

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Metformax 1000, 1000 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką powlekana zawiera 1000 mg metforminy chlorowodorku, co odpowiada 780 mg metforminy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Biała lub prawie biała, owalna tabletką, z linią dzielącą i wytłoczonym napisem „9/3” po jednej stronie i „72/14” po drugiej stronie.

Linia dzieląca służy wyłącznie do przełamania tabletki w celu ułatwienia połykania i nie dzieli tabletki na dwie równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie cukrzycy typu 2, zwłaszcza u pacjentów z nadwagą, gdy za pomocą przestrzegania diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi.

U dorosłych, metformina może być stosowana w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub z insuliną.

U dzieci w wieku od 10 lat oraz u młodzieży, metformina może być stosowana w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z insuliną.

U pacjentów z cukrzycą typu 2 i nadwagą, leczonych metforminą jako lekiem pierwszego rzutu po nieskutecznym leczeniu dietą, wykazano zmniejszenie liczby powikłań cukrzycy (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

Monoterapia i leczenie skojarzone z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi

- Zazwyczaj dawka początkowa wynosi 500 lub 850 mg metforminy chlorowodorku, 2 lub 3 razy na dobę w trakcie lub po posiłkach.
- Po 10 do 15 dniach leczenia należy dostosować dawkę na podstawie pomiaru stężenia glukozy we krwi. Powolne zwiększanie dawki może poprawić tolerancję produktu leczniczego w przewodzie pokarmowym.
- U pacjentów przyjmujących duże dawki metforminy chlorowodorku (2 do 3 g na dobę), możliwe jest zastąpienie dwóch tabletek 500 mg metforminy chlorowodorku jedną tabletką 1000 mg metforminy chlorowodorku.

- Maksymalna zalecana dawka metforminy chlorowodorku wynosi 3 g na dobę, przyjmowana w 3 podzielonych dawkach.
- Jeśli jest planowana zamiana innego doustnego preparatu przeciwcukrzycowego na metforminę: należy przerwać podawanie innego produktu leczniczego i rozpocząć podawanie metforminy w dawce podanej powyżej.

Leczenie skojarzone z insuliną

Metformina i insulina mogą być stosowane w leczeniu skojarzonym w celu osiągnięcia lepszej kontroli stężenia glukozy we krwi.

Metforminy chlorowodorek stosuje się zwykle w dawce początkowej 500 mg lub 850 mg podawanej 2 lub 3 razy na dobę, natomiast dawkę insuliny dostosowuje się na podstawie wyników badania stężenia glukozy we krwi.

Pacjenci w podeszłym wieku

Z uwagi na ryzyko zaburzeń czynności nerek u pacjentów w podeszłym wieku, dawkę metforminy należy ustalić na podstawie parametrów czynności nerek. Podczas leczenia konieczna jest regularna kontrola czynności nerek (patrz punkt 4.4).

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 dobową (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 oraz młodzież

Monoterapia i leczenie skojarzone z insuliną

- Metformina może być stosowana u dzieci w wieku powyżej 10 lat oraz młodzieży.
- Zazwyczaj stosowana dawka początkowa metforminy chlorowodorku wynosi 500 mg lub 850 mg raz na dobę w trakcie lub po posiłkach.
- Po 10 do 15 dniach dawka powinna być dostosowana na podstawie pomiaru stężenia glukozy we krwi. Powolne zwiększanie dawki może poprawić tolerancję produktu leczniczego w przewodzie pokarmowym. Maksymalna zalecana dawka metforminy chlorowodorku wynosi 2 g na dobę, przyjęta w 2 lub 3 dawkach podzielonych.

Droga podania

Podanie doustne

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.
- Ciężka niewydolność nerek (GFR < 30 ml/min).
- Ostre stany z potencjalną możliwością zmiany czynności nerek, takie jak: odwodnienie, ciężkie zakażenie, wstrząs.
- Choroby mogące być przyczyną niedotlenienia tkanek (szczególnie choroby o ostrym przebiegu lub zaostrzenie chorób przewlekłych), takie jak: niewyrównana niewydolność serca, niewydolność oddechowa, niedawno przeżyty 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.

Czynność mięśnia sercowego

Pacjenci z niewydolnością serca są bardziej narażeni na wystąpienie niedotlenienia i niewydolności nerek. Metformina może być stosowana u pacjentów ze stabilną, przewlekłą niewydolnością serca, jeżeli regularnie kontroluje się czynność serca i funkcje nerek.

Metformina jest przeciwwskazana u pacjentów z ostrą i niestabilną niewydolnością serca (patrz punkt 4.3).

Podawanie środków kontrastujących zawierających jod

Stosowanie metforminy musi być przerwane przed badaniem lub podczas badania obrazowego; nie wolno wznowić 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 4.5).

Zabiegi chirurgiczne

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.

Dzieci i młodzież

Przed rozpoczęciem leczenia metforminą należy potwierdzić rozpoznanie cukrzycy typu 2. W trwających rok kontrolowanych badaniach klinicznych, nie wykryto wpływu metforminy na wzrost i dojrzewanie płciowe, chociaż brak jest długoterminowych danych dotyczących tej szczególnej grupy pacjentów. Dlatego też, zaleca się ostrożną obserwację wpływu metforminy na te parametry u dzieci leczonych metforminą, zwłaszcza u dzieci przed okresem dojrzewania.

Dzieci w wieku od 10 do 12 lat

Do kontrolowanych badań klinicznych prowadzonych u dzieci i młodzieży włączono tylko 15 pacjentów w wieku od 10 do 12 lat. Chociaż skuteczność i bezpieczeństwo metforminy u tych dzieci nie różni się od skuteczności i bezpieczeństwa w grupie starszych dzieci i młodzieży, zaleca się szczególnie ostrożnie stosować metforminę u dzieci w wieku od 10 do 12 lat.

Inne ostrzeżenia

Wszyscy pacjenci powinni kontynuować dietę z regularnym przyjmowaniem węglowodanów podczas dnia. Pacjenci z nadwagą powinni ponadto kontynuować dietę niskokaloryczną.

Należy regularnie wykonywać badania laboratoryjne typowe dla cukrzycy.

Metformina może zmniejszać stężenie witaminy B₁₂ w surowicy. Ryzyko małego stężenia witaminy B₁₂ wzrasta wraz ze zwiększeniem dawki metforminy, czasu trwania leczenia i (lub) u pacjentów z czynnikami ryzyka, o których wiadomo, że powodują niedobór witaminy B₁₂. W przypadku podejrzenia niedoboru witaminy B₁₂ (takiego jak niedokrwistość lub neuropatia) należy monitorować stężenie witaminy B₁₂ w surowicy. Okresowe monitorowanie stężenia witaminy B₁₂ może być konieczne u pacjentów z czynnikami ryzyka niedoboru witaminy B₁₂. Leczenie metforminą należy kontynuować tak długo, jak długo jest tolerowane i nie jest przeciwwskazane oraz należy zastosować odpowiednie leczenie uzupełniające niedobór witaminy B₁₂ zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi.

Metformina nie wywołuje hipoglikemii, ale zaleca się ostrożność, gdy jest stosowana w skojarzeniu z insuliną lub innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (np. pochodne sulfonilomocznika lub meglitynidy).

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania

Alkohol

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

Środki kontrastujące zawierające jod

Stosowanie metforminy musi być przerwane przed badaniem lub podczas badania obrazowego; nie wolno wznawiać 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).

Jednoczesne podanie wymagające zachowania środków ostrożności

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.

Produkty lecznicze o wewnętrznej aktywności hiperglikemicznej (np. glukokortykosteroidy (podawane ogólnie i miejscowo) i sympatykomimetyki.

Konieczna może być częstsza kontrola stężenia glukozy we krwi, szczególnie na początku leczenia. W razie potrzeby, w czasie leczenia odpowiednim produktem leczniczym i po jego odstawieniu należy zmodyfikować dawkę metforminy.

Nośniki kationu organicznego (OCT, Organic Cation Transporters)

Metformina jest substratem obu nośników OCT1 i OCT2.

Łączne stosowanie metforminy z:

- inhibitorami OCT1 (takim jak werapamil) może zmniejszyć skuteczność metforminy,
- induktorami OCT1 (takim jak ryfampicyna) może zwiększyć absorpcję żołądkowo-jelitową i skuteczność metforminy,
- inhibitorami OCT2 (takimi jak cymetydyna, dolutegrawir, ranolazyna, trymetoprim, wandetanib, izawukonazol) może zmniejszyć wydalanie metforminy przez nerki i prowadzić do zwiększenia stężenia metforminy w osoczu.
- inhibitorami OCT1 i OCT2 (takimi jak kryzotynib, olaparyb) może wpłynąć na skuteczność i wydalanie metforminy przez nerki.

Zaleca się zachowanie ostrożności, szczególnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, ponieważ w przypadku stosowania tych produktów jednocześnie z metforminą, stężenie metforminy w osoczu może się zwiększyć. Należy rozważyć dostosowanie dawki metforminy, ponieważ inhibitory/induktory OCT mogą wpłynąć na skuteczność metforminy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Niekontrolowana hiperglikemia w fazie prekoncepcyjnej i w czasie ciąży wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wad wrodzonych, utraty ciąży, nadciśnienia wywołanego ciążą, stanu przedrzucawkowego i śmiertelności okołoporodowej. Ważne jest, aby utrzymać stężenie glukozy we krwi jak najbardziej zbliżone do prawidłowego przez cały okres ciąży, by zmniejszyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z hiperglikemią u matki i jej dziecka.

Metformina przenika przez łożysko w stężeniach, które mogą być tak wysokie, jak stężenia u matki.

Duża ilość danych dotyczących kobiet w ciąży (ponad 1000 ujawnionych przypadków) z badania kohortowego opartego na rejestrze i opublikowanych danych (metaanalizy, badania kliniczne i rejestry) nie wskazuje na zwiększone ryzyko wad wrodzonych ani toksyczności dla płodu/novorodka po ekspozycji na metforminę w fazie prekoncepcyjnej i (lub) w czasie ciąży.

Istnieją ograniczone i niejednoznaczne dowody wpływu metforminy na długoterminowe wyniki dotyczące masy ciała dzieci narażonych w okresie życia płodowego. Wydaje się, że metformina nie wpływa na rozwój motoryczny i społeczny u dzieci w wieku do 4 lat, które były narażone na metforminę w okresie życia płodowego, chociaż dane dotyczące długoterminowych wyników są ograniczone.

Jeśli jest to klinicznie konieczne, stosowanie metforminy można rozważyć w czasie ciąży i w fazie prekoncepcyjnej jako uzupełnienie leczenia insuliną lub alternatywę dla insuliny.

Karmienie piersią

Metformina przenika do mleka matek karmiących. Nie obserwowano wystąpienia działań niepożądanych u noworodków/dzieci karmionych piersią. Jednakże, ponieważ dostępne są jedynie ograniczone dane, nie zaleca się karmienia piersią podczas leczenia metforminą. Decyzję o ewentualnym zaprzestaniu karmienia piersią należy podjąć biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią oraz potencjalne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych u dziecka.

Płodność

Wysokie dawki metforminy do 600 mg/kg na dobę, co stanowi około trzykrotność dawki dobowej zalecanej u ludzi porównując obszar powierzchni ciała, nie wpływała na płodność samców i samic szczurów.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Metformina stosowana w monoterapii nie powoduje hipoglikemii i tym samym nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Należy jednak zwrócić uwagę pacjenta na ryzyko wystąpienia hipoglikemii w przypadku stosowania metforminy w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi (np. pochodne sulfonilomocznika, insulina lub meglitynidy).

4.8 Działania niepożądane

Po rozpoczęciu leczenia, do najczęstszych działań niepożądanych należą nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha i utrata apetytu, które ustępują samoistnie w większości przypadków. Aby temu zapobiec, zaleca się stosowanie metforminy w 2 lub 3 dawkach dobowych i powolne zwiększanie dawki.

Następujące działania niepożądane mogą wystąpić w trakcie leczenia metforminą. Częstość występowania działań niepożądanych jest zdefiniowana następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być ustalona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym nasileniem.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często: Zmniejszenie/niedobór witaminy B₁₂ (patrz punkt 4.4).

Bardzo rzadko: Kwasicza mleczanowa (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia układu nerwowego

Często: Zaburzenia smaku.

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: Zaburzenia żołądka i jelit takie jak nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha i utrata apetytu. Te zaburzenia występują najczęściej na początku leczenia i ustępują samoistnie w większości przypadków. Aby zapobiec tym objawom, zalecane jest podawanie metforminy w 2 lub 3 dawkach dobowych w czasie lub po posiłkach. Powolne zwiększanie dawki może poprawiać tolerancję żołądkowo-jelitową.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo rzadko: Pojedyncze przypadki nieprawidłowych wyników badań czynnościowych wątroby lub zapalenia wątroby, ustępujące po przerwaniu leczenia metforminą.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo rzadko: Reakcje skórne jak rumień, świąd, pokrzywka.

Dzieci i młodzież

Dane z publikacji, z obserwacji po wprowadzeniu leku na rynek oraz z kontrolowanych badań klinicznych na ograniczonej populacji dziecięcej w wieku od 10 do 16 lat leczonej przez 1 rok wskazują, że działania niepożądane mają podobny charakter i nasilenie jak w populacji osób dorosłych.

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:

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, [strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>](http://strona.internetowa). Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

4.9 Przedawkowanie

Podczas podawania dawek metforminy chlorowodoru do 85 g nie stwierdzono występowania hipoglikemii, aczkolwiek opisano w takich przypadkach występowanie kwasicy mleczanowej. Znaczne przedawkowanie metforminy lub współistniejące czynniki ryzyka mogą powodować kwasicę mleczanową. Kwasica mleczanowa jest stanem zagrożenia życia i musi być leczona w szpitalu. Najbardziej skuteczną metodą usuwania mleczanów i metforminy jest hemodializa.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwcukrzycowe z wyłączeniem insuliny biguanidy
Kod ATC: A10BA02

Mechanizm działania

Metformina jest biguanidem o działaniu przeciwhiperglukemicznym, zmniejszającym zarówno podstawowe i popoślukowe stężenie glukozy we krwi. Preparat nie pobudza wydzielania insuliny i dlatego nie powoduje hipoglikemii.

Metformina ma prawdopodobnie trzy mechanizmy działania:

- zmniejszenie wątrobowej produkcji glukozy poprzez zahamowanie glukoneogenezy i glikogenolizy,
- w mięśniach, poprzez zwiększenie wrażliwości receptorów na insulinę i poprawę obwodowego obierania glukozy i jej zużycia,
- opóźnienie wchłaniania glukozy w jelitach.

Metformina pobudza wewnątrzkomórkową syntezę glikogenu poprzez wpływ na syntezę glikogenu.

Metformina zwiększa zdolności transportowe wszystkich poznanych dotychczas rodzajów nośników błonowych glukozy (ang. glucose transporters - GLUTs).

Działanie farmakodynamiczne

W badaniach klinicznych masa ciała podczas stosowania metforminy była albo stabilna, albo nieznacznie malała.

U ludzi, niezależnie od wpływu na glikemię, metformina ma korzystny wpływ na metabolizm lipidów. Zostało to potwierdzone dla dawek terapeutycznych metforminy w kontrolowanych badaniach klinicznych o średnim czasie obserwacji oraz długiej obserwacji: metformina zmniejsza stężenie cholesterolu całkowitego, LDL cholesterolu i triglicerydów.

Skuteczność kliniczna

W prospektywnym randomizowanym badaniu (UKPDS) wykazano długoterminowe korzyści z intensywnej kontroli stężenia glukozy we krwi w cukrzycy typu 2.

Analiza wyników w grupie pacjentów z nadwagą leczonych metforminą po niepowodzeniu stosowania samej diety wykazała:

- istotne zmniejszenie całkowitego ryzyka wszystkich związanych z cukrzycą powikłań w grupie leczonej metforminą (29,8 zdarzeń/1000 pacjento-lat) w porównaniu do samej diety (43,3 zdarzeń/1000 pacjento-lat), $p=0,0023$, oraz w porównaniu do grup leczonych w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika lub monoterapią insuliną (40,1 zdarzeń/1000 pacjento-lat), $p=0,0034$;

- istotne zmniejszenie całkowitej umieralności związanej z cukrzycą: metformina 7,5 zdarzeń/1000 pacjento-lat w porównaniu do samej diety 12,7 zdarzeń/1000 pacjento-lat, $p=0,017$;
- istotne zmniejszenie całkowitej umieralności z jakiegokolwiek przyczyny: metformina 13,5 zdarzeń/1000 pacjento-lat w porównaniu do samej diety 20,6 zdarzeń/1000 pacjento-lat ($p=0,011$) oraz w porównaniu do grup leczonych w skojarzeniu z pochodnymi sulfonylomocznika i monoterapią insuliną 18,9 zdarzeń/1000 pacjento-lat ($p=0,021$);
- istotne zmniejszenie całkowitego ryzyka wystąpienia zawału serca: metformina 11 zdarzeń/1000 pacjento-lat w porównaniu do samej diety 18 zdarzeń/1000 pacjento-lat ($p=0,01$);

W przypadku stosowania metforminy jako leku drugiego rzutu w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika nie wykazano korzyści dotyczących odległego rokowania.

W cukrzycy typu 1 skojarzone leczenie metforminą i insuliną zastosowano w wybranych przypadkach, ale nie ustalono klinicznych korzyści wynikających z tego skojarzenia.

Dzieci i młodzież

Kontrolowane badania kliniczne w ograniczonej grupie dzieci w wieku od 10 do 16 lat leczonych przez 1 rok, wykazały podobną kontrolę glikemii jak w grupie dorosłych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po doustnym podaniu tabletki metforminy chlorowodoru, maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}), występuje po około 2,5 godziny (t_{max}). U zdrowych ochotników całkowita biodostępność po podaniu tabletki metforminy chlorowodoru 500 mg lub 850 mg wynosi w przybliżeniu 50-60%. Około 20-30% dawki doustnej jest wydalane z kałem jako frakcja niewchłonięta.

Po podaniu doustnym wchłanianie metforminy podlega wysyceniu i jest niecałkowite. Zakłada się, że farmakokinetyka wchłaniania metforminy jest nieliniowa.

W przypadku zwykle stosowanych dawek metforminy i standardowego schematu dawkowania, stan równowagi stężenia w osoczu występuje w czasie od 24 do 48 godzin i zwykle wynosi mniej niż 1 mikrogram/ml. W kontrolowanych badaniach klinicznych maksymalne stężenia metforminy w osoczu (C_{max}) nie przekraczało 5 mikrogramów/ml, nawet po podaniu dawek maksymalnych.

Pokarm zmniejsza i nieznacznie opóźnia wchłanianie metforminy. Po doustnym podaniu tabletki 850 mg, obserwowano o 40 % mniejsze stężenie maksymalne leku w osoczu, o 25 % mniejszą powierzchnię pola pod krzywą (AUC) oraz wydłużenie o 35 minut czasu wystąpienia stężenia maksymalnego w osoczu. Kliniczne znaczenie tych zmian nie jest znane.

Dystrybucja

Wiązanie z białkami osocza jest nieznaczne. Metformina przenika do erytrocytów. Maksymalne stężenie we krwi jest mniejsze niż maksymalne stężenie w osoczu, występuje natomiast w przybliżeniu w tym samym czasie. Krwinki czerwone stanowią prawdopodobnie drugi przedział dystrybucji. Średnia objętość dystrybucji (V_d) wynosi od 63 do 276 l.

Metabolizm

Metformina jest wydalana w postaci niezmienionej z moczem. Nie stwierdzono obecności żadnych metabolitów u ludzi.

Eliminacja

Klirens nerkowy metforminy wynosi >400 ml/min, co wskazuje, że metformina jest wydalana w wyniku przesączania kłębuszkowego i wydzielania cewkowego. Po podaniu dawki doustnej okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi około 6,5 godziny.

W przypadku zaburzenia czynności nerek klirens nerkowy ulega zmniejszeniu proporcjonalnie do klirensu kreatyniny i z tego powodu jawny okres półtrwania jest dłuższy, powodując zwiększenia stężenia metforminy w osoczu.

Szczególne grupy pacjentów

Niewydolność nerek

Dostępne dane dotyczące pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek są niewystarczające. Brak wiarygodnego oszacowania ogólnoustrojowej ekspozycji na metforminę w tej grupie w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Dlatego dostosowanie dawki należy rozważyć na podstawie skuteczności klinicznej i (lub) tolerancji (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież

Badanie z podaniem jednorazowej dawki: po podaniu jednorazowej dawki 500 mg metforminy chlorowodoru u dzieci wykazano, że profil farmakokinetyczny jest podobny, jak u zdrowych dorosłych.

Badania z dawką wielokrotną: dostępne są dane tylko z jednego badania. Po stosowaniu dawki 500 mg dwa razy na dobę przez 7 dni u dzieci maksymalne stężenie produktu w osoczu (C_{max}) i ekspozycja układowa (AUC_0-t) były mniejsze odpowiednio o 33% i 40% w porównaniu z dorosłymi osobami chorymi na cukrzycę, u których stosowano wielokrotne dawki 500 mg dwa razy na dobę przez 14 dni. W związku z tym, że dawkę leku ustala się indywidualnie na podstawie stężenia glukozy we krwi, dane te mają ograniczone znaczenie kliniczne.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne, uwzględniające wyniki konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń

Powidon K30

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

Otoczka:

Hypromeloza

Tytanu dwutlenek (E171)

Makrogol 400

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Przezroczysty blister PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Nieprzezroczysty blister PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań: 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 180 i 600 tabletek powlekanych.

Pojemniki HDPE z wkładem osuszającym zamykane wieczkiem z PP.

Wielkości opakowań: 60, 100 i 180 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
ul. Emilii Plater 53
00-113 Warszawa
Polska

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 12930

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

29.05.2007 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

listopad 2022