

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Metformax SR 500, 500 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o przedłużonym uwalnianiu

Owalna, biała lub prawie biała tabletki, z wytłoczonym napisem "93" po jednej stronie i "7267" po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie cukrzycy typu 2 u dorosłych, zwłaszcza u pacjentów z nadwagą, gdy za pomocą diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi. Metformax SR 500 może być stosowany w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub z insuliną.

U dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 i nadwagą leczonych metforminą, stosowaną jako lek pierwszego rzutu w razie nieskuteczności diety, wykazano zmniejszenie ilości 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 produktami leczniczymi przeciwcukrzycowymi

- Zazwyczaj dawka początkowa to 1 tabletki stosowana raz na dobę.
- 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. Maksymalna zalecana dawka dobową to 4 tabletki.
- Dawkę należy zwiększać o 500 mg metforminy chlorowodoru co 10-15 dni, aż do maksymalnej dawki 2000 mg raz na dobę, przyjmowanej w trakcie kolacji. Jeśli po zastosowaniu produktu leczniczego Metformax SR 500 w dawce 2000 mg raz na dobę nie uzyska się właściwej kontroli stężenia glukozy, należy rozważyć podawanie produktu Metformax SR 500 w dawce 1000 mg dwa razy na dobę, przy czym obie dawki należy przyjmować z pożywieniem. Jeśli nadal nie uzyska się właściwego stężenia glukozy, pacjenta

można przestawić na stosowanie standardowej tabletki metforminy w maksymalnej dawce 3000 mg na dobę.

- W przypadku pacjentów uprzednio leczonych metforminą w tabletkach, początkowa dawka produktu Metformax SR 500 powinna odpowiadać dobowej dawce metforminy w tabletkach o natychmiastowym uwalnianiu. W przypadku pacjentów przyjmujących uprzednio tabletki metforminy w dawce powyżej 2000 mg na dobę, nie zaleca się ich zamiany na Metformax SR 500.
- W przypadku przechodzenia z innego doustnego leku przeciwcukrzycowego należy odstawić ten lek i rozpocząć podawanie produktu leczniczego Metformax SR 500 w dawce zalecanej powyżej.

Leczenie skojarzone z insuliną:

Metformina i insulina mogą być stosowane w leczeniu skojarzonym w celu osiągnięcia lepszej kontroli stężenia glukozy we krwi. Początkowa dawka produktu leczniczego Metformax SR 500 to zazwyczaj 1 tabletkę na dobę, a dawka insuliny jest dostosowywana na podstawie pomiarów 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	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

Ze względu na brak odpowiednich danych, nie należy stosować produktu Metformax SR 500 u dzieci.

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 chorobowe wiążące się z ryzykiem zaburzeń 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).

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 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 czynność nerek.

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

Podawanie środków kontrastujących 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).

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.

Inne środki ostrożności

Wszyscy pacjenci powinni kontynuować dietę z regularnym przyjmowaniem węglowodanów podczas dnia. Pacjenci z nadwagą powinni kontynuować dietę z ograniczoną podażą kalorii.

Należy regularnie wykonywać badania laboratoryjne rutynowo stosowane w celu 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.

Sama metformina nie powoduje hipoglikemii, ale zalecana jest ostrożność w przypadku leczenia skojarzonego metforminą z insuliną lub innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (tj. pochodne sulfonilomocznika lub meglitynidy).

Otoczki tabletek mogą być obecne w kale. Należy poinformować pacjentów, że jest to prawidłowe.

4.5 Interakcje z innymi lekami 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 kontrastujące 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) II, 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 wykazujące wewnętrzną aktywność hiperglikemiczną, (np. glikokortykosteroidy systemowe lub miejscowe i sympatomimetyki).

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)

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 przez nerki metforminy.

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 przedzrzucawkowego 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 karmiących kobiet. Nie obserwowano działań niepożądanych u karmionych piersią noworodków i (lub) niemowląt. Jednak dostępne dane są ograniczone, dlatego nie zaleca się stosowania metforminy w trakcie karmienia piersią. Należy podjąć decyzję o zaprzestaniu stosowania metforminy, biorąc pod uwagę korzyści wynikające z karmienia piersią i ryzyko wystąpienia działań niepożądanych u dziecka.

Płodność

Podawanie metforminy samcom oraz samicom szczurów w dawkach 600 mg/kg/dobę co stanowi trzykrotność zalecanej maksymalnej dawki dobowej dla ludzi obliczone na podstawie porównań powierzchni ciała, nie wykazało wpływu na płodność.

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

Monoterapia metforminą nie powoduje hipoglikemii i dlatego nie wywiera wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Jednakże, należy powiadomić pacjentów o ryzyku wystąpienia hipoglikemii w przypadku stosowania metforminy w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi (np. pochodne sulfonylomocznika, insulina, lub meglitynidy).

4.8 Działania niepożądane

Zgłoszenia działań niepożądanych u pacjentów leczonych metforminą w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu, pochodzące z danych po wprowadzeniu leku do obrotu oraz z kontrolowanych badań klinicznych, mają charakter i nasilenie podobne do działań niepożądanych obserwowanych u pacjentów leczonych metforminą 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 celu zapobiegania ich wystąpieniu zaleca się stopniowe zwiększanie dawki.

Następujące działania niepożądane mogą wystąpić podczas leczenia metforminą.

Częstość występowania działań niepożądanych jest definiowana jako występujące: 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 ($< 1/10\ 000$), nie znane (nie można ocenić 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

- Kwasicza mleczanowa (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia układu nerwowego

Często

- Zaburzenia smaku.

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często

- Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha i utrata apetytu. Takie działania niepożądane występują najczęściej na początku leczenia i w większości przypadków ustępują samoistnie. Powolne zwiększanie dawki może poprawiać tolerancję żołądkowo-jelitową.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo rzadko

- Pojedyncze doniesienia o nieprawidłowych wynikach badań czynnościowych wątroby lub zapaleniu wątroby, ustępujące po przerwaniu leczenia metforminą.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo rzadko:

- Reakcje skórne, np. 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.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, strona internetowa:

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

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: A 10 BA 02

Mechanizm działania:

Metformina jest lekiem przeciwcukrzycowym z grupy pochodnych biguanidów, który wpływa obniżająco na hiperglikemię występującą zarówno na czczo jak i po posiłkach. Nie pobudza wydzielania insuliny i dzięki temu nie powoduje hipoglikemii.

Metformina zmniejsza podwyższone podstawowe stężenie insuliny, a w leczeniu skojarzonym z insuliną zmniejsza zapotrzebowanie na insulinę.

Metformina wykazuje działanie przeciwcukrzycowe poprzez wiele mechanizmów:

- metformina zmniejsza wytwarzanie glukozy w wątrobie;

- metformina ułatwia obwodowy wychwyt i wykorzystanie glukozy, częściowo poprzez zwiększenie działania insuliny;
- metformina zmienia obrót glukozy w jelitach; wychwyt z krążenia jest zwiększony, a wchłanianie z pożywienia jest zmniejszone. Dodatkowe mechanizmy przypisywane jelitom obejmują zwiększenie uwalniania glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1) i zmniejszenie resorpcji kwasów żółciowych. Metformina zmienia mikrobiom jelitowy.

Metformina może poprawić profil lipidowy u osób z hiperlipidemią.

W badaniach klinicznych stosowanie metforminy wiązało się ze stabilną masą ciała lub niewielką utratą masy ciała.

Metformina jest aktywatorem kinazy białkowej aktywowanej AMP (AMPK) i zwiększa zdolność transportową wszystkich typów błonowych transporterów glukozy (GLUT).

Skuteczność kliniczna

Prospektywne, randomizowane badanie (ang. United Kingdom Prospective Diabetes Study - UKPDS) wykazało długotrwałe korzyści z intensywnej kontroli glikemii u dorosłych pacjentów chorych na cukrzycę typu 2.

Analiza wyników dla pacjentów z nadwagą leczonych metforminą po nieskutecznym leczeniu samą dietą 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 z łącznymi wynikami dla grup leczonych w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika lub samą 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 z grupą stosującą samą dietę 20,6 zdarzeń/1000 pacjento-lat ($p=0,011$) oraz w porównaniu z łącznymi wynikami dla grup leczonych w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika i samą 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 sulfonilomocznika, 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 takiego skojarzonego leczenia.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po doustnym podaniu leku w postaci tabletki o przedłużonym uwalnianiu, wchłanianie metforminy jest znacznie wolniejsze niż po podaniu tabletki o natychmiastowym uwalnianiu, a T_{max} występuje po 7 godzinach (T_{max} po podaniu tabletki o natychmiastowym uwalnianiu wynosi 2,5 godziny).

W stanie stacjonarnym, podobnie jak w przypadku stosowania leku w postaci o natychmiastowym uwalnianiu, C_{max} i AUC nie zwiększają się proporcjonalnie do podanej dawki. Po pojedynczej doustnej dawce 2000 mg tabletek dla metforminy o przedłużonym uwalnianiu wartość AUC jest zbliżona do wartości występującej po podawaniu dwa razy na dobę tabletek 1000 mg chlorowodoru metforminy o natychmiastowym uwalnianiu podawanej 2 razy dziennie.

Wewnątrzsobnicza zmienność C_{max} i AUC dla metforminy o przedłużonym uwalnianiu jest porównywalna ze zmiennością obserwowaną w przypadku stosowania produktu zawierającego metforminę o natychmiastowym uwalnianiu.

Po podaniu tabletki o przedłużonym uwalnianiu na czczo, AUC zmniejsza się o 30% (C_{max} i T_{max} pozostają niezmiennione).

Skład posiłku nie ma wpływu na wchłanianie metforminy z produktu o przedłużonym uwalnianiu.

Po wielokrotnym podawaniu metforminy w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, w dawce do 2000 mg, nie zaobserwowano kumulacji leku.

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) mieści się w zakresie od 63 do 276 l.

Metabolizm

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

Wydalanie

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

W przypadku zaburzenia czynności nerek klirens nerkowy ulega zmniejszeniu proporcjonalnie do klirensu kreatyniny i z tego powodu 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).

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

Hypromeloza (E454)

Etyloceluloza

Celuloza mikrokrystaliczna

Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych zaleceń dotyczących warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry Aluminium-Aluminium lub blistry Aclar.

Opakowania zawierające 1, 20, 28, 30, 56, 60, 90 i 120 tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

W Polsce dostępne są opakowania:

30 tabletek (3 blistry po 10 sztuk) w tekturowym pudełku

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

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 POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

14684

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

30.06.2008 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Grudzień 2023