

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SIOFOR 500, 500 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka powlekana zawiera 500 mg metforminy chlorowodorku, co odpowiada 390 mg metforminy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt: 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Białe, okrągłe, dwuwypukłe tabletki powlekane.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie cukrzycy typu 2, zwłaszcza u pacjentów z nadwagą, w celu właściwej kontroli stężenia glukozy we krwi.

- U dorosłych z cukrzycą typu 2 Siofor 500 można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi, w tym z insuliną.
- U dzieci w wieku powyżej 10 lat i młodzieży z cukrzycą typu 2 Siofor 500 może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z insuliną.

U dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 i nadwagą leczonych metforminą jako lekiem pierwszego rzutu w razie nieskuteczności diety wykazano zmniejszenie powikłań cukrzycy (patrz punkt 5.1).

W zapobieganiu cukrzycy typu 2 u pacjentów ze stanem przedcukrzycowym.

W czasie leczenia produktem leczniczym Siofor 500 należy przestrzegać diety i podejmować wysiłek fizyczny.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

W monoterapii i w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi z wyjątkiem insuliny w leczeniu cukrzycy typu 2

Zazwyczaj dawka początkowa to 500 mg lub 850 mg metforminy chlorowodorku dwa lub trzy razy na dobę w czasie posiłku lub po nim.

Po 10 - 15 dniach dawkę należy zmodyfikować na podstawie pomiaru stężenia glukozy we krwi. Powolne zwiększanie dawki może poprawić tolerancję ze strony przewodu pokarmowego.

Maksymalna zalecana dawka metforminy chlorowodorku wynosi 3 g na dobę, w trzech dawkach podzielonych.

Planując przestawienie chorego z innego doustnego leku przeciwcukrzycowego, należy ten lek odstawić i rozpocząć leczenie metforminy chlorowodorkiem w dawce wskazanej powyżej.

W skojarzeniu z insuliną

Metforminy chlorowodorek i insulina mogą być stosowane w terapii skojarzonej w celu osiągnięcia lepszej kontroli stężenia glukozy we krwi. Metforminy chlorowodorek jest podawany w zazwyczaj stosowanej dawce początkowej tj. 500 mg 2 lub 3 razy na dobę, podczas gdy dawka insuliny jest dobierana na podstawie pomiarów stężenia glukozy we krwi.

Osoby w podeszłym wieku

Z powodu ryzyka zaburzeń czynności nerek u pacjentów w podeszłym wieku dawkę metforminy chlorowodorku należy zmodyfikować na podstawie czynności nerek. Konieczne są regularne badania czynności nerek (patrz punkt 4.4)

Zaburzenie czynności nerek

Wartość GFR należy oznaczyć przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym 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 i młodzież

W monoterapii i w skojarzeniu z insuliną w leczeniu cukrzycy typu 2

- Siofor 500 może być stosowany u dzieci w wieku powyżej 10 lat i młodzieży.
- Zazwyczaj dawka początkowa to 500 mg lub 850 mg metforminy chlorowodorku raz na dobę, podawana w czasie posiłku lub po nim.

Po 10-15 dniach dawkę należy zmodyfikować na podstawie pomiaru stężenia glukozy we krwi. Powolne zwiększanie dawki może poprawić tolerancję ze strony przewodu pokarmowego.

Maksymalna zalecana dawka metforminy chlorowodorku wynosi 2 g na dobę, podawana w 2 lub 3 podzielonych dawkach.

Stan przedcukrzycowy

W monoterapii u osób dorosłych z prawidłową czynnością nerek

Zalecana dawka początkowa to 500 mg lub 850 mg metforminy chlorowodorku raz na dobę w czasie posiłku lub po nim.

Zazwyczaj stosowana dawka u pacjentów ze stanem przedcukrzycowym to 500 mg lub 850 mg metforminy chlorowodorku dwa razy na dobę w czasie posiłku lub po nim.

Powolne zwiększanie dawki może poprawić tolerancję ze strony przewodu pokarmowego.

Lekarz ocenia, czy leczenie należy kontynuować, na podstawie regularnego badania poziomu glikemii oraz czynników ryzyka.

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), cukrzycowy stan przedśpiączkowy.
- Ciężka niewydolność nerek ($GFR < 30 \text{ ml/min}$).
- Jakikolwiek ostry stan, w przebiegu którego mogą wystąpić zaburzenia czynności nerek, taki jak: odwodnienie, ciężkie zakażenie, wstrząs.
- Choroba, która może powodować hipoksję tkanek (szczególnie choroba o ostrym przebiegu lub zaostrzenie choroby przewlekłej), taka jak:
 - niewyrównana niewydolność serca
 - niewydolność oddechowa
 - niedawno przebyty 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).

Rozpoznanie:

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 ($> 5 \text{ mmol/l}$) oraz zwiększenie luki anionowej i stosunku mleczanów do pirogronianów.

Lekarz powinien poinformować pacjenta o ryzyku wystąpienia i objawach kwasicy mleczanowej.

Czynność nerek

Z uwagi na to, iż metformina jest wydalana przez nerki, wartość GFR powinna być oznaczona przed rozpoczęciem leczenia, a następnie w regularnych odstępach czasu, patrz punkt 4.2:

- nie rzadziej niż raz do roku u pacjentów z prawidłową czynnością nerek,
- nie rzadziej niż dwa do czterech razy do roku u pacjentów z klirensiem kreatyniny w dolnej granicy normy i u pacjentów w podeszłym wieku.

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.

Zaburzenia czynności nerek u pacjentów w podeszłym wieku występują często i są bezobjawowe. Szczególną ostrożność należy zachować w sytuacjach, gdy może dojść do zaburzeń czynności nerek, na przykład przy rozpoczęciu terapii lekami hipotensyjnymi, moczopędnymi lub rozpoczęciu leczenia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ).

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 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.

Inne środki ostrożności

- Wszyscy pacjenci powinni kontynuować stosowanie diety zapewniającej prawidłowy rozkład spożycia węglowodanów w ciągu dnia. Chorzy z nadwagą powinni kontynuować dietę z ograniczeniem kalorii.
- Regularnie należy wykonywać rutynowe badania laboratoryjne stosowane w kontroli cukrzycy.
- Metformina stosowana w monoterapii nie powoduje hipoglikemii, ale należy ją stosować ostrożnie z insuliną lub innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (np. pochodnymi sulfonilomocznika lub meglitynidami).

Dzieci i młodzież

Należy potwierdzić diagnozę cukrzycy typu 2 zanim rozpocznie się leczenie metforminą.

Kontrolowane badania kliniczne, które trwały 1 rok nie potwierdziły wpływu metforminy na proces wzrostu i dojrzewania, ale brak wyników długoterminowych badań dotyczących tego zagadnienia. W związku z tym zaleca się wnikliwą obserwację w zakresie tych parametrów u dzieci leczonych metforminą, szczególnie u dzieci przed okresem dojrzewania.

Dzieci w wieku od 10 do 12 lat

Tylko 15 osób z grupy w wieku od 10 do 12 lat było włączonych do kontrolowanych badań klinicznych dotyczących dzieci i młodzieży. Chociaż skuteczność i bezpieczeństwo stosowania metforminy u tych dzieci nie różni się od skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u starszych dzieci i młodzieży, zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności podczas leczenia metforminą dzieci w wieku od 10 do 12 lat.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

NIE ZALECA SIĘ JEDNOCZESNEGO PODAWANIA

- Alkohol

Zatrucie alkoholem związane jest ze zwiększonym ryzykiem kwasicy mleczanowej, szczególnie w przypadkach głodzenia, niedożywienia lub zaburzeń czynności wątroby. Należy unikać picia alkoholu lub zażywania leków zawierających alkohol.

- Środki kontrastowe zawierające jod

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.

Donaczyniowe podanie środków kontrastowych zawierających jod może prowadzić do niewydolności nerek, prowadząc do kumulacji metforminy i zwiększenia zagrożenia wystąpieniem kwasicy mleczanowej.

SKOJARZENIE LEKÓW WYMAGAJĄCE ŚRODKÓW OSTROŻNOŚCI PODCZAS STOSOWANIA

- 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 leczniczych w skojarzeniu z metforminą, konieczne jest dokładne monitorowanie czynności nerek.
- Produkty lecznicze o własnym działaniu hiperglikemizującym (np. glikokortykosteroidy (do podawania ogólnego i miejscowego) i sympatykomimetyki): konieczne może być częstsze wykonywanie badania stężenia glukozy we krwi, szczególnie na początku leczenia. Jeżeli jest to konieczne, w czasie leczenia tymi lekami oraz po ich odstawieniu należy zmodyfikować dawkę metforminy.
- Transportery kationu organicznego (OCT)

Metformina jest substratem obu transporterów OCT1 i OCT2.

Jednoczesne stosowanie metforminy z:

- inhibitorami OCT1 (takim jak werapamil) może zmniejszyć skuteczność metforminy
- induktorami OCT1 (takim jak ryfampicyna) może zwiększyć wchłanianie z przewodu pokarmowego i skuteczność metforminy
- inhibitorami OCT2 (takimi jak cymetydyna, dolutegrawir, ranolazyna, trimetoprim, 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 leczniczych jednocześnie z metforminą stężenie metforminy w osoczu może się zwiększyć. Jeżeli konieczne, należy rozważyć dostosowanie dawki metforminy, ponieważ inhibitory/induktory OCT mogą wpłynąć na skuteczność metforminy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Niekontrolowana cukrzyca w czasie ciąży (cukrzyca ciężarnych lub cukrzyca stała) wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wad wrodzonych i zwiększoną śmiertelnością okołoporodową.

Ograniczone dane dotyczące stosowania metforminy u kobiet w ciąży nie wskazują na zwiększone ryzyko występowania wad wrodzonych. Badania przeprowadzone na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka lub płodu, poród lub rozwój postnatalny.

Gdy pacjentka planuje mieć dziecko oraz w czasie ciąży, zaleca się, aby cukrzycy i stanu przedcukrzycowego nie leczyć metforminą, a w przypadku cukrzycy typu 2 należy stosować insulinę w celu utrzymania stężenia glukozy w zakresie możliwie najbliższym wartości prawidłowych, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia wad płodu.

Karmienie piersią

Metformina przenika do mleka kobiecego. U noworodków i (lub) niemowląt karmionych piersią przez leczone matki nie obserwowano żadnych działań niepożądanych. Ponieważ dostępne są jedynie ograniczone dane, nie zaleca się karmienia piersią w czasie leczenia metforminą. Decyzję o tym, czy przerwać karmienie piersią, należy podjąć po rozważeniu korzyści wynikających z karmienia piersią i potencjalnego ryzyka występowania objawów niepożądanych u dziecka.

Płodność

Nie stwierdzono wpływu metforminy na płodność samców ani samic szczurów w dawkach nawet do 600 mg/kg mc./dobę, czyli w dawkach około 3 razy większych od maksymalnej zalecanej dawki dobowej u człowieka, porównując dawki w przeliczeniu na powierzchnię ciała.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Metformina stosowana w monoterapii nie wywołuje hipoglikemii i dlatego nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże należy ostrzec pacjentów, że w przypadku stosowania metforminy w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi (np. pochodne sulfonilomocznika, insulina lub meglitynidy) istnieje ryzyko wystąpienia hipoglikemii.

4.8 Działania niepożądane

W czasie leczenia metforminą mogą wystąpić niżej wymienione działania niepożądane. Częstość ich występowania zdefiniowano następująco:

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 ($< 1/10\ 000$)

Częstość nieznana (nie może być oceniona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo rzadko:

- Kwasica mleczanowa (patrz punkt 4.4).
- Zmniejszenie wchłaniania witaminy B₁₂ ze spadkiem jej stężenia w surowicy podczas długotrwałego stosowania metforminy. Może być to brane pod uwagę jako możliwa przyczyna wystąpienia u pacjentów niedokrwistości megaloblastycznej.

Zaburzenia układu nerwowego

Często:

Zaburzenia smaku.

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często:

Zaburzenia przewodu pokarmowego takie jak nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha, utrata apetytu.

Objawy te występują najczęściej na początku leczenia i w większości przypadków ustępują samoistnie. Aby zapobiec wystąpieniu powyższych objawów zaleca się przyjmowanie metforminy w 2 lub 3 dawkach na dobę, w czasie posiłku lub po nim. Powolne zwiększanie dawki może także poprawić tolerancję ze strony przewodu pokarmowego.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo rzadko:

Pojedyncze przypadki nieprawidłowych wyników badań czynności wątroby lub zapalenie wątroby, które ustępują po odstawieniu metforminy.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo rzadko:

Reakcje skórne takie 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 Departamentu 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>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Przy podawaniu metforminy chlorowodorku w dawkach do 85 g nie obserwowano hipoglikemii, aczkolwiek w takich przypadkach występowała kwasica mleczanowa. Duże przedawkowanie metforminy lub współistniejące czynniki ryzyka mogą doprowadzić do wystąpienia kwasicy mleczanowej. Kwasica mleczanowa jest ostrym stanem zagrożenia życia, który wymaga leczenia w szpitalu. Najskuteczniejszym sposobem usunięcia mleczanów i metforminy jest hemodializa.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

DOUSTNE LEKI PRZECIWCUKRZYCOWE

Grupa farmakoterapeutyczna: leki obniżające stężenie glukozy we krwi z wyłączeniem insuliny, biguanidy.

Kod ATC: A10BA02

Mechanizm działania

Metformina może działać w trzech mechanizmach:

- (1) Obniżać wątrobową produkcję glukozy, hamując glukoneogenezę i glikogenezę;

- (2) Zwiększając wrażliwość na insulinę w mięśniach, poprawiać obwodowy wychwyt i zużycie glukozy;
- (3) Opóźniać jelitowe wchłanianie glukozy.

Metformina pobudza wewnątrzkomórkową syntezę glikogenu działając na syntazę glikogenu. Metformina zwiększa zdolność transportu glukozy przez wszystkie obecnie znane błonowe transportery glukozy (GLUTs).

Działanie farmakodynamiczne

Metformina jest biguanidem o działaniu przeciwhiperglikemicznym, obniżającym zarówno podstawowe, jak i poposiłkowe stężenie glukozy w osoczu. Nie pobudza wydzielania insuliny i dlatego nie powoduje hipoglikemii.

U ludzi, niezależnie od wpływu na glikemię, metformina wywiera korzystny wpływ na metabolizm lipidów. Wykazano to dla dawek terapeutycznych w kontrolowanych badaniach klinicznych o średnim i długim czasie trwania: metformina zmniejsza stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL i triglicerydów. W badaniach klinicznych zastosowanie metforminy było związane ze stabilizacją lub umiarkowanym zmniejszeniem masy ciała.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

U pacjentów ze świeżo rozpoznaną cukrzycą typu 2 z wyjściowymi wartościami HbA_{1c} na poziomie 7–9% stosowanie metforminy prowadzi do obniżenia stężenia HbA_{1c} o ok. 1,1–1,5% w okresie 2 lat. Wartości glikemii na czczo w tym okresie spadają o 1,7–2,4 mmol/l (30–44 mg/dl). Leczenie metforminą zmniejsza ryzyko powikłań makroangiopatycznych u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 i współistniejącą nadwagą.

W prospektywnym randomizowanym badaniu (UKPDS) wykazano długoterminową korzyść z intensywniej kontroli glukozy u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2.

Analiza wyników uzyskanych u dorosłych pacjentów z nadwagą, leczonych metforminą chlorowodorkiem po niepowodzeniu stosowania samej diety, wykazała:

- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka wystąpienia jakichkolwiek powikłań związanych z cukrzycą w grupie metforminy chlorowodorku (29,8 zdarzeń / 1000 pacjento-lat) w porównaniu z samą dietą (43,3 zdarzeń / 1000 pacjento-lat), $p=0,0023$ i w porównaniu z połączonymi grupami, w których stosowano monoterapię pochodną sulfonilomocznika i insuliną (40,1 zdarzeń / 1000 pacjento-lat), $p=0,0034$;
- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka umieralności związanej z cukrzycą: metforminy chlorowodorek 7,5 zdarzeń / 1000 pacjento-lat, sama dieta 12,7 zdarzeń / 1000 pacjento-lat, $p=0,017$;
- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka umieralności całkowitej: metforminy chlorowodorek 13,5 zdarzeń / 1000 pacjento-lat w porównaniu z samą dietą 20,6 zdarzeń / 1000 pacjento-lat ($p=0,011$) i w porównaniu z połączonymi grupami, w których stosowano monoterapię pochodną sulfonilomocznika i insuliną 18,9 zdarzeń / 1000 pacjento-lat ($p=0,021$);
- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka wystąpienia zawału serca: metforminy chlorowodorek 11 zdarzeń / 1000 pacjento-lat, sama dieta 18 zdarzeń / 1000 pacjento-lat ($p=0,01$).

Trwająca 10 lat obserwacja osób biorących udział w badaniu UKPDS wykazała, że pacjenci, którzy wcześniej rozpoczęli leczenie metforminą, odnieśli utrzymującą się korzyść w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymali metforminę po zakończeniu pierwotnego badania. Istotne obniżenie ryzyka utrzymywało się dla wszystkich punktów końcowych związanych z cukrzycą (21%, $p=0,01$), śmiertelność związana z cukrzycą (30%, $p=0,01$), zgonu z dowolnej przyczyny (27%, $p=0,002$) oraz zawału serca (33%, $p=0,005$).

W przypadku stosowania metforminy chlorowodorku jako leczenia drugiego rzutu, w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika, nie wykazano korzyści w zakresie klinicznych punktów końcowych. W cukrzycy typu 1 stosowano skojarzenie metforminy z insuliną u wybranych pacjentów, ale nie ustalono ostatecznie korzyści klinicznych ze stosowania tego skojarzenia.

Dzieci i młodzież

Kontrolowane badania kliniczne trwające 1 rok przeprowadzone na ograniczonej liczbie pacjentów w wieku pomiędzy 10 i 16 lat wykazywały podobny efekt wpływu na normalizację stężenia glukozy jak ten obserwowany u osób dorosłych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym metforminy chlorowodorek osiąga stężenie maksymalne w surowicy (T_{max}) po 2,5 godzinach. Bezwzględna dostępność biologiczna 500 mg lub 850 mg tabletki metforminy chlorowodorku wynosi około 50 – 60 % u zdrowych osób. Po podaniu doustnym nie wchłonięta frakcja metforminy chlorowodorku wydala się z kałem w 20 – 30 % podanej dawki.

Po podaniu doustnym wchłanianie metforminy ulega wysyceniu i jest niecałkowite. Przyjmuje się, że farmakokinetyka wchłaniania metforminy chlorowodorku jest nieliniowa.

Przy stosowaniu zalecanej dawki i sposobu dawkowania metforminy chlorowodorek w ciągu 24 do 48 godzin osiąga stabilne stężenie w osoczu; zazwyczaj poniżej 1 mikrograma/ml. W kontrolowanych badaniach klinicznych maksymalne osoczowe stężenie metforminy chlorowodorku (C_{max}) nie przekraczało 4 mikrogramów/ml, nawet przy stosowaniu maksymalnych dawek.

Pokarm zmniejsza i w niewielkim stopniu opóźnia wchłanianie metforminy chlorowodorku. Po doustnym podaniu 850 mg metforminy chlorowodorku w postaci tabletki obserwowano o 40% niższe stężenie leku w surowicy, spadek AUC (powierzchni pod krzywą) o 25% i wydłużenie o 35 minut czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia w surowicy. Znaczenie kliniczne tych zjawisk jest nieznane.

Dystrybucja

Metformina nie wiąże się z białkami osocza. Metforminy chlorowodorek przenika do wnętrza erytrocytów. Maksymalne stężenie we krwi jest niższe, niż maksymalne stężenie w osoczu, i osiągane jest w tym samym czasie. Erytrocyty najprawdopodobniej stanowią wtórny kompartment dystrybucji. Średnia objętości dystrybucji (V_d) wynosi od 63 do 276 l.

Metabolizm

Metformina jest wydalana w postaci niezmienionej z moczem. Nie wykryto żadnych metabolitów metforminy u ludzi.

Wydalanie

Klirens nerkowy metforminy wynosi > 400 ml/min, co wskazuje na wydalanie w mechanizmie filtracji kłębuszkowej i wydzielanie cewkowe. Po podaniu doustnym końcowy eliminacyjny okres półtrwania wynosi około 6,5 godzin.

Przy zaburzeniach czynności nerek klirens nerkowy metforminy zmniejsza się proporcjonalnie do spadku klirensu kreatyniny, a zatem eliminacyjny okres półtrwania wydłuża się, prowadząc do zwiększenia stężenia metforminy w surowicy.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące podawania pojedynczej dawki: po podaniu pojedynczej dawki 500 mg metforminy chlorowodorku, profil farmakokinetyczny u dzieci był taki sam jak zdrowych dorosłych.

Badania dotyczące podawania dawek wielokrotnych: dane są ograniczone do jednego badania. Po podaniu wielokrotnym dawek 500 mg metforminy chlorowodorku 2 razy na dobę przez 7 dni u dzieci i młodzieży, maksymalne stężenie osoczowe (C_{max}) i wychwyty ogólnoustrojowy (AUC_{0-t}) były zmniejszone odpowiednio o około 33% i 40%, w porównaniu z dorosłymi osobami chorymi na cukrzycę, które otrzymywały powtarzane dawki 500 mg dwa razy na dobę przez 14 dni. W

związku z tym, że dawka jest zwiększana indywidualnie na podstawie kontroli stężenia glukozy we krwi, ma to ograniczone znaczenie kliniczne.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania 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

Rdzeń tabletki:

Hypromeloza

Powidon

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Hypromeloza

Makrogol 6000

Tytanu dwutlenek (E 171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z przezroczystej folii PVC oraz z folii aluminiowej, w tekturowym pudełku:

Opakowanie zawierające: 10, 30, 60, 90 lub 120 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Berlin-Chemie AG (Menarini Group)

Glienicker Weg 125

12489 Berlin

Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

4572

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

19.11.1999 r. / 20.01.2005 r. / 27.12.2005 r. / 29.09.2008 r./ 10.02.2010 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**