

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Stadamet  
1000 mg filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 1000 mg metformínium-chloridu, čo zodpovedá 780 mg metformínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta  
Biela podlhovastá filmom obalená tableta s deliacimi ryhami na oboch stranách (deliteľná forma).

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Liečba diabetu mellitus 2. typu u dospelých, predovšetkým u pacientov s obezitou, ak úprava diéty a samotné cvičenie nevedie k dostatočnej kompenzácii diabetu.

- U dospelých možno Stadamet použiť ako monoterapiu alebo v kombinácii s inými perorálnymi antidiabetikami alebo s inzulínom.
- U detí od 10 rokov a dospievajúcich možno Stadamet 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 začiatková 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. U pacientov, ktorí užívajú vysoké dávky metformínu (2 až 3 gramy denne) je možné nahradiť dve filmom obalené tablety Stadamet 500 mg jednou filmom obalenou tabletou Stadamet 1000 mg.

Maximálna odporúčaná denná dávka metformínium-chloridu sú 3 g denne, rozdelené do troch dávok.

Ak je indikovaný prechod z iného perorálneho antidiabetika: vysaďte iný liek a nasad'te metformín 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 začiatkovej dávke 500 mg alebo 850 mg 2 alebo 3-krát 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. Z tohto dôvodu je potrebná pravidelná kontrola funkcie obličiek (pozri časť 4.4).

#### **Porucha funkcie obličiek**

Pred začatím liečby metformínom 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 na 2-3 denné dávky)	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).
30-44	1 000 mg	Úvodná dávka je nanajviš polovica z maximálnej dávky.
< 30	-	Metformín je kontraindikovaný.

#### **Pediatrická populácia**

##### *Monoterapia a kombinácia s inzulínom*

Stadamet možno použiť u detí od 10 rokov a dospelých.

Zvyčajná začiatková 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.

#### Spôsob podávania

Vzhľadom na deliteľnú formu tabliet možno filmom obalené tablety alternatívne deliť, podobne ako iné tablety, oboma rukami alebo ich položiť menšou ryhou (zárezom) nadol na pevný, rovný povrch a súčasne pritlačiť oboma palcami na pravú i ľavú stranu deliacej ryhy.

#### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivenosť na metformínium-chlorid lebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Akýkoľvek typ akútnej metabolickej acidózy (ako napríklad laktátová acidóza, diabetická ketoacidóza).
- Diabetická prekóma.
- Závažné zlyhanie funkcie obličiek (GFR < 30 ml/min).
- Akútne stavy s možnou zmenou funkcie obličiek, ako je dehydrácia, závažná infekcia, šok.
- Ochorenie, ktoré môže vyvolať hypoxiu tkaniva (predovšetkým akútne alebo zhoršujúce sa chronické ochorenie), ako je dekompenzované srdcové zlyhanie, pľúcne zlyhanie, nedávny infarkt myokardu, šok.
- Hepatálna insuficiencia, akútna otrava 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 dyspnoe, 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 ošetrenie. 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.

*Pacienti so známymi mitochondriálnymi ochoreniami alebo s podozrením na ne:*

U pacientov so známymi mitochondriálnymi ochoreniami, ako je syndróm mitochondriálnej encefalopatie s laktátovou acidózou a stroke-like epizódami (Mitochondrial Encephalopathy with Lactic Acidosis and Stroke-like episodes, MELAS) a maternálne dedičným diabetom a hluchotou (Maternal inherited diabetes and deafness, MIDD) sa metformín neodporúča kvôli riziku exacerbácie laktátovej acidózy a neurologických komplikácií, ktoré môžu viesť k zhoršeniu ochorenia.

V prípade prejavov a príznakov naznačujúcich syndróm MELAS alebo MIDD po užití metformínu sa má liečba metformínom ihneď ukončiť a má sa vykonať okamžité diagnostické vyhodnotenie.

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

U pacientov s akútnym a nestabilným srdcovým zlyhávaním 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 postupu zobrazovania 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 naďalej pokračovať v diéte s rovnomerne rozloženým prísunom sacharidov počas dňa. Pacienti s nadváhou majú pokračovať v redukčnej diéte.

Zvyčajné laboratórne vyšetrenia na sledovanie cukrovky sa majú vykonávať pravidelne.

Metformín môže znižovať sérové hladiny vitamínu B<sub>12</sub>. Riziko nízkych hladín vitamínu B<sub>12</sub> sa zvyšuje so zvyšujúcou sa dávkou metformínu, dobou liečby a/alebo u pacientov s rizikovými faktormi, kde je známe, že spôsobujú nedostatok vitamínu B<sub>12</sub>. V prípade podozrenia na nedostatok vitamínu B<sub>12</sub> (ako je anémia alebo neuropatia) je potrebné sledovať sérové hladiny vitamínu B<sub>12</sub>. U pacientov s rizikovými faktormi spôsobujúcimi nedostatok vitamínu B<sub>12</sub> je nutné pravidelné sledovanie vitamínu B<sub>12</sub>. Liečba metformínom má pokračovať tak dlho, kým je tolerovaná a nie je kontraindikovaná, a má byť poskytnutá vhodná korekčná liečba nedostatku vitamínu B<sub>12</sub> v súlade s aktuálnymi klinickými odporúčaniami.

Metformín samotný nespôsobuje hypoglykémiu, ale opatrnosť sa odporúča pri jeho používaní v kombinácii s inzulínom alebo inými perorálnymi antidiabetikami (napr. deriváty sulfonylurey 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

#### *Lieky, ktoré môžu nežiaduco ovplyvňovať funkciu obličiek*

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 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 perikoncepcnej 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 s hladinami, ktoré môžu byť také vysoké ako koncentrácie u matky.

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

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

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

#### Dojčenie

Metformínsa vylučuje do ľudského materského mlieka. U dojčených novorodencov/dojčiat sa nepozorovali žiadne nežiaduce účinky. Keďže však sú k dispozícii len obmedzené údaje, počas liečby metformínom sa neodporúča dojčiť. Pri rozhodnutí, či prerušiť dojčenie, je potrebné zohľadniť prínos dojčenia a možné riziko nežiaducich účinkov pre dieťa.

#### Fertilita

Metformín nemal vplyv na fertilitu u samcov a samíc potkanov, aj keď bol podávaný v dávkach až do výšky 600 mg/kg/deň, čo predstavuje, na základe porovnania plochy tela, približne trojnásobok maximálnej odporúčanej dávky u ľudí.

### **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 (napr. deriváty sulfonylmočoviny, inzulín, alebo meglitinidy).

### **4.8. Nežiaduce účinky**

Na začiatku liečby metformínom 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 metformínom 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  $< 1/10\,000$ , neznáme (z dostupných údajov).

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

#### Poruchy metabolizmu a výživy:

Časté: Pokles/nedostatok 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 zabránení 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 toleranciu.

Poruchy pečene a žlčových ciest:

*Veľmi zriedkavé:* Jednotlivé hlásenia funkčných abnormalít pečene 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 metformínu až do 85 g sa nepozorovala hypoglykémia, hoci sa v týchto situáciách objavila laktátová acidóza. Vysoké 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, biguanidy.

ATC kód: A10BA02

Mechanizmus účinku

Metformín je biguanid s antihyperglykemickými účinkami na bazálnu aj postprandiálnu hyperglykémii. Nestimuluje sekréciu inzulínu, a preto nespôsobuje hypoglykémii. 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 prínos pri kontrole glukózy v krvi dospelých pacientov pri diabete 2. typu.

Analýza výsledkov u obéznych pacientov liečených metformínom po zlyhaní samotnej diéty ukázala:

- významné zníženie absolútneho rizika akejkoľvek komplikácie súvisiacej s diabetom v skupine s metformínom (29,8 udalostí/1000 patientských rokov) oproti samotnej diéte (43,3 udalostí/1000 patientských rokov),  $p = 0,0023$  a oproti zlúčeným skupinám so sulfonylmočovinou a inzulínom v monoterapii (40,1 udalostí/1000 patientských rokov),  $p = 0,0034$ ;
- významné zníženie absolútneho rizika mortality súvisiacej s diabetom: metformín 7,5 udalostí/1000 patientských rokov, samotná diéta 12,7 udalostí/1000 patientských rokov,  $p = 0,017$ ;
- významné zníženie absolútneho rizika celkovej mortality: metformín 13,5 udalostí/1000 patientských rokov oproti samotnej diéte 20,6 udalostí/1000 patientských rokov ( $p = 0,011$ ) a oproti zlúčeným skupinám so sulfonylmočovinou a inzulínom v monoterapii 18,9 udalostí/1000 patientských rokov ( $p=0,021$ );
- významné zníženie absolútneho rizika infarktu myokardu: metformín 11 udalostí/1000 patientských rokov, samotná diéta 18 udalostí/1000 patientských rokov ( $p = 0,01$ ).

Prínos z hľadiska klinických ukazovateľov metformínu, použitého ako liek druhej voľby v kombinácii so sulfonylmočovinou, nebol dosiaľ dokázaný.

Pri diabete 1. typu sa použila kombinácia metformínium-chloridu a inzulínu u vybraných pacientov, avšak klinický prínos tejto kombinácie nebol stanovený.

#### Pediatrická populácia

Kontrolované klinické štúdie s limitovanou detskou 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 saturateľná a neúplná. Predpokladá sa, že farmakokinetika absorpcie metformínu nie je lineárna.

Pri odporúčaných dávkach 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 hladina v krvi je nižšia ako maximálna hladina v plazme a objavuje sa približne v rovnakom čase. Červené krvinky pravdepodobne predstavujú sekundárny distribučný kompartment. Stredný distribučný objem  $V_d$  sa pohybuje medzi 63 a 276 l.

#### Biotransformácia

Metformín sa vylučuje nezmenený v moči. U ľudí neboli identifikované žiadne metabolity.

#### Eliminácia

Renálny klírens metformínu je  $> 400$  ml/min, čo naznačuje, že metformín sa vylučuje glomerulárnou filtráciou a tubulárnou sekréciou. Po perorálnej dávke je zdanlivý konečný eliminačný polčas približne 6,5 hodiny.

Pri porušenej funkcii obličiek je renálny klírens znížený úmerne ku kreatinínu, a teda zdanlivý polčas eliminácie sa predlžuje, čo vedie k zvýšeným hladinám metformínu v plazme.

#### Charakteristiky v špecifických skupinách pacientov

##### Porucha funkcie obličiek

Dostupné údaje týkajúce sa pacientov s miernou renálnou insuficienciou sú nedostatočné a v tejto podskupine sa nedá spoľahlivo určiť systémovú expozíciu metformínu na rozdiel od subjektov s normálnymi renálnymi funkciami. Preto je treba prispôbiť dávkovanie s prihliadnutím na klinickú účinnosť/znášateľnosť (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 na základe obvyklých štúdií farmakologickej 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**

hypromelóza  
makrogol 6000  
stearát horečnatý  
povidón K25  
oxid titaničitý (E171)

## **6.2. Inkompatibility**

Neaplikovateľné

## **6.3. Čas použiteľnosti**

3 roky

## **6.4. Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

## **6.5. Druh obalu a obsah balenia**

Balenia po 15, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 118, 120, 150, 180, 200, 600 filmom obalených tabliet v blistrových baleniach (PVC-hliník alebo PVC/PVDC-hliník).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Nemecko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

18/0427/05-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 29. novembra 2005

Dátum posledného predĺženia registrácie: 27. apríla 2017

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

02/2025