

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

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

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

3. LÉKOVÁ FORMA

Tablety s prodlouženým uvolňováním.

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

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

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

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

Bylo prokázáno snížení diabetických komplikací u obézních dospělých pacientů s diabetem 2. typu léčených metforminem v léčbě první volby po selhání dietních opatření (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

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

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

- Obvyklá úvodní dávka je jedna tableta Metformin Sandoz 500 mg s prodlouženým uvolňováním jednou denně.
- Po 10 až 15 dnech by měla být dávka upravena podle hladiny glykémie. Pomalé zvyšování dávky může zlepšit gastrointestinální toleranci. Maximální doporučená dávka je 2000 mg denně (4 tablety) denně.
- Zvyšování dávky by mělo být prováděno každých 10-15 dní v dávkových intervalech 500 mg týdně až do maximální dávky 2000 mg denně večer při jídle. Pokud není dosaženo kontroly glykémie při dávce přípravku Metformin Sandoz 2000 mg jednou denně, může být zváženo dávkování 1000 mg přípravku Metformin Sandoz dvakrát denně, ráno a večer při jídle. Pokud stále není dosaženo kontroly glykémie, mohou být pacienti převedeni na metformin-hydrochlorid s okamžitým uvolňováním v maximální dávce 3000 mg denně.
- U pacientů, kteří jsou již léčeni metforminem ve formě tablet, by měla úvodní dávka přípravku Metformin Sandoz s prodlouženým uvolňováním odpovídat denní dávce metforminu s okamžitým uvolňováním. U pacientů léčených metforminem dávkou vyšší než 2000 mg denně není změna na Metformin Sandoz s prodlouženým uvolňováním doporučována.
- Pokud se zvažuje převedení z jiného perorálního antidiabetika, je třeba přerušit jeho užívání a zahájit léčbu přípravkem Metformin Sandoz v dávkách uvedených výše.
- Metformin Sandoz 750 mg a 1000 mg tablety s prodlouženým uvolňováním jsou určeny pro pacienty, kteří jsou již léčeni metforminem ve formě tablet (s prodlouženým nebo okamžitým uvolňováním).
- Dávka přípravku Metformin Sandoz 750 mg a 1000 mg tablety s prodlouženým uvolňováním má být ekvivalentní užívané denní dávce metforminu ve formě tablet (s prodlouženým nebo okamžitým uvolňováním), až do maximální dávky 1500 mg, resp. 2000 mg, podávané večer při jídle.

Kombinace s inzulínem

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

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

Starší pacienti

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

Porucha funkce ledvin

Rychlost glomerulární filtrace (GFR) má být vyšetřena před zahájením léčby přípravky s obsahem metforminu a následně minimálně každý rok. U pacientů se zvýšeným rizikem další progresy poruchy funkce ledvin a u starších pacientů má být renální funkce vyšetřována častěji, např. každých 3-6 měsíců.

GFR (ml/min)	Celková maximální denní dávka	Další skutečnosti ke zvážení
60-89	2000 mg	V souvislosti se zhoršením funkce ledvin může být zváženo snížení dávky.
45-59	2000 mg	Před zahájením léčby metforminem mají být znovu vyhodnoceny faktory, které mohou zvyšovat riziko laktátové acidózy (viz bod 4.4).
30-44	1000 mg	Úvodní dávkou je nejvýše polovina maximální dávky.
<30	-	Metformin je kontraindikován.

Pediatrická populace

Protože nejsou k dispozici žádné údaje, přípravek Metformin Sandoz se nemá používat u dětí.

Způsob podání

Perorální podání.

Tablety se nemají žvýkat, dělit nebo drtit. Mají se užít celé a zapít sklenicí vody.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na metformin nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Jakýkoli typ akutní metabolické acidózy (jako je laktátová acidóza, diabetická ketoacidóza)
- Diabetické prekoma
- Závažné renální selhání (GFR < 30 ml/min).
- Akutní stav s možností narušení funkce ledvin, například:
 - dehydratace
 - těžká infekce
 - šok
- Onemocnění, které může způsobit tkáňovou hypoxii (zejména akutní nebo zhoršující se chronické onemocnění), například:
 - dekompenzované srdeční selhání
 - respirační selhání
 - nedávný infarkt myokardu
 - šok
- Nedostatečnost jater, akutní intoxikace alkoholem, alkoholismus.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Laktátová acidóza

Laktátová acidóza je velmi vzácná, ale vážná metabolická komplikace, která se nejčastěji vyskytuje při akutním zhoršení renální funkce nebo při kardiorespiračním onemocnění či sepsi. K akumulaci metforminu dochází při akutním zhoršení renální funkce; tím se pak zvyšuje riziko laktátové acidózy.

V případě dehydratace (závažný průjem nebo zvracení, horečka nebo snížený příjem tekutin) má být metformin dočasně vysazen a doporučuje se vyhledat zdravotnického odborníka.

Podávání léčivých přípravků, které mohou akutně narušit renální funkci (jako jsou antihypertenziva, diuretika a NSAID), má být u pacientů léčených metforminem zahajováno s opatrností. Další rizikové faktory laktátové acidózy jsou nadměrné požívání alkoholu, jaterní insuficience, nedostatečně kontrolovaný diabetes, ketóza, dlouhotrvající hladovění a jakékoli stavy související s hypoxií, stejně jako souběžné užívání léčivých přípravků, které mohou způsobit laktátovou acidózu (viz body 4.3 a 4.5).

Pacienti a/nebo pečovatelé mají být informováni o riziku laktátové acidózy. Laktátová acidóza je charakterizována acidotickou dušností, bolestí břicha, svalovými křečemi, astenií a hypotermií následovanou kómou. V případě suspektních příznaků má pacient ukončit užívání metforminu a vyhledat okamžitě lékařskou pomoc. Diagnostické laboratorní nálezy zahrnují snížené pH krve ($< 7,35$), zvýšenou plazmatickou hladinu laktátu ($> 5 \text{ mmol/l}$) a zvýšenou aniontovou mezeru a poměr laktát/pyruvát.

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

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

Srdeční funkce

U pacientů se srdečním selháním je větší riziko hypoxie a poruchy funkce ledvin. Pacienti se stabilním chronickým srdečním selháním mohou užívat metformin pouze tehdy, jsou-li pravidelně monitorováni jejich srdeční a renální funkce.

U pacientů s akutním a nestabilním srdečním selháním je metformin kontraindikován (viz bod 4.3).

Podávání jódových kontrastních látek

Intravaskulární podání jódových kontrastních látek může vést k nefropatii indukované kontrastní látkou s následnou akumulací metforminu a zvýšeným rizikem laktátové acidózy. Metformin má být vysazen před nebo v době provedení zobrazovacího vyšetření a jeho podávání nesmí být znovu zahájeno nejméně 48 hodin po provedení vyšetření za předpokladu, že byla znovu vyhodnocena renální funkce a bylo zjištěno, že je stabilní (viz body 4.2 a 4.5).

Chirurgický výkon

Podávání metforminu musí být ukončeno během operace v celkové, spinální nebo epidurální anestézii. Léčba může být znovu zahájena nejdříve 48 hodin po operaci nebo obnovení perorální výživy a za předpokladu, že renální funkce byla znovu vyhodnocena a bylo zjištěno, že je stabilní.

Další opatření

Všichni pacienti by měli pokračovat v dietních opatřeních s pravidelným rozložením příjmu cukru

v průběhu dne. Pacienti s nadváhou by měli pokračovat v dietě omezující příjem energie.

Pravidelně by mělo být prováděno laboratorní sledování parametrů diabetu mellitu.

Metformin může snižovat sérové hladiny vitamínu B₁₂. Riziko nízkých hladin vitamínu B₁₂ se zvyšuje se zvyšující se dávkou metforminu, délkou léčby a/nebo u pacientů s rizikovými faktory, o nichž je známo, že způsobují nedostatek vitamínu B₁₂. V případě podezření na nedostatek vitamínu B₁₂ (např. anémie nebo neuropatie) je třeba sledovat sérové hladiny vitamínu B₁₂. U pacientů s rizikovými faktory způsobujícími nedostatek vitamínu B₁₂ může být nutné pravidelné sledování vitamínu B₁₂. Léčba metforminem by měla pokračovat tak dlouho, dokud je tolerována a není kontraindikována, a měla by být zajištěna vhodná korekční léčba nedostatku vitamínu B₁₂ v souladu s aktuálními klinickými pokyny.

Samotný metformin nevyvolává hypoglykémii, je však doporučována opatrnost při používání v kombinaci s inzulínem nebo jinými perorálními antidiabetiky (např. deriváty sulfonylurey nebo meglitinidy).

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Souběžné použití se nedoporučuje

Alkohol

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

Jodové kontrastní látky

Metformin musí být vysazen před nebo v době provedení zobrazovacího vyšetření a jeho podávání nesmí být znovu zahájeno nejméně 48 hodin po provedení vyšetření za předpokladu, že byla znovu vyhodnocena renální funkce a bylo zjištěno, že je stabilní (viz body 4.2 a 4.4).

Kombinace vyžadující opatrnost při použití

Některé léčivé přípravky mohou nepříznivě ovlivnit renální funkci, což může zvýšit riziko laktátové acidózy; jsou to např. nesteroidní antiflogistika (NSAID), včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy-2 (COX-2), ACE inhibitory, antagonisté receptoru pro angiotenzin II a diuretika, zvláště kličková. Při zahájení nebo užívání takových přípravků v kombinaci s metforminem je nutné pečlivé monitorování renální funkce.

Léčivé přípravky s vnitřní hyperglykemickou aktivitou (např. glukokortikosteroidy (systémové a lokální) a sympatomimetika)

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

Transportéry pro organické kationty (OCT)

Metformin je substrátem pro oba transportéry OCT1 a OCT2.

Souběžné podávání metforminu s:

- Inhibitory OCT1 (jako je verapamil) může snížit účinnost metforminu.
- Induktory OCT1 (jako je rifampicin) může zvýšit gastrointestinální absorpci a účinnost metforminu.
- Inhibitory OCT2 (jako je cimetidin, dolutegravir, ranolazin, trimethoprim, vandetanib,

isavukonazol) může snížit renální vylučování metforminu, což povede ke zvýšení koncentrace metforminu v plazmě.

- Inhibitory obou OCT1 a OCT2 (jako krizotinib, olaparib) může ovlivnit účinnost a renální eliminaci metforminu.

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

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

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

Metformin prochází placentou a dosahuje stejně vysokých hladin 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 dětí exponovaných *in utero*. Zdá se, že metformin neovlivňuje motorický a sociální vývoj do 4 let věku dětí exponovaných během těhotenství, ačkoli údaje o dlouhodobých výsledcích jsou omezené.

Pokud je to z klinického hlediska nezbytné, lze zvážit použití metforminu během těhotenství a v perikoncepční fázi jako doplňku nebo alternativy k inzulinu.

Kojení

Metformin je vylučován do mateřského mléka. U kojených novorozenců/děti nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky. Protože však jsou k dispozici pouze omezené údaje, není kojení během léčby metforminem doporučeno. Mělo by být provedeno rozhodnutí, zda přerušit kojení, při zvážení přínosu kojení a možného rizika nežádoucích účinků pro dítě.

Fertilita

Fertilita samců a samic potkanů nebyla ovlivněna metforminem, který byl podáván v dávkách dosahujících 600 mg/kg/den, což je přibližně trojnásobek maximální denní dávky pro člověka vztahované k povrchu lidského těla.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Metformin při samostatném užívání nezpůsobuje hypoglykémii, a proto nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Nicméně pacienti mají být upozorněni na riziko hypoglykémie v případě užívání metforminu v kombinaci s jinými antidiabetiky (např. deriváty sulfonyleurey, inzulin nebo meglitinidy).

4.8 Nežádoucí účinky

V postmarketingových údajích a v kontrolovaných klinických studiích byly hlášené nežádoucí účinky u pacientů léčených metforminem s prodlouženým uvolňováním podobné povahy a závažnosti jako u pacientů léčených metforminem s okamžitým uvolňováním.

Nejčastější nežádoucí účinky během zahájení léčby jsou nevolnost, zvracení, průjem, bolest břicha a ztráta chuti k jídlu, které ve většině případů spontánně vymizí. Pro zabránění výskytu těchto nežádoucích účinků se doporučuje pomalé zvyšování dávek.

Během léčby přípravkem Metformin Sandoz se mohou vyskytnout následující nežádoucí účinky:

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

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

Poruchy metabolismu a výživy

Časté

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

Velmi vzácné

- Laktátová acidóza (viz bod 4.4).

Poruchy nervového systému

Časté:

- Poruchy chuti

Gastrointestinální poruchy

Velmi časté

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

Poruchy jater a žlučových cest

Velmi vzácné

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

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Velmi vzácné

- Kožní reakce, jako zarudnutí, svědění a kopřivka.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nepříznivé účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv Šrobárova 48, 100 41 Praha 10,
Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Hypoglykémie nebyla při dávkách metformin-hydrochloridu do 85 g pozorována, ačkoliv se za takových okolností vyskytovala laktátová acidóza. Výrazné předávkování metforminem nebo současný výskyt rizikových faktorů mohou vést k laktátové acidóze. Laktátová acidóza vyžaduje rychlou lékařskou pomoc a hospitalizaci. Nejúčinnější metodou k odstranění laktátu a metforminu je hemodialýza.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antidiabetika, kromě inzulínů, biguanidy; ATC kód: A10BA02

Mechanismus účinku

Metformin patří mezi biguanidy 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 různými mechanismy:

Metformin snižuje jaterní produkci glukózy.

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

Metformin mění obrát 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

Léčba diabetu typu 2

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

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

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

- výrazné snížení absolutního rizika celkových úmrtí: metformin 13,5 případů / 1000 pacientů za rok proti samotné dietě 20,6 případů / 1000 pacientů za rok ($p=0,011$) a proti skupinám léčeným deriváty sulfonylurey a inzulinem v monoterapii 18,9 případů / 1000 pacientů za rok ($p=0,021$);
- výrazné snížení absolutního rizika infarktu myokardu: metformin 11 případů / 1000 pacientů za rok, samotná dieta 18 případů / 1000 pacientů za rok ($p=0,01$).

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

U diabetu 1. typu byl u vybraných pacientů podáván metformin v kombinaci s inzulinem, klinická prospěšnost této kombinace však nebyla oficiálně uznána.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Distribuce

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

Biotransformace

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

Eliminace

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

Při poruše funkce ledvin je snížena renální clearance v poměru ke kreatininu, a proto je eliminační poločas prodloužený, což vede ke zvýšeným hladinám metforminu v plazmě.

Charakteristiky u zvláštních skupin pacientů

Porucha funkce ledvin

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Kyselina stearová

Šelak

Povidon (Kollidon 30)

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety

Hypromelosa

Hyprolosa

Oxid titaničitý (E171)

Propylenglykol
Makrogol 6000
Mastek

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Blistr i lahvička:
3 roky

Lahvička: Doba použitelnosti po prvním otevření je 4 měsíce.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a velikost balení

PVC/PVDC//Al blistr

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

HDPE lahvička s PP dětským bezpečnostním uzávěrem

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

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

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sandoz s.r.o.,
Pikrtova 1737/1a, 140 00 Praha 4 – Nusle, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 14. 3. 2023

Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

25. 6. 2025