

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

**Metfogamma 1 000 mg potahované tablety**

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety.

Bílé podlouhlé potahované tablety s půlicí rýhou na jedné straně a hlubokou rýhou na straně druhé (typ karate). Tabletu lze dělit na stejné dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

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

- Dospělí: přípravek Metfogamma 1000 mg může být užíván v monoterapii nebo v kombinaci s ostatními orálními antidiabetiky nebo s inzulínem.

- Děti starší 10 let a dospívající: přípravek Metfogamma 1000 mg může být užíván v monoterapii nebo v kombinaci s inzulínem.

Bylo prokázáno snížení diabetických komplikací u obézních dospělých pacientů s diabetem 2. typu léčených metforminem v první linii léčby po selhání dietních opatření (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 antidiabetiky**

Terapie se obvykle zahajuje dávkou 500 mg nebo 850 mg metformin-hydrochloridu 2krát až 3krát denně během jídla nebo po jídle.

Po 10 až 15 dnech má být dávka upravena podle hladiny glykémie. Pomalé zvyšování dávky může zlepšit gastrointestinální snášenlivost.

U pacientů užívajících vysoké dávky metformin-hydrochloridu (2 až 3 g denně) je možné nahradit 2 tablety přípravku Metfogamma 500 mg jednou tabletou přípravku Metfogamma 1000 mg. Maximální doporučená dávka metformin-hydrochloridu je 3 g denně, užívaná ve 3 dílčích dávkách.

Pokud se zvažuje převedení z jiného perorálního antidiabetika, je třeba přerušit jeho užívání a zahájit léčbu metforminem v dávkách uvedených výše.

### Kombinace s inzulínem

Pro dosažení lepší kontroly glykémie mohou být metformin a inzulín používány v kombinaci. Obvyklá počáteční dávka metformin-hydrochloridu je 500 nebo 850 mg 2krát až 3krát denně, zatímco dávkování inzulínu se upraví podle hladiny glykémie.

#### *Starší pacienti*

Vzhledem k možnosti snížení renálních funkcí u pacientů vyššího věku má být dávkování metforminu upraveno podle renálních funkcí. Je nutné provádět pravidelné hodnocení renálních funkcí (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). |
| 30-44      | 1 000 mg  | Úvodní dávkou je nejvýše polovina maximální dávky.  |
| < 30       | -   | Metformin je kontraindikován.   |

#### *Pediatrická populace*

### Monoterapie a kombinace s inzulínem

- Přípravek Metfogamma 1000 mg mohou užívat děti od 10 let a dospívající.
- Obvyklá počáteční dávka je 500 nebo 850 mg metformin-hydrochloridu jednou denně podávaná během jídla nebo po jídle.

Po 10 až 15 dnech má být dávka upravena podle hladiny glykémie. Pomalé zvyšování dávky může zlepšit gastrointestinální snášenlivost. Maximální doporučená dávka metformin-hydrochloridu je 2 g denně, rozdělena do dvou nebo tří dávek.

### 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 prekoma;
- závažné renální selhání (GFR < 30 ml/min);
- akutní stav s možností narušení funkce ledvin, například 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;
- 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 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 kómou. V případě suspektních příznaků má pacient ukončit užívání metforminu a vyhledat okamžitě lékařskou pomoc. Diagnostické laboratorní nálezy zahrnují snížené pH krve (< 7,35), zvýšenou plazmatickou hladinu laktátu (> 5 mmol/l) a zvýšenou aniontovou mezeru a poměr laktát/pyruvát.

##### Renální funkce:

Rychlost glomerulární filtrace 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.

##### 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.

##### Pediatrická populace

Před zahájením léčby metforminem má být potvrzena diagnóza diabetu mellitu 2. typu.

V kontrolovaných klinických studiích trvajících jeden rok nebyl prokázán žádný účinek metforminu na růst a pubertu, avšak nejsou k dispozici dlouhodobější údaje týkající se těchto specifických účinků.

Proto je tedy doporučováno pečlivé sledování vlivu hydrochloridu metforminu na tyto parametry u dětí léčených metforminem, zvláště u dětí v prepubertě.

### **Děti ve věku 10-12 let**

Do kontrolovaných klinických studií provedených u dětí a dospívajících bylo zařazeno pouze 15 jedinců ve věku 10-12 let. Ačkoli účinnost a bezpečnost metforminu u dětí tohoto věku se neliší od účinnosti a bezpečnosti metforminu u starších dětí a dospívajících, je doporučována zvláštní opatrnost při předepisování metforminu dětem ve věku mezi 10-12 lety.

### **Další opatření:**

Všichni pacienti mají pokračovat v dietních opatřeních s pravidelným rozložením příjmu cukru v průběhu dne. Pacienti s nadváhou mají pokračovat v dietě omezující příjem energie.

Pravidelně by mělo být prováděno laboratorní sledování parametrů diabetu mellitu.

Samotný metformin nikdy nevyvolává hypoglykémii, je však doporučována opatrnost při používání v kombinaci s inzulinem nebo dalšími perorálními antidiabetiky (např. deriváty sulfonylmočoviny nebo meglitinidy).

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

### **Souběžné použití se nedoporučuje**

#### *Alkohol*

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

#### *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.

### **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 vnitřní hyperglykemickou aktivitou (např. glukokortikoidy (systémové i lokální), a sympatomimetika.*

Může být nutné častější sledování glykémie, zvláště v úvodu léčby. V případě nutnosti upravit dávkování metforminu během léčby s příslušným léčivým přípravkem.

#### *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.

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

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

Omezené množství údajů o použití metforminu u těhotných žen neukazuje na zvýšené riziko vrozených abnormalit. Studie na zvířatech nenaznačují žádné škodlivé účinky na průběh těhotenství, embryonální nebo fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3).

Metformin není doporučen pro léčbu diabetu, pokud má pacientka v úmyslu otěhotnět a v průběhu těhotenství. Pro udržení hladiny krevního cukru co nejbližší normálu se má použít inzulin, aby se minimalizovalo riziko malformace plodu.

##### 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 doporučeno během léčby metforminem. Rozhodnutí, zda přerušit kojení, má být provedeno po zvážení přínosu kojení a možného rizika nežádoucích účinků pro dítě.

##### Fertilita

Fertilita samců a samic potkanů nebyla ovlivněna metforminem, který byl podáván v dávkách dosahující 600 mg/kg/den, což je přibližně trojnásobek maximální denní dávky pro člověka vztažené 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 hypoglykemie v případě užívání metforminu v kombinaci s jinými antidiabetiky (např. deriváty sulfonylmočoviny, inzulin nebo meglitinidy).

#### 4.8 Nežádoucí účinky

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 těmto nežádoucím účinkům se doporučuje užívat metformin ve 2 nebo 3 denních dávkách a dávky zvyšovat pomalu.

Při léčbě metforminem se mohou objevit následující nežádoucí účinky.

Četnost výskytu je definována následovně: velmi časté  $\geq 1/10$ ; časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

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

| Třída orgánových systémů     | Nežádoucí účinky                 | Četnost      |
|------------------------------|----------------------------------|--------------|
| Poruchy metabolismu a výživy | Laktátová acidóza (viz bod 4.4.) | velmi vzácné |

|                                       |   |              |
|---------------------------------------|---|--------------|
|                                       | Snížení absorpce vitamínu B12 a snížení jeho hladiny v séru během dlouhodobého užívání metforminu. Zohlednění takové etiologie se doporučuje v případech, kdy pacient trpí megaloblastickou anémií.   | velmi vzácné |
| <i>Poruchy nervového systému</i>      | Poruchy chuti   | časté        |
| <i>Gastrointestinální poruchy</i>     | Gastrointestinální poruchy jako nevolnost, zvracení, průjem, bolest břicha a ztráta chuti k jídlu. Tyto nežádoucí účinky se nejčastěji objevují při zahájení léčby a ve většině případů spontánně ustoupí. Aby se jim předešlo, doporučuje se užívat metformin ve dvou nebo třech denních dávkách během jídla nebo po jídle. Pomalé navyšování dávek může také zvýšit gastrointestinální toleranci. | velmi časté  |
| <i>Poruchy jater a žlučových cest</i> | Ojedinelý výskyt abnormalit jaterních funkčních testů nebo hepatitidy, které se upraví po vysazení metforminu.  | není známo   |
| <i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>   | Kožní reakce jako erytém, pruritus a kopřivka   | velmi vzácné |

#### Pediatrická populace

Ve zveřejněných a postmarketingových údajích a v kontrolovaných klinických studiích u omezené pediatrické populace ve věku 10 až 16 let, léčené po dobu 1 roku, odpovídaly nežádoucí účinky svojí povahou a závažností těm, které byly hlášeny u dospělých.

#### 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: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

## **4.9 Předávkování**

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

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: léky snižující hladinu cukru v krvi, biguanidy, ATC skupina A10BA02

#### Mechanismus účinku

Metformin patří mezi biguanidy s antihyperglykemickými účinky, snižuje bazální i postprandiální hladinu cukru v plazmě. Nestimuluje sekreci inzulínu a nedochází tedy k hypoglykémii.

Metformin může fungovat třemi způsoby:

- snížení jaterní produkce glukózy potlačením glukoneogeneze a glykogenolýzy.

- ve svalu, zvýšením citlivosti na inzulín, zvýšením absorpce a utilizace glukózy v periferních tkáních.
- a opožděnou intestinální absorpci glukózy.

Metformin svým působením na glykogen-syntázu stimuluje nitrobuněčnou syntézu glykogenu. Metformin zvyšuje transportní kapacitu všech známých typů membránových glukózových transportérů (GLUT).

### Farmakodynamické účinky

V klinických studiích bylo užívání metforminu spojeno se stabilní tělesnou hmotností nebo s mírným váhovým úbytkem.

U lidí, nezávisle na jeho působení na glykemii, má metformin příznivý vliv na látkovou přeměnu lipidů. To bylo u léčebných dávek prokázáno v kontrolovaných, střednědobých nebo dlouhodobých klinických studiích: metformin snižuje hladiny celkového cholesterolu, LDL cholesterolu a triglyceridů.

### Klinická účinnost a bezpečnost

Prospektivní randomizovaná studie (UKPDS) prokázala dlouhodobou výhodu intenzivní kontroly krevního cukru u dospělých pacientů trpících diabetem 2. typu.

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 kombinací monoterapií deriváty sulfonylmočoviny a inzulínem (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 za rok ( $p=0,011$ ) a proti skupinám léčeným kombinací monoterapií deriváty sulfonylmočoviny a inzulínem 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 sulfonylmočoviny prokázán.

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

### Pediatrická populace

Kontrolované klinické studie u omezené pediatrické populace ve věku 10 - 16 let, která byla léčena po dobu 1 roku, prokázaly při glykemické kontrole podobnou reakci jako u dospělých.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce

Po perorálním podání tablety metformin-hydrochloridu je dosaženo maximální koncentrace v plazmě ( $C_{max}$ ) přibližně za 2,5 hodiny ( $t_{max}$ ). Absolutní biologická dostupnost u tablet 500 mg a 850 mg metformin-hydrochloridu činí u zdravých jedinců přibližně 50 – 60 %. Po perorálním podání představuje neabsorbovaná část, která se vylučuje ve stolici, 20 - 30%.

Po perorálním podání je absorpce metforminu saturabilní a neúplná. Předpokládá se, že farmakokinetika absorpce není lineární.

U doporučených dávek a rozpisu dávkování metforminu je ustálených rovnovážných koncentrací v plazmě dosaženo během 24 - 48 hodin, tyto koncentrace jsou všeobecně nižší než 1 mikrogram/ml. V kontrolovaných klinických studiích nepřesáhly hladiny metforminu v plazmě ( $C_{max}$ ) 5 mikrogramů/ml, a to ani při maximálních dávkách.

Jídlo mírně zpožďuje absorpci tablet metforminu a snižuje rozsah. Po perorálním podání tablety 850 mg bylo pozorováno 40% snížení maximální plazmatické koncentrace, 25% snížení AUC a prodloužení doby pro dosažení maximální plazmatické koncentrace o 35 minut. Klinická relevance těchto zjištění není známa.

#### Distribuce

Vazba na plazmatické bílkoviny je zanedbatelná. Metformin proniká do erytrocytů. Maximální hladina v krvi je nižší než maximální plazmatická hladina a objevuje se přibližně ve stejnou dobu. Červené krvinky s největší pravděpodobností představují sekundární část distribuce. Střední objem distribuce ( $V_d$ ) se pohybuje v rozsahu 63 - 276 litrů.

#### Biotransformace

Metformin je nezměněné formě vylučován močí. U lidí nebyly zjištěny žádné produkty látkové přeměny.

#### Eliminace

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

Když je narušena renální funkce, je renální clearance snížena úměrně clearance kreatininu a poločas eliminace je tedy prodloužen, což vede ke zvýšení hladiny 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 jednorázové dávky: po podání jednorázové dávky 500 mg metformin-hydrochloridu pediatrickým pacientům byl prokázán podobný farmakokinetický profil jako u zdravých dospělých.

Studie opakované dávky: Údaje jsou omezeny na jednu studii. Po opakování dávek 500 mg dvakrát denně po dobu 7 dní byla u pediatrických pacientů snížena maximální plazmatická koncentrace ( $C_{max}$ ) přibližně o 33 % a systémová expozice ( $AUC_{0-t}$ ) o 40 % ve srovnání s dospělými diabetiky, kterým byla opakovaně podána dávka 500 mg dvakrát denně po dobu 14 dní. Protože dávka je titrována individuálně podle glykemické kontroly, je klinický význam omezený.

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

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podání, genotoxicity, 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 25, magnesium-stearát

Potahová vrstva: Hypromelosa, makrogol 6 000, oxid titaničitý (E 171)

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

5 let.

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Balení: 15, 30, 60, 120, 180, a 600 (20x30) potahovaných tablet v blistrech (PVC-Al)

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**

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG

Flugfeld-Allee 24

D-71034 Böblingen

Německo

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

18/122/08-C

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

Datum první registrace: 19. 3. 2008

Datum posledního prodloužení registrace: 4. 4. 2011

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

18. 10. 2021