovně: Původní lék vysadíme a zahájíme podávání metforminu ve výše uvedeném dávkování.

#### **Kombinace s inzulínem**

Pro dosažení lepší kontroly hladiny krevního cukru se může metformin a inzulín podávat v kombinační terapii.

Metformin hydrochlorid se podává v obvyklé zahajovací dávce 500 mg nebo 850 mg metforminu 2krát nebo 3krát denně, zatímco dávkování inzulínu se upravuje podle výsledků měření hladin krevního cukru.

### *Starší pacienti*

Vzhledem k možnému zhoršení funkcí ledvin u starších pacientů se dávkování metforminu upravuje na základě funkcí ledvin. Je nutné pravidelné sledování ledvinových funkcí (viz bod 4.4).

### *Porucha funkce ledvin*

Rychlost GFR (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 inzulínem

- přípravek Metformin Accord se může užívat u dětí od 10 let a u dospívajících.
- obvyklá počáteční dávka je 500 mg nebo 850 mg metformin hydrochloridu jednou denně při jídle či po něm.

Po 10 až 15 dnech se dávka upravuje na základě výsledků měření hladin glukózy v krvi. Pomalé navyšování dávky může vést ke zlepšení tolerance ze strany zažívacího traktu. Maximální doporučená dávka metformin hydrochloridu je 2 g denně, které se užívají rozděleně ve dvou nebo třech dílčích dávkách.

### 4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na metformin nebo na kteroukoliv pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1;
- Jakýkoli typ akutní metabolické acidózy (jako je laktátová acidóza, diabetická ketoacidóza)
- Diabetické pre-koma
- Závažné renální selhání (GFR <30 ml/min)
- Akutní stavy vyvolávající potenciálně změnu ledvinových funkcí jako: dehydratace, těžká infekce, šok
- Onemocnění, která mohou vyvolávat hypoxii tkání (zvláště akutní onemocnění nebo zhoršení chronického onemocnění) jako je: dekompenzované srdeční selhání, respirační selhání, prodělaný 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 a 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).

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 kómatem. 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.

#### Pacienti se známými nebo suspektními mitochondriálními chorobami

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

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.

#### 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.

#### Pediatrická populace

Před zahájením léčby pomocí metforminu musí být potvrzena diagnóza diabetes mellitus typu II.

V jednoletých kontrolovaných klinických studiích nebyly zjištěny žádné účinky metforminu na růst a dospívání, dlouhodobější údaje týkající se těchto ukazatelů však nejsou k dispozici. Proto se v této souvislosti doporučuje pečlivé monitorování léčby pomocí metforminu u dětí, a to zvláště v jejich předpubertálním věku.

#### **Děti ve věku od 10 do 12 let**

V kontrolovaných klinických studiích u dětí a dospívajících bylo zahrnuto pouze 15 subjektů ve věku mezi 10 a 12 lety. Účinnost a bezpečnost metforminu u těchto dětí se sice nelišily od účinnosti a bezpečnosti u starších dětí a dospívajících, avšak při předepisování daného přípravku dětem ve věku mezi 10 až 12 lety se doporučuje zvláštní opatrnost.

#### Další opatření

Všichni pacienti by měli pokračovat v dodržování své diety s pravidelným rozložením příjmu uhlohydrátů během dne.

Pacienti s nadváhou musejí i nadále dodržovat svou dietu s omezeným obsahem energie.

Pravidelně se musí provádět obvyklé laboratorní vyšetření zaměřené na monitorování diabetu.

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 monitorovat sérové hladiny vitamínu B12. U pacientů s rizikovými faktory způsobujícími nedostatek vitamínu B12 může být nezbytné pravidelné monitorování 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 hypoglykémii nevyvolává, opatrnost je však nutná při jeho užívání v kombinaci s inzulínem nebo perorálními antidiabetiky (např. deriváty sulfonfylmočoviny nebo meglinitidy).

#### Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v potahované tabletě, to znamená, že je v podstatě "bez sodíku".

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

#### Souběžné podávání se nedoporučuje

##### *Alkohol*

Intoxikace alkoholem je spojena se zvýšeným rizikem laktátové acidózy, zvláště v případech 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 při užívání 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 inhibitorů, antagonistů receptoru pro angiotenzin II a diuretik, zvláště kličkových. Při zahájení nebo užívání takových přípravků v kombinaci s metforminem je nutné pečlivé monitorování renální funkce.

#### *Léčivé přípravky s vnitřní hyperglykemickou aktivitou (např. glukokortikoidy (k systémovému i místnímu podání) a sympatomimetika)*

Může být nutné častější sledování hladiny glukózy v krvi, a to zvláště na počátku léčby. Jestliže to je nutné, upravte dávkování metforminu během léčby s příslušným léčivým přípravkem a po 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.

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

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

#### Těhotenství

Nekontrovaná hyperglykémie v perikoncepční fázi a během těhotenství je spojena se zvýšeným rizikem vrozených vad, potratu, hypertenze vyvolané těhotenstvím, preeklampsie a perinatální

úmrtnosti. Během těhotenství je důležité udržovat hladinu glukózy v krvi co nejblíže normálu, aby se snížilo riziko nepříznivých následků hyperglykémie pro matku a její dítě.

Metformin prochází placentou a dosahuje stejně vysokých jako u matky.

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 u 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 nutné, lze zvážit použití metforminu během těhotenství a v perikoncepční fázi jako doplňku nebo alternativy k inzulínu.

#### Kojení

Metformin se vylučuje do mateřského mléka. U kojených novorozenců - kojenců nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky. Nicméně vzhledem k omezenému množství dat se kojení během léčby metforminem nedoporučuje. O přerušení kojení je nutné rozhodnout na základě posouzení přínosů kojení a možného rizika rozvoje nežádoucích účinků u dítěte.

#### Fertilita

Fertilita samců ani samic potkanů nebyla ovlivněna při podávání metforminu v dávkách až 600 mg/kg/den, což je přibližně trojnásobek maximální doporučené denní dávky pro člověka na základě srovnání povrchu těla.

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

Monoterapie použitím metforminu nevyvolává hypoglykémii, a proto nemá žádný dopad na schopnost řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje.

Avšak pacienti mají být upozorněni na nebezpečí hypoglykémie při užívání metforminu hydrochloridu v kombinaci s jinými léčivými přípravky proti diabetu (např. deriváty sulfonylmočoviny, inzulín, meglitinidy).

### **4.8 Nežádoucí účinky**

Nejčastější nežádoucí účinky při zahájení léčby zahrnují nauzeu, zvracení, průjem, bolest břicha a ztrátu chuti k jídlu, které se ve většině případů spontánně upraví. Aby se předešlo jejich rozvoji, doporučuje se užívat metformin ve 2 nebo 3 denních dávkách a dávky zvyšovat pomalu.

Při léčení pomocí metforminu se mohou vyskytnout následující nežádoucí účinky. Frekvence výskytu je definována následujícím způsobem: 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 ( $< 1/10000$ ).

Poruchy metabolismu a výživy	Časté  Velmi vzácné	Snížení hladiny/ nedostatek vitamínu B12 (viz bod 4.4)  laktátová acidóza (viz bod 4.4)
Poruchy nervového systému	Časté	poruchy chuti
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	gastrointestinální poruchy jako nauzea, zvracení, průjem, bolest břicha a ztráta chuti k jídlu. Tyto nežádoucí účinky se vyskytují nejčastěji při zahájení léčby a ve

		většině případů ustupují samovolně. Pro jejich předcházení se doporučuje užívat metformin ve dvou až třech denních dávkách s jídlem nebo po jídle. Tolerance ze strany gastrointestinálního traktu se také zlepšuje v důsledku pomalého navyšování dávky.
Poruchy jater a žlučových cest	Velmi vzácné	ojedinělá hlášení abnormalit v jaterních testech nebo hepatitida ustupující po vysazení metforminu
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Velmi vzácné	kožní reakce jako erythema, pruritus a kopřivka

### **Pediatrická populace**

V publikovaných údajích a z postmarketingových sledování z kontrolovaných ročních studií na omezené pediatrické populaci pacientů mezi 10 a 16 roky věku vyplývá, že povaha a závažnost nežádoucích účinků je u dětí a dospělých podobná.

### **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 přímo 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 hlášena, pokud se metformin hydrochlorid podával v dávkách do 85 g, a to i přestože laktátová acidóza se za podobných okolností vyskytovala. Vysoké předávkování po podání metforminu nebo souběžná rizika mohou vést k laktátové acidóze. Laktátová acidóza vyžaduje naléhavou lékařskou pomoc a musí se léčit formou hospitalizace pacienta. Nejúčinnějším způsobem odstranění laktátu a metforminu je hemodialýza.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: léky snižující obsah krevního cukru, biguanidy, ATC Kód: A10BA02.

#### **Mechanismus účinku**

Metformin je biguanid s antihyperglykemickými účinky na bazální i postprandiální hyperglykémii. Nestimuluje sekreci inzulínu, a proto nezpůsobuje hypoglykémii. Metformin snižuje bazální hyperinzulinemii a v kombinaci s inzulínem snižuje potřebu inzulínu.

Metformin uplatňuje svůj antihyperglykemický účinek několika mechanismy:

- Metformin snižuje produkci glukózy v játrech.

- Metformin usnadňuje periferní vychytávání glukózy a její využití, částečně zvýšením účinku inzulínu.
- Metformin mění obrát glukózy ve střevě: absorpce z oběhu se zvyšuje a absorpce 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 podávání metforminu spojeno buď s udržením stabilní tělesné hmotnosti 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

Prospektivní randomizovaná studie (UKPDS) prokázala dlouhodobý pozitivní vliv na intenzivní kontrolu glukózy v krvi u dospělých pacientů trpících diabetem typu II.

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

- významné snížení absolutního rizika jakýchkoliv komplikací souvisejících s diabetem u skupiny léčené metforminem (29,8 případů/1000 pacientů ročně) ve srovnání se samotnou dietou (43,3 případů/1000 pacientů ročně),  $p=0,0023$ , a ve srovnání s kombinovanými skupinami léčenými v monoterapii derivátem sulfonylmočoviny a inzulínem (40,1 případů/1000 pacientů ročně),  $p=0,0034$ ;
- významné snížení absolutního rizika úmrtnosti související s diabetem: metformin 7,5 případů/1000 pacientů ročně, samotná dieta 12,7 případů/1000 pacientů ročně,  $p=0,017$ ;
- významné snížení absolutního rizika celkové úmrtnosti: metformin 13,5 případů/1000 pacientů ročně ve srovnání se samotnou dietou 20,6 případů/1000 pacientů ročně ( $p=0,011$ ) a ve srovnání s kombinovanými skupinami léčenými v monoterapii derivátem sulfonylmočoviny a inzulínem 18,9 případů/1000 pacientů ročně ( $p=0,021$ );
- významné snížení absolutního rizika infarktu myokardu: metformin 11 případů/1000 pacientů ročně, samotná dieta 18 případů/1000 pacientů ročně ( $p=0,01$ ).

Klinická prospěšnost nebyla prokázána u metforminu, který byl užit v rámci léčby druhé linie v kombinaci s derivátem sulfonylmočoviny.

U diabetu prvního typu se kombinace metforminu a inzulínu užívala u vybraných pacientů, ale klinická prospěšnost této kombinace nebyla oficiálně určena.

### Pediatrická populace

Kontrolované klinické studie u omezené pediatrické populace ve věku 10-16 let léčené po dobu jednoho roku prokázala podobnou odezvu glykemické kontroly jako u dospělých.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce

Po perorálním podání dávky metformin hydrochloridu je maximální koncentrace v plasmě ( $C_{max}$ ) dosaženo přibližně za 2,5 hodiny ( $t_{max}$ ). Absolutní biologická dostupnost u tablet 500 mg nebo 850 mg metformin hydrochloridu činí u zdravých subjektů přibližně 50-60 %. Po perorální dávce bylo ve stolici zjištěno 20–30 % nevstřebané frakce.



Po perorálním podání je vstřebávání metforminu satureovatelné a neúplné. Předpokládá se, že farmakokinetika vstřebávání metforminu není lineární.

Při doporučených dávkách a doporučeném dávkovacím režimu metforminu se ustálené plazmatické koncentrace dosahují do 24 až 48 hodin a obvykle nedosahují hodnot 1 mikrogramu/ml. V kontrolovaných klinických studiích nepřesahovaly maximální plazmatické hladiny metforminu ( $C_{\max}$ ) hodnotu 5 mikrogramů/ml, a to ani u nejvyšších dávek.

Jídlem se vstřebávání metforminu co do rozsahu snižuje a mírně zpožďuje. Po perorálním podání 850 mg tablety byla zjištěna o 40% nižší maximální plazmatická koncentrace, o 25% nižší AUC (plocha pod křivkou) a 35minutové prodloužení času do dosažení maximální plazmatické koncentrace. Klinický význam těchto zjištění není znám.

#### Distribuce

Vazba na proteiny plazmy je nepatrná. Metformin proniká do erytrocytů. Maximum v krvi je menší než maximum v plazmě a dosahuje se přibližně ve stejnou dobu. Červené krvinky představují s velkou pravděpodobností sekundární kompartment distribuce. Průměrný distribuční objem (Vd) se pohyboval mezi 63-276 l.

#### Metabolismus

Metformin se vylučuje v nezměněné formě močí. U člověka nebyly zjištěny žádné metabolity.

#### Eliminace

Renální clearance metforminu je >400 ml/min, což svědčí o skutečnosti, že se metformin vylučuje glomerulární filtrací a tubulární sekrecí. Po podání perorální dávky je zdánlivý terminální poločas vylučování přibližně 6,5 hodiny.

Při zhoršení ledvinových funkcí se clearance ledvinami snižuje poměrně ke kreatininu, a proto se eliminační poločas prodlužuje. Tato skutečnost vede ke zvýšeným hladinám metforminu v plazmě.

#### Charakteristiky u zvláštních skupin pacientů

##### Porucha funkce ledvin

Dostupné údaje týkající se pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin jsou vzácné a v této podskupině nelze spolehlivě určit systémovou expozici metforminu na rozdíl od subjektů s normálními renálními funkcemi. Proto je třeba přizpůsobit dávkování s přihlédnutím ke klinické účinnosti/snášenlivosti (viz bod 4.2).

##### Pediatrická populace

Studie s jednorázovými dávkami: Po podání jednorázových dávek metforminu 500 mg vykazovali pediatrickí pacienti podobný farmakokinetický profil jako ten, který je zaznamenáván u zdravých dospělých.

Studie s opakovanými dávkami: Údaje jsou omezeny pouze na jednu studii. Po opakovaných dávkách 500 mg podávaných dvakrát denně po dobu 7 dní u pediatrických pacientů se maximální plazmatická koncentrace ( $C_{\max}$ ) a systémová expozice ( $AUC_{0-1}$ ) ve srovnání s dospělými diabetiky léčenými opakovanými dávkami 500 mg dvakrát denně po dobu 14 dní snižovaly přibližně o 33 % respektive o 40 %. Protože se dávka individuálně titruje podle glykemické kontroly, nemá toto zjištění žádný zásadní klinický význam.

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

Konvenční studie farmakologické bezpečnosti, toxicity opakovaných dávek, genotoxicity, karcinogenního potenciálu a reprodukční toxicity neposkytují neklinické údaje, které by vykazovaly nějaké zvláštní nebezpečí pro člověka.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

## 6.1 Seznam pomocných látek

### Jádro tablety:

povidon  
sodná sůl kroskarmelosy  
koloidní bezvodý oxid křemičitý  
magnesium-stearát

### Potahová vrstva:

Potahová soustava Opadry bílá obsahuje:  
Hypromelosa  
Makrogol  
Oxid titaničitý (E171)

## 6.2 Inkompatibility

Neuplatňují 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 velikost balení

### 500 mg:

Blistr: čirý PVC-Al blistr obsahuje 7, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 120, 200, 300 nebo 400 potahovaných tablet

### HDPE lahvička:

Bílá neprůhledná HDPE lahvička s bílým neprůhledným polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem s vložkou s indukční těsnicí vložkou ve velikosti balení 90, 100, 300, 400, 1000 tablet.

### 850 mg:

Blistr: čirý PVC-Al blistr obsahuje 7, 30, 40, 50, 56, 60, 90, 100, 120, 200 potahovaných tablet

### HDPE lahvička:

Bílá neprůhledná HDPE lahvička s bílým neprůhledným polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem s vložkou s indukční těsnicí vložkou ve velikosti balení 90, 100, 200 tablet.

### 1000 mg:

Blistr: čirý PVC-Al blistr obsahuje 7, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 100, 120, 180, 200 potahovaných tablet

### HDPE lahvička:

Bílá neprůhledná HDPE lahvička s bílým neprůhledným polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem s vložkou s indukční těsnicí vložkou ve velikosti balení 60, 100, 200, 1000 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## 6.6 Návod pro použití přípravku, zacházení s ním (a k jeho likvidaci)

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

## 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  
ul. Taśmowa 7,  
02-677, Varšava,  
Polsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

Metformin Accord 500 mg potahované tablety: 18/193/20-C  
Metformin Accord 850 mg potahované tablety: 18/194/20-C  
Metformin Accord 1000 mg potahované tablety: 18/195/20-C

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

Datum první registrace: 21. 12. 2021

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

26. 3. 2025