

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Siofor XR 500 mg, 500 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 500 mg metforminy chlorowodoru, co odpowiada 390 mg metforminy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

Biała do prawie białej, tabletki o kształcie kapsułki z wytłoczonym napisem „SR 500” po jednej stronie i gładka po drugiej stronie.

Wymiary tabletki: długość 16,5 mm, szerokość 8,2 mm, grubość 6,1 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie cukrzycy typu 2 u dorosłych, w szczególności u pacjentów z nadwagą, gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać właściwej kontroli stężenia glukozy we krwi. Siofor XR 500 mg można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub z insuliną.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

W monoterapii podczas leczenia cukrzycy typu 2 i w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi:

- Zazwyczaj dawka początkowa to jedna tabletki Siofor XR 500 mg na dobę.
- Po 10 - 15 dniach dawkę należy dostosować na podstawie pomiaru stężenia glukozy we krwi. Powolne zwiększanie dawki może poprawić tolerancję produktu leczniczego ze strony przewodu pokarmowego. Maksymalna zalecana dawka to 4 tabletki o przedłużonym uwalnianiu produktu leczniczego Siofor XR 500 mg na dobę.
- Dawkę należy zwiększać o 500 mg w odstępach co 10-15 dni do dawki maksymalnej 2000 mg stosowanej raz na dobę z wieczornym posiłkiem. Jeśli podawanie Siofor XR 500 mg w dawce 2000 mg raz na dobę nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii, należy rozważyć podanie Siofor XR 500 mg w dawce 1000 mg dwa razy na dobę, gdzie obie dawki są podawane w trakcie jedzenia. Jeśli nadal nie osiągnięto odpowiedniej kontroli glikemii, można zamienić produkt na metforminy chlorowodorek w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu, w maksymalnej dawce 3000 mg na dobę.

- U pacjentów już leczonych metforminą w tabletkach, dawka początkowa produktu leczniczego Siofor XR 500 mg powinna być równoważna dawce dobowej metforminy w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu.
- U pacjentów leczonych metforminą w dawce powyżej 2000 mg na dobę, nie zaleca się zamiany na Siofor XR 500 mg.
- W przypadku planowanej zamiany z innego doustnego leku przeciwcukrzycowego: należy odstawić poprzednio stosowany produkt leczniczy i zastosować Siofor XR 500 mg w dawce określonej powyżej.

W skojarzeniu z insuliną

Metforminy chlorowodorek i insulina mogą być stosowane w skojarzeniu, w celu osiągnięcia lepszej kontroli stężenia glukozy we krwi.

Zazwyczaj stosowana dawka początkowa to jedna tabletka produktu leczniczego Siofor XR 500 mg raz 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 chlorowodoru należy zmodyfikować w oparciu o czynność 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	Dodatkowe okoliczności
60–89	2000 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

Z powodu braku dostępnych danych, nie należy stosować produktu leczniczego Siofor XR 500 mg u dzieci.

Sposób podawania

Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą. Nie należy ich żuć ani rozgryzać.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na metforminy chlorowodorek 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 ml/min).
- Jakikolwiek ostry stan, mogący spowodować zaburzenia czynności nerek, taki jak:
 - odwodnienie,
 - ciężkie zakażenie,
 - wstrząs.
- Choroba, która może spowodować niedotlenienie tkanek (w szczególności choroba o ostrym przebiegu lub zaostrzenie choroby przewlekłej), taka 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.

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

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 czynność 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. Pacjenci z nadwagą powinni kontynuować dietę z ograniczeniem kalorii.

Należy regularnie wykonywać rutynowe badania laboratoryjne stosowane w kontroli 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 stosowana w monoterapii nie powoduje hipoglikemii, ale należy ją stosować ostrożnie z insuliną lub innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (np. pochodnymi sulfonylomocznika lub meglitynidami).

Otoczka tabletki może być widoczna w stolcu. Należy poinformować o tym pacjenta.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

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.

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.

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 diuretyki pętlowe. W razie rozpoczęcia stosowania lub stosowania takich produktów leczniczych w skojarzeniu z metforminą, konieczne jest dokładne monitorowanie czynności nerek.

Produkty lecznicze o wewnętrznej aktywności hiperglikemicznej (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 hiperglikemia w fazie prekoncepcyjnej i w czasie ciąży wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wad wrodzonych, utraty ciąży, nadciśnienia tętniczego 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 kobiecego. Nie obserwowano działań niepożądanych u noworodków/niemowląt karmionych piersią. 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 działań niepożądanych u dziecka.

Płodność

Nie stwierdzono wpływu metforminy na płodność samców ani samic szczurów przy dawkowaniu metforminy 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 na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Jednakże należy ostrzec pacjentów, że w przypadku jednoczesnego stosowania metforminy z innymi lekami przeciwcukrzycowymi (pochodne sulfonilomocznika, insulina lub meglitynidy) istnieje ryzyko wystąpienia hipoglikemii.

4.8 Działania niepożądane

Dane uzyskane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu oraz dane z kontrolowanych badań klinicznych wskazują, że działania niepożądane odnotowane u pacjentów leczonych metforminy chlorowodorkiem o przedłużonym uwalnianiu są podobne pod względem rodzaju i ciężkości, do obserwowanych u pacjentów leczonych metforminy chlorowodorkiem w postaci o natychmiastowym uwalnianiu.

Na początku leczenia najczęstszymi działaniami niepożądanymi są: nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha i utrata apetytu, które w większości przypadków ustępują samoistnie.

W czasie leczenia produktem leczniczym Siofor XR 500 mg 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 nieznaną: nie może być określona na podstawie dostępnych danych

W każdej grupie o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często:

- Zmniejszenie/niedobór witaminy B₁₂ (patrz punkt 4.4).

Bardzo rzadko:

- Kwasica mleczanowa (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia układu nerwowego

Często:

- Zaburzenia smaku.

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często:

- Zaburzenia przewodu pokarmowego takie jak nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha i utrata apetytu. Te działania niepożądane występują najczęściej na początku leczenia i w większości przypadków ustępują samoistnie. Powolne zwiększanie dawki może także poprawić tolerancję ze strony przewodu pokarmowego.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo rzadko:

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

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo rzadko:

- Reakcje skórne takie jak rumień, swędzenie, 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: +48 22 49 21 301

Fax: +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 chlorowodoru 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 musi być leczony w warunkach szpitalnych. Najskuteczniejszym sposobem usunięcia mleczanów i metforminy jest hemodializa.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Kod ATC: A10BA02

Metformina jest lekiem przeciwcukrzycowym z grupy biguanidów o działaniu zmniejszającym zarówno podstawowe, jak i poposiłkowe stężenie glukozy w osoczu. Nie pobudza wydzielania insuliny i dlatego nie powoduje hipoglikemii.

Mechanizm działania

Metformina może działać w 3 mechanizmach:

- Zmniejsza wytwarzanie glukozy w wątrobie, hamując glukoneogenezę i glikogenolizę;
- Zwiększa wrażliwość na insulinę w mięśniach, poprawia obwodowy wychwyty i zużycie glukozy;
- Opóźnia wchłanianie glukozy w jelitach.

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

Działanie farmakodynamiczne

W badaniach klinicznych główne nieprzeciwcukrzycowe działanie metforminy to zarówno stabilizacja masy ciała jak i umiarkowane zmniejszenie masy ciała.

U ludzi, niezależnie od wpływu na glikemię, metformina w postaci o natychmiastowym uwalnianiu wywiera korzystny wpływ na metabolizm lipidów. Wykazano to dla dawek terapeutycznych w kontrolowanych badaniach klinicznych o średnim i długim czasie trwania: metformina w postaci o natychmiastowym uwalnianiu zmniejsza stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL i triglicerydów. Nie wykazano podobnego działania z użyciem postaci o przedłużonym uwalnianiu, prawdopodobnie z powodu wieczornego podania produktu leczniczego oraz w związku z tym możliwością wystąpienia zwiększonego stężenia triglicerydów.

Skuteczność kliniczna

W prospektywnym randomizowanym badaniu (UKPDS) wykazano długotrwałą korzyść z intensywnej kontroli glukozy u pacjentów z cukrzycą typu 2 i z nadwagą, leczonych metforminą w postaci o natychmiastowym uwalnianiu w leczeniu pierwszego rzutu po nieskutecznym leczeniu tylko dietą.

Analiza wyników uzyskanych u pacjentów z nadwagą, leczonych metforminy 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 łącznymi wynikami w grupach leczonych pochodnymi sulfonylomocznika i insuliną w monoterapii (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 ($p=0,011$) oraz w porównaniu z łącznymi wynikami grup leczonych pochodnymi sulfonylomocznika i insuliną w monoterapii 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 ($p=0,01$).

W przypadku stosowania metforminy chlorowodoru jako leczenia drugiego rzutu, w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika, nie wykazano korzyści w zakresie klinicznych punktów końcowych.

W cukrzycy typu 1 stosowano metforminę w skojarzeniu z insuliną u wybranych pacjentów, ale nie ustalono ostatecznie korzyści klinicznych ze stosowania takiego skojarzonego leczenia.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym tabletki o przedłużonym uwalnianiu, wchłanianie metforminy jest istotnie opóźnione w porównaniu z tabletkami o natychmiastowym uwalnianiu, a stężenie maksymalne metforminy (T_{max}) występuje po 7 godzinach. T_{max} po podaniu tabletki o natychmiastowym uwalnianiu wynosi 2,5 godzin.

W stanie stacjonarnym, podobnie jak w przypadku produktu leczniczego w postaci o natychmiastowym uwalnianiu C_{max} i AUC nie zwiększają się proporcjonalnie do podawanej dawki. Wartość AUC po jednorazowym podaniu doustnym 2000 mg metforminy chlorowodoru w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu jest podobna do wartości obserwowanej po podaniu 1000 mg metforminy chlorowodoru w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu, dwa razy na dobę.

Zmienność wewnątrzsobnicza C_{max} i AUC dla metforminy chlorowodoru w postaci o przedłużonym uwalnianiu, jest porównywalna do zmienności wewnątrzsobniczej obserwowanej przy podawaniu metforminy chlorowodoru w tabletkach o natychmiastowym uwalnianiu.

W przypadku podawania tabletek o przedłużonym uwalnianiu na czczo, AUC zmniejsza się o 30% (bez wpływu zarówno na C_{max} i T_{max}).

Skład posiłku w większości nie wpływa na średnie wchłanianie metforminy w postaci o przedłużonym uwalnianiu.

Po wielokrotnym podaniu metforminy chlorowodoru w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, w dawkach do 2000 mg, nie obserwuje się kumulacji produktu leczniczego.

Dystrybucja

Metformina w nieznacznym stopniu 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.

Eliminacja

Klirens nerkowy metforminy wynosi > 400 ml/min, co wskazuje na wydalanie w mechanizmie filtracji kłębuszkowej i wydzielanie kanalikowe. Po podaniu doustnym rzeczywisty okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi około 6,5 godzin.

Przy zaburzeniach czynności nerek klirens nerkowy metforminy zmniejsza się proporcjonalnie do spadku klirensu kreatyniny, a zatem okres półtrwania w fazie eliminacji wydłuża się, prowadząc do 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).

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

Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna bezwodna
Karmeloza sodowa
Hypromeloza

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

15, 30, 60, 90 lub 120 tabletek o przedłużonym uwalnianiu w blistrach z folii PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

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
Glienicker Weg 125
12489 Berlin
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

25136

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:15.02.2019

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 30.03.2023

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

22.05.2023