

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Formetic 500 mg, tabletki powlekane
Formetic 1000 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Formetic 500 mg:
Każda tabletki powlekana zawiera 500 mg metforminy chlorowodoru (*Metformini hydrochloridum*), co odpowiada 390 mg metforminy.

Formetic 1000 mg:
Każda tabletki powlekana zawiera 1000 mg metforminy chlorowodoru (*Metformini hydrochloridum*), co odpowiada 780 mg metforminy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Formetic 500 mg:
Biała, okrągła, dwuwypukła tabletki powlekane.

Formetic 1000 mg:
Biała, podłużna tabletki powlekane, z linią podziału po jednej stronie i głęboką linią podziału po drugiej.
Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie cukrzycy typu 2, zwłaszcza u pacjentów z nadwagą, gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać właściwej kontroli glikemii.
 - U dorosłych metforminy chlorowodorek może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną.
 - U dzieci w wieku powyżej 10 lat i młodzieży metforminy chlorowodorek może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z insuliną.

Wykazano zmniejszenie powikłań cukrzycowych u dorosłych pacjentów z nadwagą z cukrzycą typu 2, leczonych metforminy chlorowodorkiem jako lekiem pierwszego rzutu, u których leczenie dietą nie przyniosło oczekiwanych rezultatów (patrz punkt 5.1).

- Stan przedcukrzycowy: nieprawidłowa glikemia na czczo (ang. IFG - *Impaired Fasting Glycaemia*) i (lub) nieprawidłowa tolerancja glukozy (ang. IGT - *Impaired Glucose Tolerance*), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać właściwej kontroli glikemii.
- Zespół policystycznych jajników (ang. *Polycystic Ovary Syndrome* - PCOS).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Ze względu na zakres dawkowania produkt Formetic dostępny jest w postaci tabletek powlekanych w dawkach 500 mg, 850 mg oraz 1000 mg.

U pacjentów otrzymujących dużą dawkę metforminy chlorowodorku (od 2 do 3 g na dobę), możliwe jest zastąpienie dwóch 500 mg tabletek powlekanych jedną tabletką powlekaną 1000 mg.

Leczenie cukrzycy typu 2, zwłaszcza u pacjentów z nadwagą, gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać właściwej kontroli glikemii

Dorośli:

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

Monoterapia lub leczenie skojarzone z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi:

Zwykle początkowa dawka wynosi od 500 mg do 850 mg metforminy chlorowodorku 2 lub 3 razy na dobę podczas lub po posiłku.

Po 10 do 15 dniach należy ustalić dawkę na podstawie wyników badania stężenia glukozy we krwi. Stopniowe zwiększanie dawki może poprawić tolerancję leku ze strony przewodu pokarmowego. Maksymalna dawka dobową metforminy chlorowodorku wynosi 3 g, przyjmowana w 3 dawkach podzielonych.

W przypadku planowanej zamiany innego doustnego leku przeciwcukrzycowego na metforminy chlorowodorek, należy odstawić poprzednio stosowany preparat i zastosować metforminy chlorowodorek w powyżej podanych dawkach.

Leczenie skojarzone z insuliną:

Stosowanie metforminy chlorowodorku i insuliny w terapii skojarzonej pozwala osiągnąć lepszą kontrolę stężenia glukozy we krwi.

Początkowo metforminy chlorowodorek najczęściej stosuje się w dawce od 500 mg do 850 mg 2 lub 3 razy na dobę, natomiast dawkę insuliny ustala się na podstawie wyników badania stężenia glukozy we krwi.

Pacjenci w podeszłym wieku

Dawkę metforminy chlorowodorku należy ustalić na podstawie oceny czynności nerek, ze względu na ryzyko zmniejszenia czynności nerek u pacjentów w podeszłym wieku. Konieczne jest regularne kontrolowanie 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 dobowa (w 2-3 dawkach podzielonych na dobę)	Dodatkowe okoliczności
60-89	3000 mg	Można rozważyć zmniejszenie dawki w reakcji na pogarszającą się czynność nerek.
45-59	2000 mg	Przed rozważaniem rozpoczęcia leczenia metforminą, należy przeanalizować czynniki mogące zwiększyć ryzyko

30-44	1000 mg	kwasicy mleczanowej (patrz punkt 4.4). Dawka początkowa nie jest większa niż połowa dawki maksymalnej.
<30	-	Metformina jest przeciwwskazana.

Dzieci i młodzież:

Monoterapia lub leczenie skojarzone z insuliną:

Formetic 500 mg, 850 mg i 1000 mg może być stosowany u dzieci w wieku powyżej 10 lat i młodzieży. Zwykle początkowa dawka wynosi od 500 mg do 850 mg metforminy chlorowodoru raz na dobę, w czasie posiłku lub po nim.

Po 10 do 15 dniach dawkę należy ustalić na podstawie wyników badania stężenia glukozy we krwi.

Stopniowe zwiększanie dawki może poprawić tolerancję leku ze strony przewodu pokarmowego.

Maksymalna dawka metforminy chlorowodoru wynosi 2 g na dobę, przyjmowana w 2 lub 3 dawkach podzielonych.

Stan przedcukrzycowy: nieprawidłowa glikemia na czczo (ang. IFG) i (lub) nieprawidłowa tolerancja glukozy (ang. IGT)

Zwykle dawka początkowa wynosi 500 mg (1 tabletka powlekana Formetic 500 mg lub ½ tabletki powlekanej Formetic 1000 mg) na dobę. W zależności od uzyskanej odpowiedzi klinicznej, dawkę można zwiększać do 1700 mg na dobę, podawanej w dawkach podzielonych.

Zespół policystycznych jajników (ang. PCOS)

Zwykle dawka wynosi 500 mg (1 tabletka powlekana leku Formetic 500 mg lub ½ tabletki powlekanej leku Formetic 1000 mg) trzy razy na dobę.

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 (GRF<30 ml/min).
- Ostre stany mogące prowadzić do zaburzeń czynności nerek, takie jak: odwodnienie, ciężkie zakażenie, wstrząs.
- Ostre i przewlekłe choroby, które mogą spowodować ostre niedotlenienie tkanek, takie jak: niewydolność serca lub niewydolność oddechowa, świeżo 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).

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.

Pacjenci ze stwierdzonymi lub podejrzanymi chorobami mitochondrialnymi

U pacjentów ze stwierdzonymi chorobami mitochondrialnymi, takimi jak zespół encefalopatii mitochondrialnej z kwasicą mleczanową i incydentami podobnymi do udarów (MELAS, ang. *mitochondrial encephalopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes*) oraz cukrzyca z głuchotą dziedziczna w sposób matczyzny (MIDD, ang. *maternal inherited diabetes and deafness*), stosowanie metforminy nie jest zalecane z powodu ryzyka nasilenia kwasicy mleczanowej i powikłań neurologicznych, co może prowadzić do nasilenia choroby. Jeśli u pacjenta po przyjęciu metforminy wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe świadczące o zespole MELAS lub MIDD, należy natychmiast przerwać leczenie metforminą i przeprowadzić szybką ocenę diagnostyczną.

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.

U pacjentów w podeszłym wieku pogorszenie czynności nerek występuje często i bezobjawowo. Szczególną ostrożność należy zachować w sytuacjach, w których może dojść do zaburzenia czynności nerek, np. kiedy rozpoczyna się leczenie preparatem obniżającym ciśnienie tętnicze krwi lub lekiem moczopędnym lub kiedy rozpoczyna się leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi.

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 przestrzegać zaleceń diety cukrzycowej z regularnym przyjmowaniem węglowodanów w czasie dnia.

Pacjenci z nadwagą powinni ponadto kontynuować dietę niskokaloryczną. Należy regularnie wykonywać rutynowe badania monitorujące przebieg cukrzycy. Metformina nie wywołuje hipoglikemii, jednak zaleca się ostrożność w przypadku stosowania jej jednocześnie z insuliną lub innymi lekami przeciwcukrzycowymi (np. sulfonilomocznikiem lub meglitynidami).

Dzieci i młodzież:

Przed rozpoczęciem stosowania metforminy należy potwierdzić rozpoznanie cukrzycy typu 2.

Nie odnotowano wpływu metforminy na wzrost i dojrzewanie płciowe podczas rocznych badań klinicznych, jednak badania długoterminowe u dzieci i młodzieży w tym kierunku nie są dostępne. Z tego względu zaleca się uważną obserwację powyższych parametrów u dzieci w trakcie stosowania metforminy, szczególnie u dzieci przed okresem dojrzewania.

Dzieci w wieku od 10 do 12 lat:

W kontrolowanych badaniach klinicznych wzięło udział jedynie 15 dzieci w wieku od 10 do 12 lat. Chociaż skuteczność i bezpieczeństwo stosowania metforminy u tych dzieci nie różniło się od skuteczności i bezpieczeństwa u starszych dzieci i młodzieży, należy zachować ostrożność stosując metforminę u dzieci w wieku od 10 do 12 lat.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Niezalecane jednoczesne stosowanie

Alkohol

Zatrucie alkoholem związane jest ze zwiększonym ryzykiem kwasicy mleczanowej, szczególnie w przypadkach głodzenia, niedożywienia lub zaburzeń czynności wątroby. Należy unikać spożywania alkoholu i 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).

Skojarzenia leków wymagające środków ostrożności podczas stosowania

Produkty lecznicze o działaniu hiperglikemizującym (jak glikokortykosteroidy (podanie ogólne i miejscowe) oraz leki sympatykomimetyczne):

Może być wymagana częstsza kontrola stężenia glukozy we krwi, zwłaszcza na początku leczenia. Jeśli to konieczne, należy dostosować dawkę metforminy w trakcie leczenia takim produktem leczniczym.

Pewne produkty lecznicze mogą wywierać niekorzystne działanie na czynność nerek, co może zwiększać ryzyko kwasicy mleczanowej, np. niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym selektywne inhibitory cyklooksygenazy (COX) 2, inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny II i leki moczopędne, w szczególności pętlowe. W razie rozpoczynania stosowania lub stosowania takich produktów w skojarzeniu z metforminą, konieczne jest dokładne monitorowanie czynności nerek.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Niekontrolowana cukrzyca w czasie ciąży wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia wad wrodzonych i umieralności okołoporodowej.

Ograniczona ilość danych dotyczących stosowania metforminy u kobiet w ciąży nie wskazuje na zwiększone ryzyko wystąpienia wad wrodzonych.

Badania na zwierzętach nie wykazują szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka i płodu, poród i rozwój dziecka po urodzeniu.

U kobiet z cukrzycą planujących ciążę lub będących w ciąży nie należy stosować metforminy chlorowodoru, tylko insulinę w celu utrzymania stężeń glukozy we krwi jak najbardziej zbliżonych do wartości prawidłowych, pozwalających zmniejszyć ryzyko wad rozwojowych płodu.

Karmienie piersią

Metformina przenika do mleka kobiecego. U noworodków i niemowląt karmionych piersią nie obserwowano wystąpienia działań niepożądanych. Jednak, ze względu na dostępne ograniczone dane, nie zaleca się karmienia piersią podczas leczenia metforminą. Decyzję o zaprzestaniu karmienia piersią należy podjąć biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią i potencjalne zagrożenie wystąpieniem działań niepożądanych u dziecka.

Płodność

Płodność u samców i samic nie była zaburzona przez metforminę, podawaną w dawce aż 600 mg/kg mc./dobę, to znaczy około trzykrotnie więcej niż maksymalna zalecana dobową dawkę u ludzi w przeliczeniu na powierzchnię ciała.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Metformina stosowana w monoterapii nie wywołuje hipoglikemii w związku z czym nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługę maszyn. Należy jednak zwrócić pacjentowi uwagę na możliwość wystąpienia hipoglikemii w przypadku jednoczesnego stosowania metforminy z innymi preparatami przeciwcukrzycowymi (np. pochodne sulfonilomocznika, insulina, lub meglitynidy).

4.8 Działania niepożądane

Następujące działania niepożądane mogą wystąpić podczas leczenia metforminą. Częstość występowania została 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: $< 1/10\ 000$, częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia układu nerwowego:

Często:

Zaburzenia smaku.

Zaburzenia żołądka i jelit:

Bardzo często:

Zaburzenia żołądka i jelit, takie jak nudności, wymioty, biegunka, bóle brzucha i utrata apetytu. Te objawy niepożądane występują częściej na początku leczenia i w większości przypadków ustępują samoistnie. Aby im zapobiec, zaleca się podawanie metforminy 2 lub 3 razy na dobę, w czasie posiłków lub bezpośrednio po posiłkach. Stopniowe zwiększanie dawki może również poprawić tolerancję preparatu ze strony przewodu pokarmowego.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Bardzo rzadko:

Reakcje skórne, takie jak rumień, świąd, pokrzywka.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Bardzo rzadko:

Kwasica mleczanowa (patrz punkt 4.4).

Zmniejszenie wchłaniania witaminy B₁₂ i zmniejszenie jej stężenia w surowicy u pacjentów stosujących długotrwale metforminę. Należy zachować ostrożność u pacjentów z niedokrwistością megaloblastyczną.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo rzadko:

W pojedynczych przypadkach nieprawidłowe wyniki testów wątrobowych lub zapalenie wątroby ustępujące po odstawieniu metforminy.

Dzieci i młodzież

Ograniczone dane wskazują, że działania niepożądane u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 16 lat miały podobny charakter i nasilenie jak u 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

Nawet po jednorazowym przyjęciu 85 g metforminy chlorowodorku nie obserwowano hipoglikemii, jednakże w takich przypadkach może wystąpić kwasica mleczanowa. Duże przedawkowanie metforminy lub współistniejące czynniki ryzyka mogą prowadzić do wystąpienia kwasicy mleczanowej. Kwasica mleczanowa jest stanem groźnym i wymaga natychmiastowego leczenia szpitalnego. Najbardziej skuteczną metodą usunięcia mleczanów i metforminy jest hemodializa.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: doustne leki przeciwcukrzycowe, pochodne biguanidu, kod ATC: A10B A02

Metformina jest doustnym lekiem przeciwcukrzycowym z grupy pochodnych biguanidu, zmniejszającym stężenie glukozy w osoczu zarówno na czczo, jak i po posiłku. Nie pobudza wydzielania insuliny i dzięki temu nie wywołuje hipoglikemii.

Metformina działa prawdopodobnie na drodze trzech mechanizmów:

- (1) zmniejszenie wytwarzania glukozy w wątrobie poprzez hamowanie glukoneogenezy i glikogenolizy;
- (2) w mięśniach poprzez zwiększenie wrażliwości komórek na insulinę, wzmacnia obwodowy wychwyt glukozy i jej zużycie;
- (3) opóźnienie wchłaniania glukozy w jelitach.

Metformina stymuluje wewnątrzkomórkową syntezę glikogenu w wyniku działania na syntazę glikogenu. Metformina zwiększa zdolność do transportu przez błonę wszystkich typów transporterów glukozy (GLUTs).

W badaniach klinicznych, stosowanie metforminy było związane z ustabilizowaniem masy ciała lub jej nieznaczną utratą.

U pacjentów niezależnie od działania przeciwcukrzycowego, metformina wywiera korzystne działanie na metabolizm lipidów. W kontrolowanych średnio i długotrwałych badaniach klinicznych wykazano, że metformina zmniejsza stężenie cholesterolu całkowitego, frakcji LDL oraz trójglicerydów.

Skuteczność kliniczna:

Randomizowane prospektywne badania UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) wykazały długotrwałą skuteczność metforminy w kontrolowaniu stężenia glukozy we krwi u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2.

Analiza wyników uzyskanych u pacjentów z nadwagą leczonych metforminy chlorowodorkiem, u których kontrolowanie stężenia glukozy samą dietą było nieskuteczne wykazała:

- znaczące zmniejszenie ryzyka powikłań w cukrzycy typu 2 w grupie leczonej metforminą (29,8 zdarzeń/1000 pacjentolat) w porównaniu z grupą stosującą jedynie dietę (43,3 zdarzeń/1000 pacjentolat), $p=0,0023$; a także w porównaniu z grupami stosującymi pochodną sulfonylomocznika lub insulinę (40,1 zdarzeń/1000 pacjentolat), $p=0,0034$;
- znaczące zmniejszenie ryzyka śmiertelności związanej z cukrzycą: u pacjentów stosujących metforminę - 7,5 zdarzeń/1000 pacjentolat w porównaniu z pacjentami stosującymi jedynie dietę - 12,7 zdarzeń/1000 pacjentolat, $p=0,017$;
- znaczące zmniejszenie ryzyka śmiertelności ogólnej: u pacjentów stosujących metforminę - 13,5 zdarzeń/1000 pacjentolat w porównaniu z pacjentami stosującymi jedynie dietę - 20,6 zdarzeń/1000 pacjentolat ($p=0,011$), a w grupach stosujących pochodną sulfonylomocznika lub insulinę - 18,9 zdarzeń/1000 pacjentolat ($p=0,021$);
- znaczące zmniejszenie ryzyka zawału mięśnia sercowego: u pacjentów stosujących metforminę - 11 zdarzeń/1000 pacjentolat w porównaniu z pacjentami stosującymi jedynie dietę - 18 zdarzeń/1000 pacjentolat ($p=0,01$).

Nie wykazano korzyści klinicznych ze stosowania metforminy chlorowodorku w leczeniu skojarzonym z pochodnymi sulfonylomocznika.

U wybranych pacjentów z cukrzycą typu 1 zastosowano skojarzone leczenie metforminy chlorowodorkiem i insuliną, lecz nie ustalono jakie są korzyści kliniczne wynikające z takiego leczenia.

Dzieci i młodzież

Wyniki kontrolowanych rocznych badań klinicznych przeprowadzonych na grupie dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 16 lat wykazały zbliżoną kontrolę glikemii jak u dorosłych.

Wyniki przeprowadzonych badań klinicznych potwierdzają skuteczność metforminy stosowanej u pacjentek z zespołem policystycznych jajników (PCOS) w celu:

- zmniejszenia nasilenia zmian skórnych (trądzik, hirsutyzm) w przebiegu PCOS;
- normalizacji występowania i regularności cykli miesięcznych;
- indukcji owulacji oraz zwiększenia częstości owulacji.

Metforminę stosowaną w stanie przedcukrzycowym i w zespole policystycznych jajników cechuje mała toksyczność ogólna i bardzo dobra tolerancja.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym metforminy chlorowodorku maksymalne stężenie metforminy w osoczu (C_{max}) występuje po około 2,5 godzinach (t_{max}). Całkowita biodostępność po podaniu dawek od 500 mg do 850 mg metforminy chlorowodorku w postaci tabletek powlekanych wynosi około 50 do 60% u ludzi zdrowych. Około 20 do 30% leku podawanego doustnie jest wydalane z kałem w stanie niezmienionym.

Wchłanianie metforminy chlorowodoru po podaniu doustnym jest niecałkowite. Przyjmuje się, że farmakokinetyka wchłaniania metforminy przebiega nieliniowo.

W przypadku zwykle stosowanych dawek i schematów dawkowania, stan równowagi stężeń w osoczu występuje po upływie 24 do 48 godzin i zwykle wynosi mniej niż 1 mikrogram/ml.

W kontrolowanych badaniach klinicznych maksymalne stężenie metforminy w osoczu (C_{max}) nie przekracza 5 mikrogramów/ml, nawet po zastosowaniu dawek maksymalnych.

Pokarm zmniejsza i nieznacznie opóźnia absorpcję metforminy. W przypadku doustnego podania dawki 850 mg metforminy chlorowodoru w postaci tabletek obserwowano o 40% mniejsze stężenie maksymalne w osoczu, o 25% mniejsze AUC (powierzchnia pod krzywą) i wydłużenie o 35 minut czasu osiągnięcia stężenia maksymalnego. Kliniczne znaczenie tych zmian nie jest znane.

Dystrybucja

Wiązanie z białkami osocza jest bez znaczenia. Metformina przenika do erytrocytów. Maksymalne stężenie we krwi jest mniejsze niż w osoczu i występuje mniej więcej w tym samym czasie. Krwinki czerwone są najprawdopodobniej drugim kompartmentem dystrybucji. Średnia objętość dystrybucji (V_d) wynosi od 63 do 276 l.

Metabolizm

Metformina jest wydalana w moczu w stanie niezmienionym. Żadne metabolity nie zostały zidentyfikowane u ludzi.

Wydalenie

Klirens nerkowy metforminy wynosi > 400 ml/min, co wskazuje na to, iż metformina jest wydalana w wyniku przesączania kłębuszkowego i wydzielania kanalikowego. Po podaniu doustnym rzeczywisty okres półtrwania wynosi około 6,5 godziny. W przypadku zaburzonej czynności nerek klirens nerkowy zmniejsza się proporcjonalnie do klirensu kreatyniny, tak więc okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji ulega wydłużeniu, prowadząc do zwiększenia stężenia metforminy w osoczu.

Dzieci i młodzież:

Na podstawie pojedynczych badań po podaniu metforminy chlorowodoru w dawce 500 mg wykazano, iż farmakokinetyka metforminy u dzieci jest zbliżona do farmakokinetyki metforminy u zdrowych osób dorosłych.

Badanie z wielokrotnym podaniem dawek:

Dane obejmują jedno badanie. Po wielokrotnym podaniu dzieciom dawek 500 mg metforminy chlorowodoru dwa razy na dobę przez 7 dni, maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) i AUC_{0-t} były mniejsze odpowiednio o 33% i 40% w porównaniu z grupą osób dorosłych przyjmujących dawki 500 mg dwa razy na dobę przez 14 dni. Ze względu na to, że dawkowanie jest ustalane indywidualnie na podstawie stężenia glukozy we krwi, nie ma to znaczenia klinicznego.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne uzyskane w konwencjonalnych badaniach farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności związanej z wielokrotnym podaniem dawki, genotoksyczności, działania rakotwórczego i wpływu na rozrodczość, nie wykazały niebezpieczeństwa związanego ze stosowaniem metforminy chlorowodoru u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Hypromeloza (15 000 mPas)

Powidon (K 25)

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:
Hypromeloza (5 mPas)
Makrogol 6000
Tytanu dwutlenek (E 171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Opakowania zawierające 30 tabletek powlekanych (3 blistry po 10 sztuk)
Opakowania zawierające 60 tabletek powlekanych (6 blistrów po 10 sztuk)
Opakowania zawierające 90 tabletek powlekanych (9 blistrów po 10 sztuk)
Opakowania zawierające 120 tabletek powlekanych
Opakowania zawierające 180 tabletek powlekanych
Opakowania zawierające 600 tabletek powlekanych (wyłącznie do użytku szpitalnego)

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

500 mg: Pozwolenie nr 14181
1000 mg: Pozwolenie nr 14183

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05.11.2007 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 04.10.2012 r.

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

25.03.2025 r.