

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Diabufor XR, 500 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Diabufor XR, 750 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Diabufor XR, 1000 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Diabufor XR, 500 mg

Jedna tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 500 mg metforminy chlorowodorku, co odpowiada 389,94 mg metforminy.

Diabufor XR, 750 mg

Jedna tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 750 mg metforminy chlorowodorku, co odpowiada 584,91 mg metforminy.

Diabufor XR, 1000 mg

Jedna tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 1000 mg metforminy chlorowodorku, co odpowiada 779,88 mg metforminy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

Diabufor XR, 500 mg

Biała lub prawie biała, okrągła, obustronnie wypukła tabletka, o średnicy około 12 mm.

Diabufor XR, 750 mg

Biała lub prawie biała, podłużna, obustronnie wypukła tabletka, o wymiarach około 20,5 mm x 8,3 mm.

Diabufor XR, 1000 mg

Biała lub prawie biała, owalna, obustronnie wypukła tabletka, o wymiarach około 22,7 mm x 11,0 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Zmniejszenie ryzyka lub opóźnienie wystąpienia cukrzycy typu 2 u dorosłych pacjentów z nadwagą i nieprawidłową tolerancją glukozy (IGT) i/lub nieprawidłową glikemią na czczo (IFG) i/lub podwyższoną wartością HbA_{1c}, którzy mają:
 - duże ryzyko wystąpienia jawnej cukrzycy typu 2 (patrz punkt 5.1) i
 - progresję w kierunku cukrzycy typu 2 pomimo wprowadzenia intensywnej zmiany stylu życia przez okres od 3 do 6 miesięcy.

Leczenie tym produktem leczniczym musi być oparte na wyniku oceny ryzyka uwzględniającym odpowiednie pomiary kontroli glikemii, jak też dowody na podwyższone ryzyko sercowo-naczyniowe (patrz punkt 5.1).

Po rozpoczęciu leczenia metforminą należy kontynuować zmianę stylu życia, chyba że pacjent nie będzie w stanie jej nadal stosować ze względów medycznych.

- Leczenie cukrzycy typu 2 u dorosłych, szczególnie u pacjentów z nadwagą, u których stosowanie diety i samych ćwiczeń fizycznych nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii. Produkt Diabufor XR w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

Zmniejszenie ryzyka lub opóźnienie wystąpienia cukrzycy typu 2

Stosowanie metforminy należy brać pod uwagę tylko wtedy, gdy intensywne zmiany stylu życia trwające od 3 do 6 miesięcy nie doprowadziły do odpowiedniej kontroli glikemii.

Leczenie należy rozpocząć od podania 1 tabletki produktu Diabufor XR, 500 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu raz na dobę, podczas wieczornego posiłku.

Po upływie 10 do 15 dni należy dostosować dawkę na podstawie pomiarów stężenia glukozy we krwi (wartości OGTT i/lub FPG i/lub HbA_{1C} powinny znajdować się w prawidłowym zakresie). Stopniowe zwiększanie dawki może poprawić tolerancję produktu leczniczego w przewodzie pokarmowym.

Maksymalna zalecana dawka to 4 tabletki (2000 mg) raz na dobę podczas wieczornego posiłku.

Zaleca się regularne monitorowanie (co 3-6 miesięcy) stanu glikemii (wartość OGTT i/lub FPG i/lub HbA_{1C}) oraz czynników ryzyka w celu oceny konieczności kontynuacji, modyfikacji lub zaprzestania leczenia.

Decyzja o ponownej ocenie stosowanej terapii jest również konieczna, jeśli pacjent następnie wprowadzi zmianę diety i/lub ćwiczeń lub jeśli zmiany w stanie zdrowia pozwolą na zwiększenie modyfikacji stylu życia.

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

Zazwyczaj dawka początkowa to 1 tabletka produktu Diabufor XR, 500 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu podawana raz na dobę.

Po upływie 10 do 15 dni należy dostosować dawkę na podstawie pomiarów stężenia glukozy we krwi. Dawkę należy zwiększać o 500 mg w odstępach co 10 do 15 dni do dawki maksymalnej 2000 mg stosowanej raz na dobę podczas wieczornego posiłku. Stopniowe zwiększanie dawki może poprawić tolerancję produktu leczniczego w przewodzie pokarmowym. Jeśli podawanie produktu Diabufor XR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu w dawce 2000 mg raz na dobę nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii, należy rozważyć stosowanie produktu Diabufor XR tabletki o przedłużonym uwalnianiu w dawce 1000 mg dwa razy na dobę, przy czym obie dawki należy podawać z posiłkiem. Jeśli nadal nie udaje się uzyskać odpowiedniej kontroli glikemii u pacjentów można zamienić produkt na standardowe tabletki metforminy do maksymalnej dawki 3000 mg na dobę.

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

Produkt Diabufor XR, 750 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu i produkt Diabufor XR, 1000 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu są przeznaczone dla pacjentów już leczonych metforminą w tabletkach (o przedłużonym lub natychmiastowym uwalnianiu).

Dawka produktu Diabufor XR, 750 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu lub dawka produktu Diabufor XR, 1000 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu powinna być równoważna dobowej dawce metforminy w tabletkach (o przedłużonym lub natychmiastowym uwalnianiu) do maksymalnej dawki odpowiednio 1500 mg lub 2000 mg, podawanej z wieczornym posiłkiem.

W skojarzeniu z insuliną

Metformina i insulina mogą być stosowane jednocześnie w celu uzyskania lepszej kontroli stężenia glukozy we krwi. Zwykle dawka początkowa metforminy o przedłużonym uwalnianiu to 1 tabletka 500 mg stosowana raz na dobę, natomiast dawkę insuliny dostosowuje się na podstawie pomiarów stężenia glukozy we krwi.

W przypadku pacjentów już leczonych metforminą i insuliną w terapii skojarzonej, dawka produktu Diabufor XR, 750 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu lub dawka produktu Diabufor XR, 1000 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu powinna być równoważna dobowej dawce metforminy w tabletkach do maksymalnej dawki odpowiednio 1500 mg lub 2000 mg podawanej podczas wieczornego posiłku. Dawkę insuliny ustala się 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

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu Diabufor XR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych. Tego produktu leczniczego nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na metforminę 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 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 i 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, leki 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.

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).

Pacjenci w podeszłym wieku

Ze względu na ograniczone dane dotyczące skuteczności terapeutycznej w zmniejszaniu ryzyka lub opóźnieniu wystąpienia cukrzycy typu 2 u pacjentów w wieku 75 lat i starszych, nie zaleca się rozpoczynania leczenia metforminą u tych pacjentów.

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 ostrzeżenia

Wszyscy pacjenci powinni przestrzegać zaleceń diety z regularnym przyjmowaniem węglowodanów w ciągu dnia. Pacjenci z nadwagą powinni kontynuować dietę niskokaloryczną.

Należy regularnie wykonywać kontrolne badania laboratoryjne typowe dla cukrzycy.

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).

Otoczka tabletki może być widoczna w stolcu. Należy poinformować pacjenta, że jest to prawidłowe.

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.

Środki kontrastowe zawierające jod

Stosowanie metforminy musi być przerwane przed badaniem lub podczas badania obrazowego, a wznowiać jej stosowanie należy po upływie co najmniej 48 godzin po badaniu, po ponownej ocenie 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) 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.

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 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.

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

Ograniczone dane dotyczące stosowania metforminy u kobiet w ciąży nie wskazują na zwiększone ryzyko występowania wad wrodzonych. Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka lub płodu, przebieg porodu czy rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3).

W razie planowania ciąży jak i w czasie ciąży zaleca się, aby zaburzonej kontroli glikemii i cukrzycy nie leczyć metforminą. W przypadku cukrzycy należy stosować insulinę i dążyć do utrzymania stężenia glukozy we krwi w zakresie jak najbardziej zbliżonym do prawidłowego, aby zmniejszyć ryzyko wad rozwojowych u płodu.

Karmienie piersią

Metformina przenika do mleka ludzkiego. U noworodków/niemowląt karmionych piersią nie obserwowano żadnych działań niepożądanych. Ze względu na 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 szczura stosując metforminę 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

Produkt Diabufor XR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ 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 przeciwcukrzycowymi (np. pochodne sulfonilomocznika, insulina lub meglitynidy).

4.8 Działania niepożądane

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

W czasie stosowania produktu Diabufor XR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu mogą wystąpić następujące działania niepożądane.

Częstość ich występowania zdefiniowano 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: $< 1/10\ 000$.

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

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo rzadko

- Kwasica mleczanowa (patrz punkt 4.4).
- Zmniejszenie wchłaniania witaminy B12 ze zmniejszeniem jej stężenia w surowicy podczas długotrwałego stosowania metforminy. U pacjenta z niedokrwistością megaloblastyczną należy rozważyć taką etiologię.

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 chlorowodoru 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 wymaga leczenia szpitalnego. Najskuteczniejszą metodą usuwania mleczanów i metforminy z organizmu jest hemodializa.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w cukrzycy. Leki obniżające stężenie glukozy we krwi, z wyłączeniem insuliny. Pochodne biguanidu.

Kod ATC: A10BA02

Metformina jest lekiem przeciwcukrzycowym z grupy pochodnych biguanidów, który zmniejsza stężenie glukozy w osoczu na czczo i po posiłkach. Nie pobudza wydzielania insuliny i dzięki temu nie powoduje hipoglikemii.

Mechanizm działania

Metformina ma trzy mechanizmy działania przeciwcukrzycowego:

- zmniejszając wytwarzanie glukozy w wątrobie poprzez hamowanie glukoneogenezy i glikogenolizy,
- zwiększając wrażliwość na insulinę w mięśniach, poprzez poprawę obwodowego wychwytu glukozy i jej zużycia,
- opóźniając absorpcję glukozy w jelicie.

Metformina pobudza wewnątrzkomórkową syntezę glikogenu wpływając na syntazę glikogenową. Metformina zwiększa zdolności transportowe wszystkich poznanych dotychczas rodzajów nośników glukozy przez błony komórkowe (ang. glucose transporters - GLUTs).

Działanie farmakodynamiczne

W badaniach klinicznych zastosowanie metforminy łączyło się utrzymaniem stabilnej masy ciała lub jej niewielkim 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 długoterminowych badaniach klinicznych wykazano, że metformina w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu w dawkach terapeutycznych zmniejsza stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL i trójglicerydów. Podobne działanie nie zostało wykazane w przypadku postaci o przedłużonym uwalnianiu, prawdopodobnie z powodu stosowania leku w porze wieczornej, możliwe jest natomiast zwiększenie stężenia trójglicerydów.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Zmniejszenie ryzyka lub opóźnienie wystąpienia cukrzycy typu 2

Program zapobiegania cukrzycy (ang. Diabetes Prevention Program, DPP) był wieloośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym badaniem klinicznym z udziałem osób dorosłych, oceniającym skuteczność interwencji w postaci intensywnej modyfikacji stylu życia lub stosowania metforminy w zapobieganiu lub opóźnieniu wystąpienia cukrzycy typu 2. Stosowano następujące kryteria włączenia: wiek ≥ 25 lat, BMI ≥ 24 kg/m² (≥ 22 kg/m² w przypadku Amerykanów pochodzenia azjatyckiego) i nieprawidłowa tolerancja glukozy oraz stężenie glukozy w osoczu na czczo w zakresie 95–125 mg/dl (lub ≤ 125 mg/dl w przypadku Indian amerykańskich). Pacjenci stosowali leczenie polegające na intensywnej interwencji dotyczącej stylu życia, 2x850 mg metforminy w połączeniu ze standardową zmianą stylu życia albo placebo w połączeniu ze standardową zmianą stylu życia.

Średnie wyjściowe wartości u uczestników programu DPP (n=3234 w okresie 2,8 roku) były następujące: wiek $50,6 \pm 10,7$ roku, stężenie glukozy w osoczu na czczo $106,5 \pm 8,3$ mg/dl, stężenie glukozy w osoczu dwie godziny po doustnym obciążeniu glukozą $164,6 \pm 17,0$ mg/dl oraz BMI $34,8 \pm 6,7$ kg/m². Zarówno intensywna interwencja dotycząca stylu życia, jak i leczenie metforminą istotnie

redukowały ryzyko rozwoju jawnej cukrzycy w porównaniu z placebo o odpowiednio 58% (95% CI: 48–66%) i 31% (95% CI: 17–43%).

Przewaga interwencji dotyczącej stylu życia nad metforminą była większa u osób starszych.

Największe korzyści z leczenia metforminą odnotowano wśród pacjentów wykazujących następujące cechy: wiek poniżej 45 lat, wartość BMI ≥ 35 kg/m², wyjściowe stężenie glukozy po 2 godzinach 9,6–11,0 mmol/l, wyjściowy poziom HbA_{1c} $\geq 6,0\%$ lub cukrzyca ciężarnych w wywiadzie.

Liczba pacjentów, u których konieczne było zastosowanie leczenia, aby zapobiec jednemu przypadkowi jawnej cukrzycy w okresie trzech lat w całej populacji uczestników programu DPP, wynosiła 6,9 w grupie intensywnej interwencji dotyczącej trybu życia oraz 13,9 w grupie metforminy. Punkt osiągnięcia skumulowanej zapadalności na cukrzycę wynoszącej 50% został opóźniony o około trzy lata w grupie metforminy w porównaniu z placebo.

Badanie punktów końcowych programu zapobiegania cukrzycy (ang. Diabetes Prevention Program Outcomes Study, DPPOS) to długotrwałe badanie obserwacyjne będące kontynuacją programu DPP, w którym uczestniczy ponad 87% oryginalnej populacji uczestników programu DPP w ramach długoterminowej obserwacji.

Wśród uczestników badania DPPOS (n=2776) skumulowana częstość występowania cukrzycy w roku 15 wynosi 62% w grupie placebo, 56% w grupie metforminy oraz 55% w grupie intensywnej interwencji dotyczącej stylu życia. Nieprzetworzona częstość występowania cukrzycy wynosi 7,0, 5,7 i 5,2 przypadku na 100 osobolat odpowiednio w grupach placebo, metforminy oraz intensywnej modyfikacji stylu życia. Ryzyko cukrzycy zostało zredukowane o 18% (współczynnik ryzyka (HR) 0,82, 95% CI: 0,72–0,93; p=0,001) w grupie metforminy oraz 27% (HR 0,73, 95% CI: 0,65–0,83; p<0,0001) w grupie intensywnej interwencji dotyczącej stylu życia w porównaniu z grupą placebo. W przypadku zagregowanego mikronaczyniowego punktu końcowego, obejmującego nefropatię, retinopatię i neuropatię wynik nie różnił się istotnie pomiędzy grupami leczonymi, jednak wśród uczestników, u których nie rozwinęła się cukrzyca podczas badań DPP/DPPOS, częstość występowania zagregowanego mikronaczyniowego punktu końcowego była o 28% mniejsza w porównaniu z osobami, u których rozwinęła się cukrzyca (współczynnik ryzyka 0,72, 95% CI: 0,63–0,83; p<0,0001). Nie są dostępne żadne prospektywne dane porównawcze dotyczące wpływu metforminy na makronaczyniowe punkty końcowe u pacjentów z IGT i/lub IFG i/lub podwyższonym poziomem HbA_{1c}.

Opublikowane czynniki ryzyka cukrzycy typu 2 obejmują: pochodzenie azjatyckie lub przynależność do czarnej grupy etnicznej, wiek powyżej 40 lat, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, otyłość lub nadwaga, wiek, cukrzyca w wywiadzie u krewnego 1. stopnia, cukrzyca ciężarnych w wywiadzie oraz zespół policystycznych jajników (PCOS).

Należy wziąć pod uwagę aktualne krajowe wytyczne dotyczące definicji stanu przedcukrzycowego.

Pacjentów z grupy wysokiego ryzyka należy identyfikować za pomocą zweryfikowanego narzędzia do oceny ryzyka.

Leczenie cukrzycy typu 2

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 i z nadwagą, przyjmujących metforminę w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu w leczeniu pierwszego rzutu po nieskutecznym leczeniu tylko dietą.

Analiza wyników uzyskanych u pacjentów z nadwagą, leczonych metforminą, po nieskutecznym leczeniu tylko dietą wykazała:

- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka powikłań cukrzycowych w grupie leczonej metforminą (29,8 zdarzeń/1000 pacjento-lat) w porównaniu z grupą leczoną tylko dietą (43,3 zdarzeń/1000 pacjento-lat), p = 0,0023 i w porównaniu z łącznymi wynikami w grupach leczonych pochodnymi sulfonilomocznika i insuliną w monoterapii (40,1 zdarzeń/1000 pacjento-lat), p = 0,0034;
- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka śmiertelności związanego z cukrzycą: w grupie leczonej metforminą 7,5 zdarzeń/1000 pacjento-lat, w porównaniu z grupą leczoną tylko dietą 12,7 zdarzeń/1000 pacjento-lat, p = 0,017;
- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka śmiertelności ogólnej: w grupie leczonej metforminą 13,5 zdarzeń/1000 pacjento-lat, w porównaniu z grupą leczoną tylko dietą 20,6 zdarzeń/1000 pacjento-lat (p = 0,011) oraz w porównaniu z łącznymi wynikami grup leczonych pochodnymi sulfonilomocznika i insuliną w monoterapii 18,9 zdarzeń/1000 pacjento-lat (p = 0,021);

- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka zawału mięśnia sercowego: w grupie leczonej metforminą 11 zdarzeń /1000 pacjento-lat, w grupie leczonej tylko dietą 18 zdarzeń/1000 pacjento-lat ($p = 0,01$).

W przypadku stosowania metforminy jako leku drugiego rzutu w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika nie wykazano korzyści związanych z wynikiem klinicznym.

U wybranych pacjentów z cukrzycą typu 1, zastosowano metforminę w skojarzeniu z insuliną, lecz nie potwierdzono oficjalnie korzyści klinicznych takiego skojarzonego leczenia.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

W stanie stacjonarnym, podobnie jak w przypadku produktu o natychmiastowym uwalnianiu, C_{max} i AUC nie wzrastają proporcjonalnie do podanej 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 metforminy chlorowodoru w postaci tabletek 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} , jak i T_{max}).

Skład posiłków nie ma prawie żadnego wpływu na średnie wchłanianie metforminy z produktu o przedłużonym uwalnianiu.

Po wielokrotnym podawaniu metforminy chlorowodoru w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w dawkach do 2000 mg nie obserwowano żadnej 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 u zdrowych ochotników, na czczo i po posiłku, metformina w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu 750 mg, w dawce 1500 mg jest biorównoważna z dawką 1500 mg metforminy w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu 500 mg pod względem C_{max} i AUC.

Po jednorazowym podaniu doustnym metforminy w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu 1000 mg 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 u zdrowych ochotników, na czczo i po posiłku, metformina w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu 1000 mg jest biorównoważna z dawką 1000 mg metforminy w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu 500 mg pod względem C_{max} i AUC.

W przypadku podawania tabletek o przedłużonym uwalnianiu 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

Metformina w nieznacznym stopniu wiąże się z białkami osocza. Metformina przenika do erytrocytów. Maksymalne stężenie leku we krwi jest mniejsze niż w osoczu i występuje mniej więcej w tym samym czasie. Krwinki czerwone są prawdopodobnie drugim kompartmentem dystrybucji metforminy. Średnia objętość dystrybucji (V_d) wynosi od 63 do 276 l.

Metabolizm

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

Wydalanie

Klirens nerkowy metforminy jest większy niż 400 ml/min, co wskazuje, że metformina jest wydalana w wyniku przesączania kłębuszkowego i wydzielania kanalikowego. Po podaniu doustnym rzeczywisty okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi około 6,5 godz.

W zaburzeniach czynności nerek klirens nerkowy jest zmniejszony proporcjonalnie do klirensu kreatyniny, w związku z tym okres półtrwania w fazie eliminacji jest wydłużony. Prowadzi to do zwiększenia stężenia metforminy w osoczu.

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 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

Hypromeloza (100 000 mPas)

Karmeloza sodowa

Magnezu stearynian

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

Blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 30, 60 lub 90 tabletek o przedłużonym uwalnianiu, jeden blister zawiera 10 tabletek.

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

Farmak International Sp. z o.o.
ul. Koszykowa 65
00-667 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Diabufor XR, 500 mg: 26434

Diabufor XR, 750 mg: 26435

Diabufor XR, 1000 mg: 26436

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26.05.2021 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO