

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

METIFOR, 500 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki zawiera 500 mg metforminy chlorowodorku (*Metformini hydrochloridum*).
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki białe do jasnokremowych, okrągłe, obustronnie wypukłe.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie cukrzycy typu 2. (insulinoniezależnej), zwłaszcza u pacjentów otyłych, gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można utrzymać prawidłowego stężenia glukozy we krwi.

Metformina może być stosowana w monoterapii lub w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie produktu leczniczego należy dobrać indywidualnie w zależności od przebiegu choroby i współistniejących powikłań.

Zazwyczaj stosuje się:

Dorośli z prawidłową czynnością nerek (GFR \geq 90 ml/min)

początkowo: doustnie, 500 mg 1 do 2 razy na dobę.

Dawkę zwiększa się stopniowo (o 500 mg w odstępach tygodniowych) do dawki skutecznej. Efekt leczniczy obserwuje się po 10-14 dniach stosowania.

Przeciętna dobową dawką podtrzymująca wynosi 3 razy po 500 mg (1 tabletki).

Dobowa dawka maksymalna wynosi 2500 do 3000 mg (5 do 6 tabletek).

U osób wrażliwych zaleca się rozpoczęcie leczenia od 1 tabletki (500 mg) przez pierwszy tydzień.

Nie zaleca się stosowania dawek maksymalnych u osób w podeszłym wieku.

Zaburzenie czynności nerek

Wartość GFR należy oznaczyć przed rozpoczęciem leczenia produktem zawierającym metforminę, a następnie co najmniej raz na rok. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem dalszego pogorszenia czynności nerek oraz u pacjentów w podeszłym wieku czynność nerek należy oceniać częściej, np. co 3–6 miesięcy.

GFR ml/min	Całkowita maksymalna dawka Dobowa (w 2-3 dawkach podzielonych na dobę)	Dodatkowe okoliczności
60–89	3000 mg	Można rozważyć zmniejszenie dawki w reakcji na pogarszającą się czynność nerek.

45–59	2000 mg	Przed rozważaniem rozpoczęcia leczenia metforminą, należy przeanalizować czynniki mogące zwiększyć ryzyko kwasicy mleczanowej (patrz punkt 4.4). Dawka początkowa nie jest większa niż połowa dawki maksymalnej.
30–44	1000 mg	
< 30	-	Metformina jest przeciwwskazana.

Dzieci: produktu nie stosuje się.

Produkt leczniczy należy przyjmować po jedzeniu.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Każdy rodzaj ostrej kwasicy metabolicznej (takiej jak kwasica mleczanowa, cukrzycowa kwasica ketonowa
- Stan przedśpiączkowy w cukrzycy
- Niewydolność nerek lub zaburzenia czynności nerek (stężenie kreatyniny > 135 µmol/l u mężczyzn i > 110 µmol/l u kobiet)
- Ciężka niewydolność nerek (GFR < 30 ml/min)
- Ostre stany mogące prowadzić do zaburzeń czynności nerek (odwodnienie, biegunka, wymioty), ciężkie zakażenia, wstrząs
- Badania radiologiczne, w których konieczne jest podanie środków cieniujących zawierających jod (patrz punkt 4.4)
- Ostre lub przewlekłe choroby, które mogą powodować niedotlenienie tkanek (niewydolność serca lub oddechowa, świeży zawał mięśnia sercowego, wstrząs)
- Niewydolność wątroby, ostre zatrucie alkoholem, alkoholizm

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Kwasica mleczanowa

Kwasica mleczanowa, bardzo rzadkie ale ciężkie powikłanie metaboliczne, występuje najczęściej w ostrym pogorszeniu czynności nerek, chorobach układu krążenia lub chorobach układu oddechowego, lub posocznicy. W przypadkach nagłego pogorszenia czynności nerek dochodzi do kumulacji metforminy, co zwiększa ryzyko kwasicy mleczanowej.

W przypadku odwodnienia (ciężka biegunka lub wymioty, gorączka lub zmniejszona podaż płynów) należy tymczasowo wstrzymać stosowanie metforminy i zalecane jest zwrócenie się do lekarza.

U pacjentów leczonych metforminą należy ostrożnie rozpoczynać leczenie produktami leczniczymi, które mogą ciężko zaburzyć czynność nerek (takimi jak leki przeciwnadciśnieniowe, moczopędne lub NLPZ). Inne czynniki ryzyka kwasicy mleczanowej to nadmierne spożycie alkoholu, niewydolność wątroby, źle kontrolowana cukrzyca, ketoza, długotrwałe głodzenie i wszelkie stany związane z niedotlenieniem, jak również jednoczesne stosowanie produktów leczniczych mogących wywołać kwasicę mleczanową (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Pacjentów i (lub) ich opiekunów należy poinformować o ryzyku wystąpienia kwasicy mleczanowej. Kwasicę mleczanową charakteryzuje występowanie duszności kwasicznej, bólu brzucha, skurczów mięśni, astenii i hipotermii, po której następuje śpiączka. W razie wystąpienia podejrzanych objawów pacjent powinien odstawić metforminę i szukać natychmiastowej pomocy medycznej. Odchylenia od wartości prawidłowych w wynikach badań laboratoryjnych obejmują zmniejszenie wartości pH krwi (< 7,35), zwiększenie stężenia mleczanów w osoczu (> 5 mmol/l) oraz zwiększenie luki anionowej i stosunku mleczanów do pirogronianów.

Czynność nerek

Wartość GFR powinna być oznaczona przed rozpoczęciem leczenia, a następnie w regularnych odstępach czasu, patrz punkt 4.2. Metformina jest przeciwwskazana u pacjentów z GFR < 30 ml/min i należy ją tymczasowo odstawić w razie występowania stanów wpływających na czynność nerek, patrz punkt 4.3.

Podawanie środków kontrastowych zawierających jod

Donaczyniowe podanie środków kontrastowych zawierających jod może doprowadzić do nefropatii wywołanej środkiem kontrastowym, powodując kumulację metforminy i zwiększenie ryzyka kwasicy mleczanowej. Należy przerwać stosowanie metforminy przed badaniem lub podczas badania obrazowego i nie stosować jej przez co najmniej 48 godzin po badaniu, po czym można wznowić podawanie metforminy pod warunkiem ponownej oceny czynności nerek i stwierdzeniu, że jest ona stabilna (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Zabieg chirurgiczny

Podawanie metforminy musi być przerwane bezpośrednio przed zabiegiem chirurgicznym w znieczuleniu ogólnym, podpajęczynówkowym lub zewnątrzoponowym. Leczenie można wznowić nie wcześniej niż po 48 godzinach po zabiegu chirurgicznym lub wznowieniu odżywiania doustnego oraz dopiero po ponownej ocenie czynności nerek i stwierdzeniu, że jest stabilna.

W trakcie leczenia produktem leczniczym Metifor zaleca się regularne przyjmowanie węglowodanów oraz dietę niskokaloryczną u pacjentów z nadwagą.

Ponadto należy regularnie wykonywać rutynowe badania laboratoryjne charakterystyczne dla cukrzycy.

Zaleca się ostrożność w przypadku równoczesnego leczenia produktem leczniczym Metifor i insuliną oraz pochodnymi sulfonilomocznika.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Niezalecane jednoczesne stosowanie

Alkohol

Zatrucie alkoholem związane jest ze zwiększonym ryzykiem kwasicy mleczanowej, szczególnie w przypadkach głodzenia, niedożywienia lub zaburzeń czynności wątroby.

Należy unikać spożywania napojów alkoholowych i produktów zawierających alkohol z jednoczesnym przyjmowaniem produktu leczniczego Metifor.

Środki kontrastowe zawierające jod

Donaczyniowe podanie środków kontrastowych zawierających jod może prowadzić do niewydolności nerek, a w jej wyniku do kumulacji metforminy zwiększając tym samym ryzyko kwasicy mleczanowej.

Stosowanie metforminy musi być przerwane przed badaniem lub podczas badania obrazowego; nie wolno wznowiać jej stosowania przez co najmniej 48 godzin po badaniu, po czym można wznowić podawanie metforminy pod warunkiem ponownej oceny czynności nerek i stwierdzeniu, że jest ona stabilna (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Skojarzenia leków wymagające środków ostrożności podczas stosowania

Glikokortykosteroidy (do podawania ogólnego oraz miejscowego), leki pobudzające receptory β_2 -adrenergiczne wykazują wewnętrzną aktywność hiperglikemizującą. Należy poinformować pacjenta o konieczności częstej kontroli stężenia glukozy we krwi, szczególnie na początku leczenia. Jeśli istnieje taka konieczność, dawkę produktu leczniczego Metifor należy dostosować podczas skojarzonej terapii z takimi lekami.

Pewne produkty lecznicze mogą wywierać niekorzystne działanie na czynność nerek, co może zwiększać ryzyko kwasicy mleczanowej, np. niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym selektywne inhibitory cyklooksygenazy (COX) 2, inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny

II i leki moczopędne, w szczególności pętlowe. W razie rozpoczynania stosowania lub stosowania takich produktów w skojarzeniu z metforminą, konieczne jest dokładne monitorowanie czynności nerek.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Brak danych epidemiologicznych. Badania na zwierzętach nie wykazują szkodliwego oddziaływania metforminy na przebieg ciąży, rozwój zarodka i płodu, poród i rozwój dziecka po urodzeniu.

W przypadku planowania ciąży i w okresie ciąży nie należy stosować metforminy. W celu utrzymania stężenia glukozy we krwi jak najbardziej zbliżonego do wartości prawidłowych należy zastosować insulinę aby zmniejszyć ryzyko wad rozwojowych płodu powstałych w wyniku nieprawidłowego stężenia glukozy we krwi.

W okresie ciąży u kobiet z cukrzycą produktem leczniczym z wyboru jest insulina.

Metformina przenika do mleka samic szczurów w okresie laktacji. Podobne dane u ludzi nie są dostępne; należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy odstawić metforminę.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Metformina stosowana w monoterapii nie powoduje hipoglikemii i dlatego nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Nie mniej jednak pacjenta należy ostrzec, że istnieje ryzyko hipoglikemii podczas równoczesnego przyjmowania metforminy i innych produktów przeciwcukrzycowych, m.in. pochodnych sulfonylomocznika, insuliny, repaglinidu.

4.8 Działania niepożądane

W trakcie terapii metforminą mogą wystąpić następujące działania niepożądane. Działania niepożądane mogą występować: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo rzadko: podczas długotrwałego stosowania metforminy może nastąpić zmniejszenie wchłaniania witaminy B₁₂ oraz zmniejszenie jej stężenia w surowicy krwi; stosowanie metforminy może w bardzo rzadkich przypadkach powodować kwasicę mleczanową (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia układu nerwowego

Często: zaburzenia smaku.

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: terapia metforminą może zaburzać czynność układu pokarmowego. Najczęściej występowały nudności, wymioty, biegunka, bóle brzucha, utrata apetytu. Te działania niepożądane pojawiały się w większości przypadków na początku leczenia i samoistnie ustępowały.

W celu zapobiegania wymienionym zaburzeniom zaleca się przyjmowanie metforminy 2 –3 razy na dobę podczas lub po posiłku a także stopniowe zwiększanie dawki.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo rzadko: reakcje skórne takie jak rumień, świąd, pokrzywka.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: (22) 49 21 301

Faks: (22) 49 21 309,

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie zanotowano hipoglikemii po jednorazowym zażyciu 85 g metforminy, jednak w takich przypadkach istnieje ryzyko kwasicy mleczanowej.

Kwasica mleczanowa jest poważnym powikłaniem i wymaga hospitalizacji. Najskuteczniejszą metodą usunięcia mleczanów jest hemodializa.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: doustne leki przeciwcukrzycowe; pochodne biguanidu.

Kod ATC: A10BA02

Metformina jest produktem przeciwcukrzycowym z grupy biguanidów powodującym zmniejszenie stężenia glukozy w osoczu. Nie stymuluje wydzielania insuliny, i tym samym nie wywołuje hipoglikemii.

Wyróżniamy 3 mechanizmy działania metforminy:

- (1) redukcja wytwarzania glukozy w wątrobie w wyniku zahamowania glukoneogenezy i glikogenolizy;
- (2) zwiększenie wrażliwości na insulinę w mięśniach (wzmaga obwodowy wychwyt glukozy i jej zużycie);
- (3) opóźnienie wchłaniania glukozy w jelitach.

Metformina stymuluje wewnątrzkomórkową syntezę glikogenu, zwiększa pojemność transportową wszystkich rodzajów nośników glukozy przez błonę, ma także pozytywny wpływ na metabolizm lipidów. Badania średnio i długookresowe potwierdziły redukcję stężenia całkowitego cholesterolu a także frakcji niskocząsteczkowej (LDL) i trójglicerydów.

Skuteczność kliniczna

Badania kliniczne dowiodły długotrwałej skuteczności w kontrolowaniu stężenia glukozy we krwi w cukrzycy typu 2.

W rezultacie badań na otyłych pacjentach leczonych metforminą, u których kontrolowanie stężenia glukozy dietą nie dawało pożądaných efektów zanotowano:

- znaczące zmniejszenie ryzyka powikłań w cukrzycy typu 2.;
- znaczące zmniejszenie ryzyka śmiertelności związanej z cukrzycą;
- znaczące zmniejszenie ryzyka śmiertelności ogólnej;
- znaczące zmniejszenie ryzyka zawału mięśnia serca.

Korzyści kliniczne ze stosowania metforminy w skojarzeniu z pochodnymi sulfonylomocznika nie zostały potwierdzone.

Nie zostały ustalone korzyści ze stosowania metforminy w skojarzeniu z insuliną u pacjentów z cukrzycą typu 1.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po doustnym podaniu metforminy stężenie maksymalne występuje po 2,5 godziny (T_{max}). Całkowita biodostępność po podaniu tabletek zawierających 850 mg metforminy wynosi około 50-60%.

Metformina w ilości 20-30% jest wydalana z kałem w stanie niezmiennym.

Absorbacja metforminy przebiega nieliniowo (niecałkowicie wchłania się po podaniu doustnym).

Stężenie metforminy w osoczu w stanie równowagi utrzymuje się przez 24-48 godzin po podaniu. Przeważnie jej stężenie nie przekracza 1 µg/ml. Kontrolowane badania kliniczne wykazały maksymalne stężenie metforminy w osoczu (C_{max}) nie większe niż 4 µg/ml, nawet po podaniu maksymalnych dawek.

Pokarm zmniejsza wchłanianie metforminy i nieznacznie je opóźnia. Po podaniu dawki 850 mg metforminy obserwowano zmniejszenie stężenia maksymalnego w osoczu o 40%, o 25% mniejsze AUC (pole pod krzywą) oraz wydłużenie o 35 minut czasu wystąpienia stężenia maksymalnego. Kliniczne znaczenie tych zmian nie jest znane.

Dystrybucja

Metformina łączy się z białkami w nieznacznym stopniu.

Metformina przenika do erytrocytów. Stężenie maksymalne we krwi jest niższe niż stężenie maksymalne w osoczu i występuje mniej więcej w tym samym czasie. Krwinki czerwone najprawdopodobniej reprezentują kompartment tkankowy dystrybucji. Średnia objętość dystrybucji wynosi 63-276 l.

Metabolizm

Metformina wydalana jest z moczem w stanie niezmienionym. Metabolity metforminy u ludzi nie zostały zidentyfikowane.

Eliminacja

Metformina wydalana jest na drodze przesączania kłębuszkowego i wydzielania kanalikowego.

Klirens nerkowy przekracza 400 ml/min. Rzeczywisty okres półtrwania po podaniu doustnym w fazie eliminacji wynosi około 6,5 godziny.

W przypadku zaburzonej czynności nerek klirens nerkowy zmniejsza się proporcjonalnie do klirensu kreatyniny. Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji ulega wydłużeniu, powodując zwiększenie stężenia metforminy w osoczu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Hypromeloza
Powidon K-25
Talk

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry Aluminium/PVC lub pojemnik PE z zakrętką z PE w tekturowym pudełku.
30 szt. – 3 blistry po 10 szt.
30 szt. – 1 pojemnik po 30 szt.

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Polfarmex S.A.
ul. Józefów 9
99-300 Kutno

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 4951

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15.05.2000 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24.10.2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO