

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Stadamet Prolong 1000 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 1000 mg metformin-hydrochloridu, což odpovídá 779,876 mg metforminu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s prodlouženým uvolňováním

Bílé až téměř bílé, bikonvexní tablety tvaru tobolky s vyraženým "1000" na jedné straně a na druhé straně hladké. Tablety mají délku přibližně 22,6 mm a šířku přibližně 10,6 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

- Přípravek Stadamet Prolong s prodlouženým uvolňováním může být užíván v monoterapii nebo v kombinaci s jinými perorálními antidiabetiky nebo s inzulinem.

Bylo prokázáno snížení diabetických komplikací u obézních dospělých pacientů s diabetem 2. typu léčených metforminem 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 u diabetu mellitu 2. typu a kombinace s jinými perorálními antidiabetiky

- Přípravek Stadamet Prolong 1000 mg se užívá jednou denně s večerním jídlem a maximální doporučená denní dávka jsou 2 tablety za den.
- Přípravek Stadamet Prolong 1000 mg je určen jako udržovací léčba pacientů, kteří jsou již léčeni dávkou 1000 mg nebo 2000 mg metformin-hydrochloridu. Při převedení má být denní dávka přípravku Stadamet Prolong ekvivalentní současně užívané denní dávce metformin-hydrochloridu.
- U pacientů léčených metformin-hydrochloridem v denních dávkách větších než 2000 mg se převedení na přípravek Stadamet Prolong nedoporučuje.
- Pokud není dosaženo kontroly glykemie použitím přípravku Stadamet Prolong jednou denně při

maximální denní dávce 2000 mg, je možné zvážit podání dávky dvakrát denně při podání obou dávek spolu s jídlem, v době snídani a večeře. Pokud se stále nedosáhne kontroly glykemie, mohou být pacienti převedeni na standardní tablety metformin-hydrochloridu s okamžitým uvolňováním v maximální dávce 3 000 mg denně.

- V případě převedení z jiného perorálního antidiabetika je zapotřebí začít titrací s přípravkem Stadamet Prolong s dávkou 500 mg před převedením na Stadamet Prolong 1000 mg.

Kombinace s inzulinem

Pro dosažení lepší kontroly glykemie mohou být metformin-hydrochlorid a inzulin používány v kombinaci.

U pacientů, kteří už jsou léčeni kombinací metforminu a inzulinu, má být dávka přípravku Stadamet Prolong 1000 mg ekvivalentní denní dávce metforminu ve formě tablet s okamžitým uvolňováním, a to až do maximální dávky 2000 mg podávané s večerním jídlem, zatímco dávka inzulinu se upravuje na základě měření hladiny glukózy v krvi.

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	2 000 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). Úvodní dávkou je nejvýše polovina maximální dávky.
30-44	1 000 mg	
< 30	-	Metformin je kontraindikován.

Pediatrická populace

Vzhledem k absenci údajů se metformin-hydrochlorid ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním nemá používat u pediatrické populace.

Způsob podání

Perorální podání.

Stadamet Prolong tablety s prodlouženým uvolňováním se mají podávat spolu s večeří. Tablety se polykají celé a zapíjejí se vodou. Tablety se nemají žvýkat ani drtit.

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 (GFR < 30 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 kómou. V případě suspektních příznaků má pacient ukončit užívání metforminu a vyhledat okamžitě lékařskou pomoc. Diagnostické laboratorní nálezy zahrnují snížené pH krve ($< 7,35$), zvýšenou plazmatickou hladinu laktátu (> 5 mmol/l) a zvýšenou aniontovou mezeru a poměr laktát/pyruvát.

Lékaři mají upozornit pacienty na riziko a na příznaky laktátové acidózy.

Pacienti se známými nebo suspektními mitochondriálními onemocněními:

U pacientů se známými mitochondriálními onemocněními, jako je syndrom mitochondriální encefalopatie s laktátovou acidózou a epizodami podobnými cévní mozkové příhodě (MELAS) a maternálně dědičný diabetes a hluchota (MIDD), se metformin nedoporučuje vzhledem k riziku exacerbace laktátové acidózy a neurologických komplikací, jež mohou vést ke zhoršení onemocnění.

Pokud se po užití metforminu objeví známky a příznaky poukazující na syndrom MELAS nebo MIDD, je třeba léčbu metforminem okamžitě ukončit a neprodleně provést diagnostické hodnocení.

Renální funkce

Rychlost glomerulární filtrace má být vyšetřena před zahájením léčby a následně v pravidelných intervalech, viz bod 4.2. Metformin je kontraindikován u pacientů s GFR < 30 ml/min a má být dočasně vysazen při výskytu stavů, které mění renální funkci, viz bod 4.3.

Srdeční funkce

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

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).

Obal tablety se může objevit ve stolici. Pacienti mají být informováni, že je to normální.

Pomocná látka

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Kombinace, které se nedoporučují

Alkohol

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

Jódové kontrastní látky

Metformin musí být vysazen před nebo v době provedení zobrazovacího vyšetření a jeho podávání nesmí být znovu zahájeno nejméně 48 hodin po provedení vyšetření za předpokladu, že byla znovu vyhodnocena renální funkce a bylo zjištěno, že je stabilní, viz body 4.2 a 4.4.

Kombinace vyžadující opatrnost při použití

Některé léčivé přípravky mohou nepříznivě ovlivnit renální funkci, což může zvýšit riziko laktátové acidózy; jsou to např. NSAID včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy (COX) II, ACE inhibitory,

antagonisté receptoru pro angiotenzin II a diuretika, zvláště kličková. Při zahájení nebo užívání takových přípravků v kombinaci s metforminem je nutné pečlivé monitorování renální funkce.

Léčivé přípravky s vnitřní hyperglykemickou aktivitou (např. glukokortikoidy (systémové 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 hladinu glykemie 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 1 000 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 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 hypoglykémii, 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

V postmarketingových datech a v kontrolovaných klinických studiích byly hlášené nežádoucí účinky metforminu s prodlouženým uvolňováním podobné povahy a závažnosti jako u pacientů léčených metforminem s okamžitým uvolňováním.

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 pomalu zvyšovat dávku.

Při léčbě metformin-hydrochloridem s prodlouženým uvolňováním 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. Pomalé zvyšování dávky může zlepšit gastrointestinální snášenlivost

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 tkáně

Velmi vzácné:

- kožní reakce jako je erytém, pruritus, kopřivka

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

Metformin patří mezi biguanidy s antihyperglykemickými účinky, který snižuje bazální i postprandiální hladinu glukózy v krevní plazmě. Nestimuluje sekreci inzulinu, a proto nezpůsobuje hypoglykémii.

Mechanismus účinku

Metformin může účinkovat třemi mechanismy:

- snížením produkce glukózy v játrech inhibicí glukoneogeneze a glykogenolýzy,
- zlepšením periferního vychytávání glukózy a využití glukózy ve svazech zvýšením citlivosti na inzulin,
- a zpožděním absorpce glukózy ve střevech.

Metformin stimuluje intracelulární syntézu glykogenu účinkem na glykogensyntázu.

Metformin zvyšuje transportní kapacitu všech typů membránových transportérů glukózy (GLUT).

Farmakodynamické účinky

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

U lidí má metformin s okamžitým uvolňováním příznivé účinky na metabolismus lipidů, bez ohledu na jeho účinek na glykémii. Tyto účinky byly prokázány v terapeutických dávkách v kontrolovaných střednědobých nebo dlouhodobých klinických studiích: metformin s okamžitým uvolňováním snižuje hladinu celkového cholesterolu, LDL cholesterolu a triacylglycerolů. Podobný účinek nebyl prokázán u metforminu s prodlouženým uvolňováním, pravděpodobně v důsledku podání dávky večer. Může se vyskytnout vzestup hladiny triacylglycerolů.

Klinická účinnost:

Výsledky prospektivní randomizované studie (UKPDS) potvrdily dlouhodobý účinek při kontrole hodnot glykemie u obézních dospělých pacientů s diabetem mellitem 2. typu léčených metforminem s okamžitým uvolňováním v první linii léčby po selhání diety.

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 skupinám s kombinovanou terapií deriváty sulfonylmočoviny a s podáváním inzulínu 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 skupinám s kombinovanou terapií deriváty sulfonylmočoviny a s podáváním inzulínu 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 přínos užívání metforminu jako sekundární léčby v kombinaci s deriváty sulfonylmočoviny prokázán

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po jednorázovém perorálním podání jedné 1000mg tablety s prodlouženým uvolňováním obsahující metformin-hydrochlorid po jídle je průměrné maximální plazmatické koncentrace 1 214 ng/ml dosaženo za 5 hodin (medián, s rozmezím 4 až 10 hodin).

Bylo prokázáno, že metformin-hydrochlorid ve formě 1000mg tablet s prodlouženým uvolňováním je bioekvivalentní s metformin-hydrochloridem ve formě 500mg tablet s prodlouženým uvolňováním při dávce 1 000 mg s ohledem na C_{max} a AUC u zdravých subjektů po jídle a nalačno.

Při ustáleném stavu, podobně jako u tablety s okamžitým uvolněním léčivé látky, nedochází k úměrnému zvýšení hodnoty C_{max} a AUC v závislosti na podané dávce. Křivka plazmatické koncentrace v čase AUC je po jednorázovém perorálním podání dávky 2000 mg metforminu u tablet s prodlouženým uvolňováním podobná jako při podání dávky 1000 mg metforminu u tablet s okamžitým uvolňováním dvakrát denně.

Individuální variabilita C_{max} a AUC metforminu ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním je srovnatelná s variabilitou metforminu ve formě tablet s okamžitým uvolňováním.

Při podání jedné tablety s prodlouženým uvolňováním obsahující 1000 mg metforminu po jídle se AUC zvýšila asi o 77 % (C_{max} se zvýšila o 26 % a T_{max} se mírně prodloužil asi o 1 hodinu) oproti podání nalačno.

Průměrná absorpce metforminu ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním není ovlivněna složením potravy.

Po opakovaném podávání dávky 2000 mg metforminu v tabletách s prodlouženým uvolňováním nebyla pozorována akumulace.

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 prodloužený, 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).

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

Povidon K 90
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Sodná sůl karmelosy 2 500-3 500 mPa.s
Hypromelosa 100000 cps
Mikrokrytalická celulóza
Magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Tablety se dodávají v blistrových stripech [tvrdý PVC film, potažený PVdC 90gsm Pharma Grade (Clear) a hliníkovou fólií] po 30 a 60 tabletách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Stadamet Prolong 1000 mg tablety s prodlouženým uvolňováním: 18/536/20-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 17. 1. 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU:

26. 3. 2025