

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Stadamet retard 1000 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 1000 mg metformínium-chloridu, čo zodpovedá 779,876 mg bázy metformínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta s predĺženým uvoľňovaním.

Biele až sivobiele, bikonvexné tablety kapsulovitého tvaru na jednej strane s vyrazeným "1000" a hladké na druhej strane. Tablety majú dĺžku približne 22,6 mm a šírku 10,6 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

- Stadamet retard tablety s predĺženým uvoľňovaním možno použiť ako monoterapiu alebo v kombinácii s inými perorálnymi antidiabetikami alebo 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 diabetu mellitus 2. typu a kombinácia s inými perorálnymi antidiabetikami

- Stadamet retard 1000 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním sa majú užívať raz denne s večerným jedlom v maximálnej odporúčanej dávke 2 tablety denne.
- Stadamet retard 1000 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním sú určené ako udržiavacia liečba pre pacientov, ktorí sú v súčasnosti liečení buď 1 000 mg alebo 2 000 mg metformínium-chloridu. Pri zmene by mala byť denná dávka Stadamet retard 1000 mg tabliet s predĺženým uvoľňovaním ekvivalentná súčasnej dennej dávke metformínium-chloridu.
- U pacientov liečených metformínium-chloridom v dávke vyššej ako 2 000 mg denne sa prechod na Stadamet retard 1000 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním neodporúča.
- Ak sa kontrola glykémie nedosiahne pri dávkovaní Stadamet retard 1000 mg tabliet s predĺženým uvoľňovaním jedenkrát denne v maximálnej dávke 2 000 mg denne, potom sa má zvážiť dávkovacia schéma dvakrát denne, pričom obe dávky sa podávajú s jedlom, v čase raňajok a večere. Ak sa kontrola glykémie stále nedosiahne, pacienti môžu prejsť na štandardné

tablety metformínium-chloridu s okamžitým uvoľňovaním do maximálnej dávky 3 000 mg denne.

- V prípade prechodu z iného perorálneho antidiabetika sa má titrácia začať Stadametom retard 500 mg tabletami s predĺženým uvoľňovaním pred prechodom na dávku Stadamet retard 1000 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním.

Kombinácia s inzulínom

Metformínium-chlorid a inzulín možno používať v kombinovanej liečbe na dosiahnutie lepšej kontroly glukózy v krvi.

U pacientov, ktorí sa už liečia metformínom a inzulínom v kombinovanej liečbe, má dávka Stadamet retard 1000 mg tabliet s predĺženým uvoľňovaním zodpovedať dennej dávke tabliet metformínu s okamžitým uvoľňovaním až do maximálnej dávky 2 000 mg podávanej s večerným jedlom, 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	Ďalšie uváženie
60-89	2 000 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	Začiatočná dávka je nanajvýš polovica maximálnej dávky.
< 30	-	Metformín je kontraindikovaný.

Pediatrická populácia

Pre nedostatok údajov sa metformínium-chlorid tablety s predĺženým uvoľňovaním nemajú podávať deťom.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Stadamet retard tablety s predĺženým uvoľňovaním sa majú podávať spolu s večerou.

Tablety sa majú prehltnúť celé a zapíť vodou. Nemajú sa žuť ani drviť.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť 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 opatnosťou. 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.

Lekári majú upozorniť pacientov na riziko a príznaky laktátovej acidózy.

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 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 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.

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).

V stolici môžu byť prítomné zvyšky obalov tabliet. Pacienti majú byť upozornení, že je to normálne.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej v tablete s predĺženým uvoľňovaním, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

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 zvážiť 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, preeklampiou 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/neonatólnej 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 zvážiť 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 základe skúseností po uvedení lieku na trh a údajov z kontrolovaných klinických štúdií bolo hlásenie nežiaducich účinkov u pacientov liečených metformínom vo forme tabliet s predĺženým uvoľňovaním podobné, čo sa týka druhu a závažnosti ako u tabliet metformínu s okamžitým uvoľňovaním.

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 pomalé zvyšovanie dávky.

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. Pomalé zvyšovanie dávky môže tiež zlepšiť gastrointestinálnu toleranciu.

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.

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. 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

Metformín je biguanid s antihyperglykemickými účinkami, ktorý znižuje tak bazálnu, ako aj postprandiálnu hladinu glukózy v krvi. Nestimuluje uvoľňovanie inzulínu, a preto nevyvoláva hypoglykémiu.

Mechanizmus účinku

Metformín môže pôsobiť pomocou 3 mechanizmov:

- znížením produkcie glukózy v pečeni inhibíciou glukoneogenézy a glykogenolýzy,
- zvýšením citlivosti na inzulín vo svaloch, zlepšením periférneho vychytávania a využitia glukózy,
- spomalením vstrebávania glukózy v črevách.

Metformín stimuluje syntézu intracelulárneho glykogénu pôsobením na glykogénsyntetázu.

Metformín zvyšuje transportnú kapacitu všetkých doteraz známych typov membránových prenášačov glukózy (GLUT).

Farmakodynamické účinky

V klinických skúšaniach je užívanie metformínu spojené buď s udržiavaním stabilnej váhy alebo ju mierne znižuje.

Nezávisle od účinku na glykémiu má metformín v liekovej forme s okamžitým uvoľňovaním u ľudí priaznivý vplyv na lipidový metabolizmus. Tento vplyv bol preukázaný pri terapeutických dávkach v kontrolovaných strednodobých alebo dlhodobých klinických skúšaniach: metformín v liekovej forme s okamžitým uvoľňovaním znižuje hladiny celkového cholesterolu, LDL cholesterolu a triglyceridov. Podobné účinky neboli preukázané s liekovou formou s predĺženým uvoľňovaním, pravdepodobne v dôsledku večerného podávania, a môže dôjsť k zvýšeniu hladín triglyceridov.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Prospektívna randomizovaná štúdia (UKPDS) potvrdila dlhodobý priaznivý vplyv intenzívnej kontroly glykémie u dospelých pacientov s diabetom 2. typu, ktorí užívali metformín v liekovej forme s okamžitým uvoľňovaním ako liečbu prvej línie po zlyhaní diéty.

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 liečených kombinovanou terapiou derivátmi sulfonylmočoviny a inzulínom 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 klinickej účinnosti metformínu používaného ako liek druhej voľby v kombinácii s derivátmi sulfonylmočoviny nie je dokázaný.

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

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po jednorazovom perorálnom podaní jednej tablety 1000 mg metformínium-chloridu s predĺženým uvoľňovaním v nasýtenom stave sa dosiahne priemerná maximálna plazmatická koncentrácia 1 214 ng/ml s priemerným časom 5 hodín (rozsahom 4 až 10 hodín).

Ukázalo sa, že tableta metformínium-chloridu s predĺženým uvoľňovaním 1000 mg je bioekvivalentná s tabletou s predĺženým uvoľňovaním metformíniumchloridu 500 mg v dávke 1 000 mg, pokiaľ ide o C_{max} a AUC u zdravých jedincov po jedle a nalačno.

V rovnovážnom stave, rovnako ako u tabliet s okamžitým uvoľňovaním, C_{max} a AUC nestúpajú proporcionálne s podanou dávkou. Časová krivka plazmatickej koncentrácie AUC po jednorazovom podaní 2 000 mg metformínu vo forme tabliet s predĺženým uvoľňovaním je podobné AUC pozorovanému po podaní 1 000 mg metformínu vo forme tabliet s okamžitým uvoľňovaním dvakrát denne.

Intraindividuálna variabilita C_{max} a AUC metformínu s predĺženým uvoľňovaním je porovnateľná s C_{max} a AUC pozorovanými pri tabletách metformínu s okamžitým uvoľňovaním.

Keď sa po jedle podala jedna 1 000 mg tableta metformínu s predĺženým uvoľňovaním, AUC sa zvýšila približne o 77 % (C_{max} sa zvýšila o 26 % a t_{max} sa mierne predĺžil o približne 1 hodinu) v porovnaní s podaním nalačno.

Priemerná absorpcia metformínu z formulácie s predĺženým uvoľňovaním sa takmer nemení zložením jedla.

Po opakovanom podaní až 2 000 mg metformínu vo forme tabliet s predĺženým uvoľňovaním sa nepozorovala žiadna akumulácia.

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 prispôbiť dávkovanie s prihliadnutím na klinickú účinnosť/znášanlivosť (pozri časť 4.2).

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

povidón K-90F
oxid kremičitý, koloidný, bezvodý
karmelóza, sodná soľ 2 500 - 3 500 mPa.s
hypromelóza 100 000 cps
celulóza, mikrokryštalická
stearát horečnatý

6.2. Inkompatibility

Neaplikovateľné

6.3. Čas použiteľnosti

3 roky

6.4. Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

6.5. Druh obalu a obsah balenia

Tablety sú dostupné v blistrových pásoch [pevný PVC film obalený PVdC 90gsm farmaceutickej kvality (priehľadný) a hliníkovou fóliou] po 30 a 60 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

18/0151/23-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 5. júla 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2025