

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Metformax SR 750, 750 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Metformax SR 1000, 1000 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu Metformax SR 750 zawiera 750 mg metforminy chlorowodoru, co odpowiada 585 mg metforminy.

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu Metformax SR 1000 zawiera 1000 mg metforminy chlorowodoru, co odpowiada 780 mg metforminy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu Metformax SR 750 to białe lub prawie białe tabletki w kształcie kapsułki o długości 19,6 mm, szerokości 9,3 mm oraz grubości 6,9 mm z wytłoczonym napisem "SR 750" po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu Metformax SR 1000 to białe lub prawie białe owalne tabletki o długości 22,0 mm, szerokości 10,5 mm oraz grubości 8,9 mm z wytłoczonym napisem "SR 1000" po jednej stronie i gładkie 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 odpowiedniej kontroli glikemii. Metformax SR 750 oraz Metformax SR 1000 może być stosowany 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)

Monoterapia w leczeniu cukrzycy typu 2 i leczenie skojarzone z innymi doustnymi produktami leczniczymi przeciwcukrzycowymi

- Zazwyczaj dawka początkowa to 1 tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawierająca 500 mg metforminy 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 2000 mg metforminy.
- Dawkę należy zwiększać o 500 mg co 10-15 dni, aż do maksymalnej dawki 2000 mg raz na dobę, przyjmowanej w trakcie kolacji. Jeśli po zastosowaniu dawki 2000 mg raz na dobę nie uzyska się właściwej kontroli stężenia glukozy, należy rozważyć podawanie dawki 1000 mg

dwa razy na dobę, przy czym obie dawki należy przyjmować z pożywieniem. Jeśli nadal nie uzyska się kontroli glikemii, 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 metforminy w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu 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 metforminę w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu.
- W przypadku przechodzenia z innego doustnego leku przeciwcukrzycowego należy odstawić ten lek i rozpocząć podawanie metforminy w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w dawce zalecanej powyżej.
- Metformax SR 750, 750 mg i Metformax SR 1000, 1000 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu są przeznaczone dla pacjentów, którzy są już leczeni tabletkami metforminy (o przedłużonym lub natychmiastowym uwalnianiu).
- Dawka Metformax SR 750, 750 mg lub Metformax SR 1000, 1000 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu powinna być równoważna dobowej dawce tabletek metforminy (o przedłużonym lub natychmiastowym uwalnianiu), do dawki maksymalnej wynoszącej odpowiednio 1500 mg lub 2000 mg, podawanej wraz z wieczornym posiłkiem.

Leczenie skojarzone z insuliną:

Metformina i insulina mogą być stosowane w leczeniu skojarzonym w celu osiągnięcia lepszej kontroli stężenia glukozy we krwi. Początkowa dawka metforminy to zazwyczaj 1 tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawierająca 500 mg metforminy na dobę, natomiast dawkę insuliny dostosowuje się na podstawie wyników badania stężenia glukozy we krwi.

W przypadku pacjentów już leczonych metforminą i insuliną w leczeniu skojarzonym dawka produktu Metformax SR 750, 750 mg lub Metformax SR 1000, 1000 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu powinna być równoważna dobowej dawce tabletek metforminy odpowiednio do maksymalnej dawki 1500 mg lub 2000 mg, podawane razem z wieczornym posiłkiem, natomiast dawka insuliny jest dostosowywana na podstawie pomiarów stężenia glukozy we krwi.

Pacjenci w podeszłym wieku

Z uwagi na ryzyko zmniejszenia 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	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, produktu Metformax SR 750 oraz Metformax SR 1000 nie należy stosować u dzieci.

Droga podania

Metformax SR 750 oraz Metformax SR 1000 należy przyjmować z posiłkiem i połykać w całości popijając szklanką wody.

Metformax SR 750 oraz Metformax SR 1000 należy przyjmować razem z wieczornym posiłkiem w przypadku gdy produkt stosowany jest raz na dobę. Tabletek nie należy żuć, łamać ani kruszyć.

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 przed-śpiączkowy w cukrzycy.
- Ciężka niewydolność nerek ($GFR < 30 \text{ ml/min}$).
- Ostre stany mogące prowadzić do zaburzenia czynności nerek, takie jak:
 - odwodnienie,
 - ciężkie zakażenie,
 - wstrząs.
- Choroby, które mogą powodować niedotlenienie tkanek (szczególnie choroby o ostrym przebiegu lub zaostrzenie chorób przewlekłych), takie jak:
 - niewyrównana niewydolność serca
 - niewydolność oddechowa,
 - niedawno przebyty zawał serca,
 - 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 ($> 5 \text{ mmol/l}$) 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 cukrzycą 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.

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).

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.

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

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

Substancja pomocnicza

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

4.5 Interakcje z innymi lekami 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.

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

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 o wewnętrznej aktywności hiperglikemicznej (np. glikokortykosteroidy (podawane ogólnie i miejscowo) i sympatykomimetyki).

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

Nośniki kationu organicznego (OCT - Organic cation transporters)

Metformina jest substratem obu nośników OCT1 i OCT2.

Stosowanie metforminy jednocześnie z:

- Inhibitorami OCT1 (takim jak werapamil) może zmniejszyć skuteczność metforminy.
- Induktorami OCT1 (takim jak ryfampicyna) może zwiększyć absorpcję z przewodu pokarmowego 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. W razie konieczności należy rozważyć dostosowanie dawki metforminy, ponieważ inhibitory/induktory OCT mogą wpłynąć na skuteczność metforminy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

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

Duża ilość danych dotyczących kobiet w ciąży (ponad 1000 ujawnionych przypadków) z badania kohortowego opartego na rejestrze i opublikowanych danych (metaanalizy, badania kliniczne i rejestry) nie wskazuje na zwiększone ryzyko wad wrodzonych ani toksyczności dla płodu/norodka 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 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 okresie ciąży i w fazie prekoncepcyjnej jako uzupełnienie leczenia insuliną lub alternatywę dla insuliny.

Karmienie piersią

Metformina przenika do mleka ludzkiego. Nie obserwowano działań niepożądanych u karmionych piersią noworodków i (lub) niemowląt. Z uwagi na dostępność jedynie ograniczonych danych, nie zaleca się stosowania metforminy w trakcie karmienia piersią. 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 szczura stosując metforminę w dawkach 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 powoduje hipoglikemii i tym samym nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

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

4.8 Działania niepożądane

Dane z badań klinicznych oraz dane uzyskane po wprowadzeniu produktu do obrotu wskazują, że działania niepożądane u pacjentów leczonych metforminą w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu są podobne pod względem rodzaju i ciężkości do działań niepożądanych obserwowanych u pacjentów leczonych metforminą w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu.

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

Następujące działania niepożądane mogą wystąpić podczas leczenia metforminą w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

Częstość występowania działań niepożądanych jest definiowana w następujący sposób: 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 ($< 1/10\ 000$).

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

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często:

- Zmniejszenie stężenia/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 żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha i utrata apetytu. Te działania niepożądane występują najczęściej na początku leczenia i w większości przypadków ustępują samoistnie. Stopniowe zwiększanie dawki może poprawić tolerancję produktu w przewodzie pokarmowym.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo rzadko:

- Pojedyncze zgłoszenia dotyczyły nieprawidłowych wyników badań czynności wątroby lub zapalenia wątroby, ustępujących po odstawieniu metforminy.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo rzadko:

- Reakcje skórne, takie jak rumień, świąd skóry, 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> Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie obserwowano hipoglikemii po zastosowaniu metforminy w dawkach do 85 g, jednak w takich przypadkach występowała kwasica mleczanowa. Znaczne przedawkowanie metforminy lub współistnienie innych czynników ryzyka może spowodować kwasicę mleczanową. Kwasica mleczanowa jest stanem zagrażającym zdrowiu lub życiu i musi być leczona w szpitalu. Najskuteczniejszą metodą usuwania mleczanów i metforminy z organizmu jest hemodializa.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwcukrzycowe z wyłączeniem insuliny, biguanidy
Kod ATC: A 10 BA 02

Metformina jest biguanidem o działaniu przeciwhiperglikemicznym, zmniejszającym stężenie glukozy w osoczu na czczo i po posiłkach. Nie pobudza wydzielania insuliny przez co nie powoduje hipoglikemii.

Mechanizm działania

Metformina ma trzy mechanizmy działania:

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

Metformina pobudza wewnątrzkomórkową syntezę glikogenu poprzez wpływ na syntezę glikogenu. Metformina zwiększa zdolność transportu wszystkich rodzajów nośników błonowych glukozy (ang. glucose transporter - GLUT).

Działanie farmakodynamiczne

W badaniach klinicznych zastosowanie metforminy łączyło się z utrzymaniem masy ciała lub jej umiarkowanym zmniejszeniem.

U ludzi, niezależnie od wpływu na glikemię, metformina w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu wywiera korzystny wpływ na metabolizm lipidów. W kontrolowanych średnio- i długotrwałych badaniach klinicznych wykazano, że metformina w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu w dawkach terapeutycznych zmniejsza stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL i trójglicerydów. Podobnego działania nie stwierdzono w przypadku stosowania produktu leczniczego w postaci o przedłużonym uwalnianiu, prawdopodobnie z powodu podawania leku w porze wieczornej, możliwe jest natomiast zwiększenie stężenia triglicerydów.

Skuteczność kliniczna

Leczenie cukrzycy typu 2

W prospektywnym randomizowanym badaniu (UKPDS) wykazano długotrwałe korzyści z intensywniej kontroli stężenia glukozy we krwi u pacjentów z nadwagą, z cukrzycą typu 2, którym - po nieskutecznym leczeniu samą dietą - w ramach leczenia pierwszego rzutu podawano metforminę o natychmiastowym uwalnianiu. 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 leczenia drugiego rzutu w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika, nie wykazano korzyści związanych z wynikiem klinicznym.

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, 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 metforminy o natychmiastowym uwalnianiu.

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

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

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

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

Po jednorazowym podaniu doustnym 1500 mg metforminy w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu o mocy 750 mg średnie maksymalne stężenie metforminy w osoczu wynoszące 1193 ng/ml, występuje średnio po około 5 godzinach (w zakresie od 4 do 12 godzin).

Wykazano, że w dawce 1500 mg, u zdrowych ochotników, na czczo i po posiłku metformina 750 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu jest biorównoważna z metforminą 500 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu pod względem C_{max} i AUC.

Po jednorazowym podaniu doustnym jednej tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawierającej 1000 mg metforminy po posiłku, średnie maksymalne stężenie metforminy w osoczu wynoszące 1214 ng/ml, występuje średnio po około 5 godzinach (w zakresie od 4 do 10 godzin).

Wykazano, że w dawce 1000 mg, u zdrowych ochotników, na czczo i po posiłku, metformina 1000 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu jest biorównoważna z metforminą 500 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu pod względem C_{max} i AUC.

W przypadku podawania tabletek o przedłużonym uwalnianiu o mocy 1000 mg po posiłku, AUC zwiększa się o 77% (C_{max} zwiększa się o 26%, a T_{max} wydłuża się nieznacznie, o około 1 godzinę).

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 w fazie eliminacji jest dłuższy, powodując zwiększenie stężenia metforminy w osoczu.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności 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 niekliniczne pochodzące z konwencjonalnych badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu, farmakologii, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnej karcynogenności i toksycznego wpływu na rozród i rozwój nie wykazały niebezpieczeństwa stosowania u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna bezwodna
Karmeloza sodowa
Hypromeloza 100 000 mPaS

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 30 lub 60 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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 B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie numer: 25385, 25386

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28.05.2019 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18.07.2025 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2025.07.18