

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Metformin STADA 500 mg filmom obalené tablety
Metformin STADA 850 mg filmom obalené tablety
Metformin STADA 1000 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Metformin STADA 500 mg filmom obalené tablety
Každá filmom obalená tableta obsahuje 500 mg metformínium-chloridu, čo zodpovedá 390 mg bázy metformínu.
Metformin STADA 850 mg filmom obalené tablety
Každá filmom obalená tableta obsahuje 850 mg metformínium-chloridu, čo zodpovedá 663 mg bázy metformínu.
Metformin STADA 1000 mg filmom obalené tablety
Každá filmom obalená tableta obsahuje 1000 mg metformínium-chloridu, čo zodpovedá 780 mg bázy metformínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Metformin STADA 500 mg filmom obalené tablety
Biele až sivobiele, okrúhle filmom obalené tablety s vyrazeným "001" na jednej strane a "500" na druhej strane. Približné rozmery tablety sú 11 mm priemer a 6 mm hrúbka.
Metformin STADA 850 mg filmom obalené tablety
Biele až sivobiele, okrúhle filmom obalené tablety s vyrazeným "002" na jednej strane a "850" na druhej strane. Približné rozmery tablety sú 13 mm priemer a 7 mm hrúbka.
Metformin STADA 1000 mg filmom obalené tablety
Biele až sivobiele, oválne, bikonvexné filmom obalené tablety s vyrazeným "003" na jednej strane a "1000" na druhej strane s deliacou ryhou na oboch stranách. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky. Približné rozmery tablety sú 19 mm priemer a 10 mm hrúbka.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba diabetu mellitus 2. typu, predovšetkým u pacientov s obezitou, ak úprava diéty a cvičenie samotné nevedli k adekvátnej kontrole glykémie.

- U dospelých možno Metformin STADA použiť ako monoterapiu alebo v kombinácii s inými perorálnymi antidiabetikami alebo s inzulínom.
- U detí od 10 rokov a dospelých možno Metformin STADA použiť ako monoterapiu alebo v kombinácii s inzulínom.

U dospelých pacientov s obezitou s diabetom 2. typu liečených metformínom ako liekom prvej voľby po zlyhaní diéty sa potvrdilo zníženie diabetických komplikácií (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

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

Monoterapia a kombinácia s inými perorálnymi antidiabetikami

Zvyčajná začiatočná dávka je 500 mg alebo 850 mg metformínium-chloridu 2 alebo 3-krát denne, podávaných počas alebo po jedle.

Po 10 až 15 dňoch sa má dávka upraviť na základe meraní glukózy v krvi. Pomalé zvyšovanie dávky môže zlepšiť gastrointestinálnu znášanlivosť.

Metformin STADA 1000 mg filmom obalené tablety

U pacientov, ktorí užívajú vysoké dávky metformínium-chloridu (2 až 3 gramy denne), je možné nahradiť dve filmom obalené tablety 500 mg jednou filmom obalenou tabletou 1000 mg.

Maximálna odporúčaná denná dávka metformínium-chloridu sú 3 g denne, rozdelené do 3 dávok. Ak je indikovaný prechod z iného perorálneho antidiabetika: ukončíte liečbu iným liekom a začnete liečbu metformínom s vyššie uvedenou dávkou.

Kombinácia s inzulínom

Metformín a inzulín možno používať v kombinovanej liečbe na dosiahnutie lepšej kontroly glukózy v krvi.

Metformínium-chlorid sa podáva vo zvyčajnej začiatočnej dávke 500 mg alebo 850 mg dvakrát alebo trikrát denne, zatiaľ čo sa dávkovanie inzulínu upraví na základe meraní glukózy v krvi.

Starší pacienti

V dôsledku potenciálneho zníženia funkcie obličiek u starších pacientov sa má dávkovanie metformínu upraviť na základe funkcie obličiek. Potrebná je pravidelná kontrola funkcie obličiek (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie obličiek

Pred začatím liečby liekmi obsahujúcimi metformín a minimálne raz ročne po jej začatí je potrebné vyhodnotiť GFR. U pacientov so zvýšeným rizikom ďalšej progresie poruchy funkcie obličiek a u starších osôb je potrebné funkciu obličiek hodnotiť častejšie, napr. každých 3-6 mesiacov.

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

Pediatrická populácia

Monoterapia a kombinácia s inzulínom

- Metformin STADA možno použiť u detí od 10 rokov a dospievajúcich.

- Zvyčajná začiatočná dávka je 500 mg alebo 850 mg metformínium-chloridu jedenkrát denne, podávaných počas jedla alebo po jedle.

Po 10 až 15 dňoch sa má dávka upraviť na základe meraní glukózy v krvi. Pomalé zvyšovanie dávky môže zlepšiť gastrointestinálnu znášanlivosť. Maximálna odporúčaná dávka metformínium-chloridu sú 2 g denne, rozdelené do 2 alebo 3 dávok.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na metformín alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Akýkoľvek typ akútnej metabolickej acidózy (ako napríklad laktátová acidóza, diabetická ketoacidóza).
- Diabetická pre-kóma.
- Závažné zlyhanie obličiek (GFR < 30 ml/min).
- Akútne ochorenia, ktoré môžu potenciálne ovplyvniť renálne funkcie ako je: dehydratácia, závažná infekcia, šok.
- Ochorenie, ktoré môže spôsobiť hypoxiu tkanív (predovšetkým akútne alebo zhoršujúce sa chronické ochorenie), napr.: dekompenzované srdcové zlyhanie, respiračné zlyhanie, nedávny infarkt myokardu, šok.
- Hepatálna insuficiencia, akútna intoxikácia alkoholom, alkoholizmus.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Laktátová acidóza

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

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

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

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

Funkcia obličiek

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

Funkcie srdca

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

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

Podávanie jódových kontrastných látok

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

Chirurgický výkon

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

Pediatrická populácia

Diagnóza diabetes mellitus 2. typu musí byť potvrdená skôr, ako sa začne liečba metformínom.

Počas kontrolovaných klinických štúdií trvajúcich jeden rok sa nezistil žiaden vplyv metformínu na rast a pubertu, ale nie sú k dispozícii žiadne dlhodobé údaje o týchto špecifických ukazovateľoch. Z tohto dôvodu sa u detí liečených metformínom, najmä u predpubertálnych detí, odporúča pozorné sledovanie vplyvu metformínu na tieto parametre.

Deti vo veku 10 až 12 rokov

Iba 15 detí vo veku 10 až 12 rokov bolo zahrnutých do kontrolovaných klinických štúdií s deťmi a dospelými. Špeciálna pozornosť sa má venovať predpisovaniu deťom vo veku od 10 do 12 rokov, hoci účinnosť a bezpečnosť metformínu sa u týchto detí nelíšila od účinnosti a bezpečnosti u starších detí a dospelých.

Ďalšie upozornenia

Všetci pacienti majú dodržiavať diétu s pravidelne rozdeleným denným príjmom cukrov počas dňa. Pacienti s nadváhou majú pokračovať v redukčnej diéte.

Zvyčajné laboratórne vyšetrenia na sledovanie diabetu je potrebné vykonávať pravidelne.

Metformín môže znížiť sérové hladiny vitamínu B12. Riziko nízkych hladín vitamínu B12 sa zvyšuje so zvyšujúcou sa dávkou metformínu, trvaním liečby a/alebo u pacientov s rizikovými faktormi, o ktorých je známe, že spôsobujú nedostatok vitamínu B12. V prípade podozrenia na nedostatok vitamínu B12 (ako je anémia alebo neuropatia) je potrebné sledovať sérové hladiny vitamínu B12. U pacientov s rizikovými faktormi nedostatku vitamínu B12 môže byť potrebné pravidelné sledovanie vitamínu B12. Liečba metformínom má pokračovať tak dlho, kým je tolerovaná a nie je kontraindikovaná a má sa poskytnúť vhodná korektívna liečba nedostatku vitamínu B12 v súlade so súčasnými klinickými usmerneniami.

Metformín samotný nevyvoláva hypoglykémiu, je však potrebné zvýšiť opatrnosť, ak je podávaný spolu s inzulínom alebo s inými perorálnymi antidiabetikami (napr. deriváty sulfonylmočoviny alebo meglitinidy).

4.5 Liekové a iné interakcie

Súbežné použitie, ktoré sa neodporúča:

Alkohol

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

Jódové kontrastné látky

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

Kombinácie, ktoré si vyžadujú preventívne opatrenia pri používaní

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

Lieky s vnútornou hyperglykemickou aktivitou (napr. glukokortikoidy (podávané systémovo a lokálne) a sympatomimetiká)

Môže byť potrebné vykonávať častejšie glykemické kontroly, najmä na začiatku liečby. Ak je to potrebné, upravte dávkovanie metformínu počas liečby a po jej skončení.

Transportéry pre organické kationy (OCT, organic cation transporters)

Metformín je substrátom pre oba transportéry OCT1 a OCT2.

Súbežné podávanie metformínu s

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

Opatrnosť sa preto odporúča, a to najmä u pacientov s poruchou funkcie obličiek, keď sa tieto lieky podávajú súbežne s metformínom, pretože koncentrácia metformínu v plazme sa môže zvýšiť. Ak je to potrebné, môže sa zväziť úprava dávky metformínu, nakoľko inhibítory/induktory OCT môžu mať vplyv na účinnosť metformínu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nekontrolovaná hyperglykémia v perikoncepčnej fáze a počas gravidity je spojená so zvýšeným rizikom vrodených abnormalít, stratou tehotenstva, graviditou vyvolanou hypertenziou, preeklampsiou a perinatálnou mortalitou. Počas tehotenstva je dôležité udržiavať hladiny glukózy v krvi čo najbližšie k normálu, aby sa znížilo riziko nežiaducich následkov súvisiacich s hyperglykémiou pre matku a jej dieťa.

Metformín prechádza placentou a dosahuje hladiny, ktoré môžu byť rovnako vysoké ako u matky.

Veľké množstvo údajov u gravidných žien (viac ako 1 000 výsledkov expozícií) z kohortovej štúdie založenej na registroch a publikovaných údajov (metaanalýzy, klinické štúdie a registre) nenaznačuje žiadne zvýšené riziko vrodených abnormalít ani fetálnej/neonátálnej toxicity po expozícii metformínu v perikoncepčnej fáze a/alebo počas tehotenstva.

Existujú obmedzené a nejasné dôkazy o účinku metformínu na dlhodobý výsledok telesnej hmotnosti detí vystavených *in utero*. Zdá sa, že metformín neovplyvňuje motorický a sociálny vývin do veku 4 rokov u detí exponovaných počas tehotenstva, hoci údaje o dlhodobých výsledkoch sú obmedzené.

Ak je to klinicky potrebné, môže sa zväziť použitie metformínu počas gravidity a v perikoncepčnej fáze ako prídavok alebo alternatíva k inzulínu.

Dojčenie

Metformín sa vylučuje do ľudského mlieka. Neboli pozorované žiadne nežiaduce účinky u dojčených novorodencov/detí. Keďže je však dostupné iba limitované množstvo údajov, dojčenie sa počas liečby metformínom neodporúča. Pri rozhodovaní, či prerušiť dojčenie, je potrebné zohľadniť prínos dojčenia a možné riziko nežiaduceho účinku na dieťa.

Fertilita

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

4.7. Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Monoterapia metformínom nespôsobuje hypoglykémiu, a preto nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Pacientov však treba upozorniť na riziko hypoglykémie, ak sa metformín používa v kombinácii s inými antidiabetikami (deriváty sulfonylmočoviny, inzulín, alebo meglitinidy).

4.8. Nežiaduce účinky

Na začiatku liečby sú najčastejšie nežiaduce reakcie nauzea, vracanie, hnačka, bolesť brucha a strata chuti do jedla, ktoré vo väčšine prípadov spontánne vymiznú. Na ich prevenciu sa odporúča užívať metformín v 2 až 3 denných dávkach a zvyšovanie dávky má byť postupné.

Pri liečbe metformíniom-chloridom sa môžu objaviť nasledovné nežiaduce účinky.

Frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté $\geq 1/10$; časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$; menej časté $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$; zriedkavé $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$; veľmi zriedkavé $< 1/10\ 000$.

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Poruchy metabolizmu a výživy:

Časté:

- Znížené hladiny/deficiencia vitamínu B12 (pozri časť 4.4)

Veľmi zriedkavé:

- Laktátová acidóza (pozri časť 4.4).

Poruchy nervového systému:

Časté:

- Poruchy chuti.

Poruchy gastrointestinálneho traktu:

Veľmi časté:

- Poruchy gastrointestinálneho traktu ako nauzea, vracanie, hnačka, abdominálna bolesť a strata chuti do jedla. Tieto nežiaduce účinky sa najčastejšie vyskytujú na začiatku liečby a vo väčšine prípadov spontánne odznejú. Na zabránenie vzniku týchto ťažkostí sa odporúča užívať metformín v 2 alebo 3 denných dávkach počas jedla alebo po jedle. Pomalé zvyšovanie dávky môže tiež zlepšiť gastrointestinálnu znášanlivosť.

Poruchy pečene a žlčových ciest:

Veľmi zriedkavé:

- Ojedinelé hlásenia abnormálnych výsledkov pečeňových testov alebo hepatitídy, ktoré odzneli po prerušení užívania metformínu.

Poruchy kože a podkožného tkaniva:

Veľmi zriedkavé:

- Kožné reakcie ako je erytém, svrbenie, žihľavka.

Pediatrická populácia

V publikovaných a postmarketingových údajoch a v kontrolovaných klinických štúdiách s limitovanou detskou populáciou vo veku 10 - 16 rokov liečenou počas 1 roka boli zaznamenaná nežiaduca udalosť podobná charakterom i závažnosťou tým, ktoré sa zaznamenali u dospelých.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9. Predávkovanie

Pri dávkach metformínium-chloridu až do 85 g sa nepozorovala hypoglykémia, hoci sa v týchto situáciách objavila laktátová acidóza. Závažné predávkovanie metformínom alebo sprievodné riziká môžu viesť k laktátovej acidóze. Laktátová acidóza je náhly stav, ktorý sa musí liečiť v nemocnici. Najúčinnější metóda na odstránenie laktátu a metformínu je hemodialýza.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antidiabetiká s výnimkou inzulínu, biguanidy.
ATC kód: A10BA02

Mechanizmus účinku

Metformín je biguanid s antihyperglykemickými účinkami na bazálnu aj postprandiálnu hyperglykémiu. Nestimuluje sekréciu inzulínu, a preto nespôsobuje hypoglykémiu. Metformín znižuje bazálnu hyperinzulinémiu a v kombinácii s inzulínom znižuje potrebu inzulínu.

Metformín uplatňuje svoj antihyperglykemický účinok prostredníctvom viacerých mechanizmov: Metformín znižuje produkciu glukózy v pečeni.

Metformín uľahčuje periférne vychytávanie a využitie glukózy, čiastočne zvýšením účinku inzulínu. Metformínium-chlorid mení premenu glukózy v čreve: Zvyšuje sa príjem z obehu a znižuje sa absorpcia z potravy. Ďalšie mechanizmy pripisované črevu zahŕňajú zvýšenie uvoľňovania glukagónu podobného peptidu 1 (GLP-1) a zníženie resorpcie žlčových kyselín. Metformín mení črevný mikrobióm.

Metformín môže zlepšiť lipidový profil u hyperlipidemických jedincov.

V klinických štúdiách bolo použitie metformínu spojené buď so stabilnou telesnou hmotnosťou, alebo s miernym úbytkom hmotnosti.

Metformín je aktivátor adenosínmonofosfát-proteínkinázy (AMPK) a zvyšuje transportnú kapacitu všetkých typov membránových transportérov glukózy (GLUT).

Klinická účinnosť

Prospektívna randomizovaná štúdia (UKPDS) potvrdila dlhodobý priaznivý vplyv intenzívnej kontroly glykémie u dospelých pacientov s diabetom 2. typu, ktorí užívali metformín.

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

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

Prínos z hľadiska klinických ukazovateľov metformínu, použitého ako liek druhej voľby v kombinácii s derivátmi sulfonylmočoviny, nebol dosiaľ dokázaný.

Kombinácia metformínu s inzulínom sa použila u vybraných pacientov s diabetom 1. typu, no klinický prínos tejto kombinácie sa formálne nepotvrdil.

Pediatrická populácia

Kontrolované klinické štúdie s limitovanou pediatrickou populáciou vo veku 10-16 rokov liečenou počas 1 roka ukázali podobnú odpoveď pri kompenzácii diabetu, ako sa pozorovala u dospelých.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnej dávke tablety metformínium-chloridu sa dosiahne maximálna plazmatická koncentrácia (C_{max}) za približne 2,5 hodiny (t_{max}). Absolútna biologická dostupnosť 500 mg alebo 850 mg filmom obalenej tablety metformínium-chloridu je približne 50 - 60 % u zdravých jedincov. Po perorálnej dávke bola extrahovaná neabsorbovaná frakcia v stolici 20 - 30 %.

Po perorálnom podaní je absorpcia metformínu saturovateľná a neúplná. Predpokladá sa, že farmakokinetika absorpcie metformínu nie je lineárna.

Pri odporúčaných dávkach metformínu a zvyčajných dávkovacích schémach sa rovnovážne koncentrácie v plazme dosiahnu v priebehu 24 až 48 hodín a spravidla sú nižšie ako 1 $\mu\text{g/ml}$.

V kontrolovaných klinických štúdiách neprekročili maximálne hladiny metformínu v plazme (C_{max}) 4 $\mu\text{g/ml}$, dokonca ani pri maximálnych dávkach.

Potraviny znižujú rozsah a mierne spomaľujú absorpciu metformínu. Po podaní perorálnej dávky tablety 850 mg sa pozorovalo 40 % zníženie maximálnej plazmatickej koncentrácie, 25 % zníženie AUC (plocha pod krivkou) a 35-minútové predĺženie času nástupu maximálnej plazmatickej koncentrácie. Klinický prínos týchto nálezov nie je známy.

Distribúcia

Väzba na plazmatické bielkoviny je zanedbateľná. Metformín prechádza do erytrocytov. Maximálna koncentrácia v krvi je nižšia ako maximálna koncentrácia v plazme a dosahuje sa v približne rovnakom čase. Erytrocyty predstavujú s najväčšou pravdepodobnosťou sekundárny kompartment distribúcie. Priemerný distribučný objem V_d sa pohyboval od 63 do 276 l.

Biotransformácia

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

Eliminácia

Renálny klírens metformínu je > 400 ml/min, čo naznačuje, že metformín sa vylučuje glomerulárnou filtráciou a tubulárnou sekréciou. Ukazuje sa, že po perorálnom podaní je zdanlivý eliminačný polčas približne 6,5 hodiny.

Pri poruche funkcie obličiek je renálny klírens znížený v porovnaní s kreatinínom, a preto je eliminačný polčas predĺžený, čo vedie k zvýšeným hladinám metformínu v plazme.

Charakteristiky v osobitných skupinách pacientov

Porucha funkcie obličiek

Dostupné údaje týkajúce sa pacientov s stredne závažnou renálnou insuficienciou sú nedostatočné a v tejto podskupine sa nedá spoľahlivo určiť systémová expozícia metformínu na rozdiel od osôb s normálnou funkciou obličiek. Preto je treba prispôsobiť dávkovanie s prihliadnutím na klinickú účinnosť/znášanosť (pozri časť 4.2).

Pediatrická populácia

Štúdia jednorazového podania: Po jednorazových dávkach 500 mg metformínium-chloridu sa u detských pacientov ukázal podobný farmakokinetický profil, ako sa pozoroval u zdravých dospelých.

Štúdia viacnásobného podávania: Údaje sú obmedzené na jednu štúdiu. Po opakovaných dávkach 500 mg dvakrát denne počas 7 dní sa u detských pacientov znížila maximálna plazmatická koncentrácia (C_{max}) a systémová expozícia (AUC_{0-t}) približne o 33%, resp. 40% v porovnaní s dospelými diabetikmi, ktorí dostávali opakované dávky 500 mg dvakrát denne počas 14 dní. Keďže dávka je individuálne titrovaná na kompenzáciu diabetu, má to iba obmedzený klinický význam.

5.3. Predklinické údaje o bezpečnosti

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1. Zoznam pomocných látok

Stearát horečnatý
povidón (E1201)

Filmový obal:

Hypromelóza 2910 (E464)
oxid titaničitý (E171)
makrogol 3350

6.2. Inkompatibility

Neaplikovateľné

6.3. Čas použiteľnosti

3 roky

[iba HDPE fľaše]: Po prvom otvorení fľaše sa môže používať 90 dní.

6.4. Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5. Druh obalu a obsah balenia

Metformin STADA 500 mg filmom obalené tablety

Blister (PVC/ALU) s 18, 20, 28, 30, 50, 60, 84, 90, 120 a 180 filmom obalenými tabletami.

HDPE fľaše s polypropylénovým detským bezpečnostným uzáverom, bielym nepriehľadným viečkom, s priehľadným vnútorným viečkom a tesnením obsahujúce 100 filmom obalených tabliet.

HDPE fľaše s polypropylénovým skrutkovacím uzáverom, bielym nepriehľadným viečkom, s priehľadným vnútorným viečkom a tesnením obsahujúce 500 filmom obalených tabliet.

Metformin STADA 850 mg filmom obalené tablety

Blister (PVC/ALU) s 18, 30, 40, 50, 56, 60, 90, 100, 120 a 180 filmom obalenými tabletami.

HDPE fľaše s polypropylénovým detským bezpečnostným uzáverom, bielym nepriehľadným viečkom, s priehľadným vnútorným viečkom a tesnením obsahujúce 100 filmom obalených tabliet.

HDPE fľaše s polypropylénovým skrutkovacím uzáverom, bielym nepriehľadným viečkom, s priehľadným vnútorným viečkom a tesnením obsahujúce 500 filmom obalených tabliet.

Metformin STADA 1000 mg filmom obalené tablety

Blister (PVC/ALU) s 18, 30, 50, 60, 90, 120, 180 a 1 500 filmom obalenými tabletami.

HDPE fľaše s polypropylénovým detským bezpečnostným uzáverom, bielym nepriehľadným viečkom, s priehľadným vnútorným viečkom a tesnením obsahujúce 100 filmom obalených tabliet.

HDPE fľaše s polypropylénovým skrutkovacím uzáverom, bielym nepriehľadným viečkom, s priehľadným vnútorným viečkom a tesnením obsahujúce 500 filmom obalených tabliet.

Metformin STADA 1000 mg filmom obalené tablety

Blister (PVC/ALU) s 18, 30, 50, 60, 90, 120, 180 a 1 500 filmom obalenými tabletami.

HDPE fľaše s polypropylénovým detským bezpečnostným uzáverom, bielym nepriehľadným viečkom, s priehľadným vnútorným viečkom a tesnením obsahujúce 100 filmom obalených tabliet.

HDPE fľaše s polypropylénovým skrutkovacím uzáverom, bielym nepriehľadným viečkom, s priehľadným vnútorným viečkom a tesnením obsahujúce 500 filmom obalených tabliet.

Veľkosti balenia 500 tabliet (v HDPE fľašiach) a 1 500 tabliet (v blistroch) sú určené iba pre nemocnice a do dávkovačov/zásobníkov liekov.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne opatrenia.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Nemecko

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

Metformin STADA 500 mg: 18/0239/23-S

Metformin STADA 850 mg: 18/0240/23-S

Metformin STADA 1000 mg: 18/0241/23-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2023