

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Stadamet Neo 500 mg potahované tablety
Stadamet Neo 850 mg potahované tablety
Stadamet Neo 1000 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Stadamet Neo 500 mg potahované tablety
Jedna potahovaná tableta obsahuje 500 mg metformin-hydrochloridu, což odpovídá 390 mg metforminu.
Stadamet Neo 850 mg potahované tablety
Jedna potahovaná tableta obsahuje 850 mg metformin-hydrochloridu, což odpovídá 663 mg metforminu.
Stadamet Neo 1000 mg potahované tablety
Jedna potahovaná tableta obsahuje 1000 mg metformin-hydrochloridu, což odpovídá 780 mg metforminu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Stadamet Neo 500 mg potahované tablety
Bílé až téměř bílé, kulaté potahované tablety s vyraženým „001“ na jedné straně a „500“ na druhé straně. Průměr tablet je přibližně 11 mm a tloušťka 6 mm.
Stadamet Neo 850 mg potahované tablety
Bílé až téměř bílé, kulaté potahované tablety s vyraženým „002“ na jedné straně a „850“ na druhé straně. Průměr tablet je přibližně 13 mm a tloušťka 7 mm.
Stadamet Neo 1000 mg potahované tablety
Bílé až téměř bílé, oválné, bikonvexní potahované tablety s vyraženým „003“ na jedné straně a „1000“ na druhé straně a s půlicí rýhou na obou stranách. Tabletů lze rozdělit na stejné dávky. Přibližné rozměry tablet jsou délka 19 mm a tloušťka 10 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba diabetu mellitu 2. typu, zejména u pacientů s nadváhou, jestliže dietní opatření a cvičení samy o sobě nevedou k adekvátní kontrole glykemie.

- U dospělých může být přípravek Stadamet Neo užíván v monoterapii nebo v kombinaci s jinými perorálními antidiabetiky nebo s inzulínem.
- U dětí od 10 let a u dospívajících může být přípravek Stadamet Neo užíván v monoterapii nebo s inzulínem.

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

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

Monoterapie a kombinace s jinými perorálními antidiabetiky

Obvyklá úvodní dávka je 500 mg nebo 850 mg metformin-hydrochloridu 2x nebo 3x denně podávaná během jídla nebo po jídle.

Po 10 až 15 dnech má být dávka upravena na základě výsledků glykemie.

Pomalé zvyšování dávky může zlepšit gastrointestinální snášenlivost.

Stadamet Neo 1000 mg potahované tablety

U pacientů užívajících vysoké dávky metformin-hydrochloridu (2 až 3 gramy denně) je možné nahradit dvě 500mg potahované tablety jednou 1000mg potahovanou tabletou.

Maximální doporučená dávka metformin-hydrochloridu je 3 g denně, užívaná ve 3 dílčích dávkách.

Pokud má být pacient převeden z jiného antidiabetika: je třeba přerušit užívání jiného přípravku a zahájit léčbu metforminem podle výše uvedeného doporučení pro dávkování.

Kombinace s inzulinem

Pro dosažení lepší kontroly glykemie mohou být metformin-hydrochlorid a inzulin používány v kombinaci. Obvyklá úvodní dávka metformin-hydrochloridu je 500 mg nebo 850 mg 2x nebo 3x denně, zatímco dávka inzulínu se upravuje na základě měření glykemie.

Starší pacienti

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

GFR (ml/min)	Celková maximální denní dávka	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 inzulinem

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

Po 10 až 15 dnech by měla být dávka upravena podle stanovení glykemie. Pomalé zvyšování dávky může zlepšit gastrointestinální snášenlivost. Maximální doporučená dávka metformin-hydrochloridu je 2 g denně, užívaná ve 2 nebo 3 dílčích dávkách.

4.3 Kontraindikace

- hypersenzitivita na metformin nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- jakýkoli typ akutní metabolické acidózy (jako je laktátová acidóza, diabetická ketoacidóza)
- diabetické prekóma
- závažné renální selhání ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min}$)
- akutní onemocnění s možností poruchy renálních funkcí, například dehydratace, závažné infekce, šok
- onemocnění, která mohou způsobit hypoxii tkání (zejména akutní nebo zhoršující se chronické onemocnění) například dekompenzované srdeční selhání, respirační selhání, nedávný infarkt myokardu, šok
- jaterní insuficience, akutní intoxikace alkoholem, alkoholismus

4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

Laktátová acidóza

Laktátová acidóza je velmi vzácná, ale závažná 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 nadměrná konzumace 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 kómatem. V případě suspektních příznaků má pacient ukončit užívání metforminu a vyhledat okamžitě lékařskou pomoc. Diagnostické laboratorní nálezy zahrnují snížené pH krve ($< 7,35$), zvýšenou plazmatickou hladinu laktátu ($> 5 \text{ mmol/l}$) a zvýšenou aniontovou mezeru a poměr laktát/pyruvát.

Renální funkce

GFR má být vyšetřena před zahájením léčby a následně v pravidelných intervalech, viz bod 4.2.

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

Srdeční funkce

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

monitorovány jejich srdeční a renální funkce.

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

Podání 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 zahájit 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 chirurgického výkonu v celkové, spinální nebo epidurální anestezii. 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, nejsou však k dispozici dlouhodobější údaje týkající se těchto specifických období. Proto je doporučováno pečlivé sledování účinku metforminu na tyto parametry u dětí léčených metforminem, zvláště u dětí v prepubertě.

Děti ve věku 10 až 12 let

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

Další opatření

Všichni pacienti mají pokračovat v dietě s pravidelným rozložením příjmu sacharidů v průběhu dne.

Pacienti s nadváhou mají pokračovat v dietě s omezením příjmu energie.

Je zapotřebí pravidelně provádět obvyklé laboratorní testy k monitorování diabetu mellitu.

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

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Kombinace, které se nedoporučují

Alkohol

Intoxikace alkoholem je spojena 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 a lokální podání), a sympatomimetika)

Může být vyžadováno častější sledování hladiny glykemie, zejména na začátku léčby. V případě nutnosti je možné upravit dávkování metforminu během léčby jiným přípravkem a po jeho vysazení.

Transportéry pro organické kationty (OCT)

Metformin je substrátem pro oba transportéry, OCT1 a OCT2. Souběžné podávání metforminu:

- s inhibitory OCT1 (jako je verapamil) může snížit účinnost metforminu,
- s induktory OCT1 (jako je rifampicin) může zvýšit gastrointestinální absorpci a účinnost metforminu,
- s inhibitory OCT2 (jako je cimetidin, dolutegravir, ranolazin, trimethoprim, vandetanib, isavukonazol) může snížit renální vylučování metforminu, což povede ke zvýšení koncentrace metforminu v plazmě
- s inhibitory obou OCT1 a OCT2 (jako krizotinib, olaparib) může ovlivnit účinnost a renální eliminaci metforminu.

Proto se doporučuje opatrnost, pokud jsou tyto látky podávány současně s metforminem, a to zejména u pacientů s poruchou funkce ledvin, protože koncentrace metforminu v plazmě se může zvýšit. V případě potřeby se může zvážit úprava dávky metforminu, jelikož inhibitory/induktory OCT mohou mít vliv na účinnost metforminu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nekontrolovaná hyperglykemie v perikoncepční fázi a během těhotenství je spojena se zvýšeným rizikem vrozených vad, potratu, hypertenze vyvolané těhotenstvím, preeklampsie a perinatální úmrtnosti. Během těhotenství je důležité udržovat glykémii co nejbližší normálu, aby se snížilo riziko nepříznivých následků hyperglykemie pro matku a její dítě.

Metformin prochází placentou a dosahuje stejně vysokých hladin jako u matky.

Velké množství údajů u těhotných žen (více než 1000 výsledků expozice) z kohortové studie založené na registru a z publikovaných údajů (metaanalýzy, klinické studie a registry) nenaznačuje zvýšené riziko vrozených abnormalit nebo fetální/neonatální toxicity po expozici metforminu v perikoncepční fázi a/nebo během těhotenství.

Existují omezené a neprůkazné důkazy o vlivu metforminu na dlouhodobý výsledek tělesné hmotnosti dětí exponovaných *in utero*. Zdá se, že metformin neovlivňuje motorický a sociální vývoj do 4 let věku dětí exponovaných během těhotenství, ačkoli údaje o dlouhodobých výsledcích jsou omezené.

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

Kojení

Metformin je vylučován do mateřského mléka. U kojených novorozenců/dětí nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky. Nicméně, vzhledem k omezenému množství dat, se používání metforminu během kojení nedoporučuje. Je nutné rozhodnout, zda ukončit kojení s přihlédnutím k přínosu kojení a možnému riziku nežádoucích účinků na dítě.

Fertilita

Fertilita samců nebo samic potkanů nebyla metforminem ovlivněna, když byl podáván v dávkách až 600 mg/kg/den, které jsou při srovnání plochy povrchu těla přibližně trojnásobkem maximální doporučené denní dávky pro člověka.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Metformin v monoterapii nezpůsobuje hypoglykemii, a proto nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Pacienti však mají být upozorněni na riziko hypoglykemie v případě, že je metformin užíván v kombinaci s jinými antidiabetiky (např. deriváty sulfonylmočoviny, inzulinem nebo meglitinidy).

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastější nežádoucí účinky během zahájení léčby jsou nauzea, 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 dílčích denních dávkách a pomalu zvyšovat dávky.

Při léčbě metformin-hydrochloridem se mohou vyskytnout následující nežádoucí účinky.

Frekvence výskytu je definována následovně: velmi časté $\geq 1/10$; časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$; méně časté $\geq 1/1000$ až $< 1/100$; vzácné $\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$; velmi vzácné $< 1/10\,000$.

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

Poruchy metabolismu a výživy

Časté:

- snížení /nedostatek vitamínu B₁₂ (viz bod 4.4.)

Velmi vzácné:

- laktátová acidóza (viz bod 4.4)

Poruchy nervového systému

Časté:

- poruchy chuti

Gastrointestinální poruchy

Velmi časté:

- gastrointestinální poruchy jako nauzea, zvracení, průjem, bolest břicha a ztráta chuti k jídlu. Tyto nežádoucí účinky se nejčastěji vyskytují na začátku léčby a ve většině případů spontánně vymizí. Aby se těmto obtížím předešlo, doporučuje se užívat metformin ve 2 nebo 3 denních dávkách během jídla nebo po jídle. Pomalé zvyšování dávky může zlepšit gastrointestinální

snášelnost.

Poruchy jater a žlučových cest

Velmi vzácné

- ojedinělá hlášení abnormálních výsledků jaterních funkčních testů nebo hepatitidy, které se upraví po vysazení metforminu

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Velmi vzácné

- kožní reakce jako je erytém, pruritus, kopřivka

Pediatrická populace

V publikovaných a postmarketingových datech a v kontrolovaných klinických studiích u limitované pediatrické populace ve věku 10 až 16 let léčené po dobu 1 roku byl zaznamenán výskyt nežádoucích účinků podobný, co se týká povahy a závažnosti, jako u dospělých pacientů.

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: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Hypoglykemie nebyla při dávce metforminu do 85 g pozorována, ačkoli laktátová acidóza se za uvedených okolností vyskytovala. Významné předávkování metforminem nebo doprovodná rizika metforminu mohou vést k laktátové acidóze. Laktátovou acidózu je třeba považovat za náhlou příhodu a léčit během hospitalizace. Nejúčinnější metodou pro odstranění laktátu a metforminu je hemodialýza.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antidiabetika kromě insulinů, biguanidy.

ATC kód: A10BA02

Mechanismus účinku

Metformin patří mezi biguanidy s antihyperglykemickými účinky, který snižuje bazální i postprandiální hyperglykémii. Nestimuluje sekreci inzulínu, a proto nepůsobuje hypoglykémii. Metformin snižuje bazální hyperinzulinemii a v kombinaci s inzulínem snižuje potřebu inzulínu.

Metformin uplatňuje svůj antihyperglykemický účinek různými mechanismy:

Metformin snižuje jaterní produkci glukózy.

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

Metformin mění obrát glukózy ve střevě: Vychytávání z oběhu se zvyšuje a vstřebávání z potravy se snižuje. Další mechanismy připisované střevu zahrnují zvýšení uvolňování glukagonu podobného

peptidu 1 (GLP-1) a snížení resorpce žlučových kyselin. Metformin mění střevní mikrobiom.

Metformin může zlepšit lipidový profil u osob s hyperlipidemií.

V klinických studiích bylo užívání metforminu spojeno buď se stabilní tělesnou hmotností, nebo s mírným úbytkem tělesné hmotnosti.

Metformin je aktivátorem adenosinmonofosfát-proteinkinázy (AMPK) a zvyšuje transportní kapacitu všech známých typů membránových glukózových transportérů (GLUT).

Klinická účinnost:

Výsledky prospektivní randomizované studie (UKPDS) potvrdily dlouhodobý účinek při kontrole hodnot glykemie u obézních dospělých pacientů s diabetem mellitem 2. typu.

Analýza výsledků studie u obézních pacientů léčených metforminem, kde pouze předepsaná dieta nestačila udržet glykemii, prokázala:

- signifikantní snížení absolutního rizika komplikací souvisejících s diabetem mellitem ve skupině, které byl podáván metformin (29,8 případů/1000 pacientů za rok) oproti skupině se samotnou dietou (43,3 případů/1000 pacientů za rok), $p=0,0023$, a oproti kombinovaným skupinám léčeným deriváty sulfonylmočoviny a inzulinem v monoterapii (40,1 případů/1000 pacientů za rok), $p=0,0034$
- signifikantní snížení absolutního rizika mortality spojené s diabetem mellitem: metformin 7,5 případů/1000 pacientů za rok, pouze dieta: 12,7 případů/1000 pacientů za rok, $p=0,017$
- signifikantní snížení absolutního rizika celkové mortality: metformin 13,5 případů/1000 pacientů za rok, oproti samostatné dietě 20,6 případů/1000 pacientů za rok ($p=0,011$) a oproti kombinovaným skupinám léčeným deriváty sulfonylmočoviny a inzulinem v monoterapii 18,9 případů/1000 pacientů za rok ($p=0,021$)
- signifikantní snížení absolutního rizika infarktu myokardu: metformin 11 případů/1000 pacientů za rok, pouze dieta: 18 případů/1000 pacientů za rok ($p=0,01$)

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

U diabetu prvního typu byla kombinace metforminu a inzulinu použita u vybraných pacientů, klinický význam této kombinace však dosud nebyl formálně stanoven.

Pediatrická populace

Kontrolované klinické studie u omezené pediatrické populace ve věku 10 až 16 let, léčených 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 obsahujících 500 mg nebo 850 mg metformin-hydrochloridu činí u zdravých jedinců přibližně 50-60 %. Po perorálním podání představuje neabsorbovaná část, která se vylučuje ve stolici 20-30 %.

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

U doporučených dávek a rozpisu dávkování metforminu je ustálených rovnovážných koncentrací v plazmě dosaženo během 24 až 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 absorpce. Po perorálním podání tablety 850 mg byla zjištěna o 40 % nižší vrcholová koncentrace v plazmě, 25% zmenšení plochy pod

křivkou (AUC – area under the curve) a prodloužení doby pro dosažení vrcholové koncentrace v plazmě o 35 minut. Klinická relevance těchto zjištění není známa.

Distribuce

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

Biotransformace

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

Eliminace

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

Při poruše funkce ledvin je renální clearance snížena úměrně clearance kreatininu, a proto je eliminační poločas prodloužen, což vede ke zvýšení hladiny metforminu v plazmě.

Charakteristiky u zvláštních skupin pacientů

Porucha funkce ledvin

Dostupné údaje týkající se pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin jsou vzácné a v této podskupině nelze spolehlivě určit systémovou expozici metforminu 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 jedinců.

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 vrcholová koncentrace v plazmě (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

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Magnesium-stearát

Povidon (E 1201)

Potahová vrstva tablety

Hypromelosa 2910 (E 464)

Oxid titaničitý (E 171)
Makrogol 3350

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

[pouze pro HDPE lahvičky]: Po prvním otevření lahvičky je možné přípravek užívat nejvýše 90 dní.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Stadamet Neo 500 mg potahované tablety
Blistr (PVC/Al) obsahující 18, 20, 28, 30, 50, 60, 84, 90, 120 a 180 potahovaných tablet
HDPE lahvičky s polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem, bílým neprůhledným víčkem, průsvitným vnitřním víčkem a vložkou, obsahující 100 potahovaných tablet
HDPE lahvičky s polypropylenovým šroubovacím uzávěrem, bílým neprůhledným víčkem, průsvitným vnitřním víčkem a vložkou, obsahující 500 potahovaných tablet
Stadamet Neo 850 mg potahované tablety
Blistr (PVC/Al) obsahující 18, 30, 40, 50, 56, 60, 90, 100, 120 a 180 potahovaných tablet
HDPE lahvičky s polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem, bílým neprůhledným víčkem, průsvitným vnitřním víčkem a vložkou, obsahující 100 potahovaných tablet
HDPE lahvičky s polypropylenovým šroubovacím uzávěrem, bílým neprůhledným víčkem, průsvitným vnitřním víčkem a vložkou, obsahující 500 potahovaných tablet
Stadamet Neo 1000 mg potahované tablety
Blistr (PVC/Al) obsahující 18, 30, 50, 60, 90, 120, 180 a 1500 potahovaných tablet
HDPE lahvičky s polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem, bílým neprůhledným víčkem, průsvitným vnitřním víčkem a vložkou, obsahující 100 potahovaných tablet
HDPE lahvičky s polypropylenovým šroubovacím uzávěrem, bílým neprůhledným víčkem, průsvitným vnitřním víčkem a vložkou, obsahující 500 potahovaných tablet

Velikosti balení 500 tablet (v HDPE lahvičkách) a 1500 tablet (v blistru) jsou určeny pouze pro nemocnice a pro dávkovače léčivých přípravků.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Návod k použití přípravku, zacházení s ním a k jeho likvidaci

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Stadamet Neo 500 mg potahované tablety: 18/192/21-C

Stadamet Neo 850 mg potahované tablety: 18/193/21-C

Stadamet Neo 1000 mg potahované tablety: 18/194/21-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 14. 12. 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

14. 12. 2023