

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Metformin Medreg, 500 mg, tabletki powlekane
Metformin Medreg, 850 mg, tabletki powlekane
Metformin Medreg, 1000 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Metformin Medreg, 500 mg:

Każda tabletki powlekana zawiera 500 mg metforminy chlorowodorku, co odpowiada 390 mg metforminy.

Metformin Medreg, 850 mg:

Każda tabletki powlekana zawiera 850 mg metforminy chlorowodorku, co odpowiada 662,9 mg metforminy.

Metformin Medreg, 1000 mg:

Każda tabletki powlekana zawiera 1000 mg metforminy chlorowodorku, co odpowiada 780 mg metforminy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Metformin Medreg, 500 mg:

Biała, okrągła, obustronnie wypukła tabletki powlekana. Po jednej stronie tabletki wygrawerowana jest linia podziału w kształcie litery V. Średnica tabletki wynosi około 12 mm. Linia podziału na tabletkę ułatwia tylko jej przełamanie, w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki.

Metformin Medreg, 850 mg:

Biała, podłużna tabletki powlekana. Po obu stronach tabletki wygrawerowana jest linia podziału w kształcie litery V. Wymiary tabletki to około 19 x 8,7 mm. Linia podziału na tabletkę ułatwia tylko jej przełamanie, w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki.

Metformin Medreg, 1000 mg:

Biała, podłużna tabletki powlekana. Linie podziału są wygrawerowane po obu stronach tabletki, z jednej strony w kształcie litery V. Wymiary tabletki to około 19 x 10 mm. 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 diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi.

- U dorosłych: produkt leczniczy Metformin Medreg można stosować w monoterapii lub w

- skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną.
- U dzieci w wieku od 10 lat i młodzieży: produkt leczniczy Metformin Medreg może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z insuliną.

Wykazano zmniejszenie powikłań cukrzycy u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 i nadwagą, leczonych metforminą jako lekiem pierwszego rzutu w razie nieskuteczności diety (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

W monoterapii i w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi

Zazwyczaj stosowana dawka początkowa to 500 mg lub 850 mg metforminy chlorowodoru, podawana 2 lub 3 razy na dobę w czasie lub po posiłkach.

Po 10 do 15 dniach należy dostosować dawkę na podstawie pomiarów stężenia glukozy we krwi. Stopniowe zwiększanie dawki może poprawić tolerancję produktu leczniczego w przewodzie pokarmowym.

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

W przypadku planowanej zamiany innego doustnego leku przeciwcukrzycowego, należy odstawić poprzednio stosowany produkt leczniczy i zastosować metforminę w wyżej podanych dawkach.

W skojarzeniu z insuliną

Metformina i insulina mogą być stosowane jednocześnie w celu uzyskania lepszej kontroli stężenia glukozy we krwi. Metforminy chlorowodorek stosuje się zwykle w dawce początkowej 500 mg lub 850 mg podawanej 2 lub 3 razy na dobę, natomiast dawkę insuliny dostosowuje się na podstawie wyników badania stężenia glukozy we krwi.

Osoby w podeszłym wieku

Z uwagi na możliwość pogorszenia czynności nerek u osób w podeszłym wieku, dawkę metforminy należy ustalić na podstawie czynności nerek. Podczas leczenia konieczna jest regularna kontrola czynności nerek (patrz punkt 4.4).

Zaburzenie czynności nerek

Wartość GFR należy oznaczyć przed rozpoczęciem leczenia produktami leczniczymi zawierającymi metforminę, a następnie co najmniej raz na rok. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem dalszego pogorszenia czynności nerek oraz u osób w podeszłym wieku czynność nerek należy oceniać częściej, np. co 3-6 miesięcy.

GFR (mL/min)	Całkowita maksymalna dawka dobową (w 2 lub 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 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

W monoterapii i w leczeniu skojarzonym z insuliną

Produkt leczniczy Metformin Medreg może być stosowany u dzieci w wieku od 10 lat i młodzieży. Zazwyczaj dawka początkowa to 500 mg lub 850 mg metforminy chlorowodoru raz na dobę, podawana w czasie lub po posiłkach.

Po 10-15 dniach należy dostosować dawkę na podstawie pomiarów stężenia glukozy we krwi. Powolne zwiększanie dawki może poprawić tolerancję produktu leczniczego ze strony przewodu pokarmowego.

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

Sposób podawania

Podanie doustne.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Każdy rodzaj ostrej kwasicy metabolicznej (takiej jak kwasica mleczanowa, cukrzycowa kwasica ketonowa).
- Stan przedśpiączkowy w cukrzycy.
- Ciężka niewydolność nerek ($GFR < 30 \text{ mL/min}$).
- 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 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 kwasiczej, 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 (ang. mitochondrial encephalopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes, MELAS) oraz cukrzyca z głuchotą dziedziczna w sposób matczyny (ang. maternal inherited diabetes and deafness, MIDD), 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 funkcje nerek.

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

Podawanie środków kontrastowych zawierających jod

Donaczyniowe podanie środków kontrastowych zawierających jod może doprowadzić do nefropatii wywołanej środkiem kontrastowym, powodując kumulację metforminy i zwiększenie ryzyka kwasicy mleczanowej. Należy przerwać stosowanie metforminy przed badaniem lub podczas badania obrazowego i nie stosować jej przez co najmniej 48 godzin po badaniu, po czym można wznowić podawanie metforminy pod warunkiem ponownej oceny czynności nerek i stwierdzeniu, że jest ona stabilna (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Zabieg chirurgiczny

Podawanie metforminy musi być przerwane bezpośrednio przed zabiegiem chirurgicznym w znieczuleniu ogólnym, podpajęczynówkowym lub zewnątrzoponowym. Leczenie można wznowić nie wcześniej niż po 48 godzinach po zabiegu chirurgicznym lub wznowieniu odżywiania doustnego oraz dopiero po ponownej ocenie czynności nerek i stwierdzeniu, że jest stabilna.

Dzieci i młodzież

Przed rozpoczęciem leczenia metforminą należy potwierdzić rozpoznanie cukrzycy typu 2.

W kontrolowanych badaniach klinicznych trwających rok nie stwierdzono wpływu metforminy na wzrost i dojrzewanie, jednakże nie ma długoterminowych badań dotyczących tego zagadnienia. Dlatego zaleca się staranną obserwację skutków leczenia metforminą dzieci, szczególnie przed okresem dojrzewania, z uwzględnieniem wpływu metforminy na wymienione parametry.

Dzieci w wieku od 10 do 12 lat

Przeprowadzono kontrolowane badania kliniczne z udziałem jedynie 15 osób w wieku od 10 do 12 lat.

Choć skuteczność i bezpieczeństwo metforminy u tych dzieci nie różniły się od skuteczności i bezpieczeństwa leczenia u starszych dzieci i młodzieży, zaleca się szczególną ostrożność stosując ten produkt leczniczy u dzieci w wieku od 10 do 12 lat.

Inne ostrzeżenia

Wszyscy pacjenci powinni kontynuować dietę z regularnym rozkładem spożycia węglowodanów w ciągu dnia. Pacjenci z nadwagą powinni kontynuować dietę niskokaloryczną.

Należy regularnie wykonywać kontrolne badania laboratoryjne typowe dla cukrzycy.

Metformina może zmniejszać stężenie witaminy B₁₂ w surowicy. Ryzyko małego stężenia witaminy B₁₂ wzrasta wraz ze zwiększeniem dawki metforminy, czasu trwania leczenia i (lub) u pacjentów z czynnikami ryzyka, o których wiadomo, że powodują niedobór witaminy B₁₂. W przypadku podejrzenia niedoboru witaminy B₁₂ (takiego jak niedokrwistość lub neuropatia) należy monitorować stężenie witaminy B₁₂ w surowicy. Okresowe monitorowanie stężenia witaminy B₁₂ może być konieczne u pacjentów z czynnikami ryzyka niedoboru witaminy B₁₂. Leczenie metforminą należy kontynuować tak długo, jak długo jest tolerowane i nie jest przeciwwskazane oraz należy zastosować odpowiednie leczenie uzupełniające niedobór witaminy B₁₂ zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi.

Sama metformina nie wywołuje hipoglikemii, ale zaleca się ostrożność, gdy jest stosowana w skojarzeniu z insuliną lub innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (np. pochodnymi sulfonilomocznika lub meglitynidami).

Substancje pomocnicze

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Niezalecane jednoczesne stosowanie

Alkohol

Zatrucie alkoholem związane jest ze zwiększonym ryzykiem kwasicy mleczanowej, szczególnie w przypadku głodzenia, niedożywienia lub zaburzeń czynności wątroby.

Środki kontrastowe zawierające jod

Stosowanie metforminy musi być przerwane przed badaniem lub podczas badania obrazowego i 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) 2, inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny II i leki moczopędne, w szczególności diuretyki pętlowe. W razie rozpoczynania stosowania lub stosowania takich produktów leczniczych 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 (ang. organic cation transporters, OCT)

Metformina jest substratem obu nośników OCT1 i OCT2

Jednoczesne stosowanie metforminy z:

- inhibitorami OCT1 (takimi jak werapamil) może zmniejszyć skuteczność metforminy,
- induktorami OCT1 (takimi jak ryfampicyna) może zwiększyć absorpcję żołądkowo-jelitową i skuteczność metforminy,
- inhibitorami OCT2 (takimi jak cymetydyna, dolutegrawir, ranolazyna, trimetoprim, wandetanib, izawukonazol) może zmniejszyć wydalanie metforminy przez nerki i prowadzić do zwiększenia stężenia metforminy w osoczu,
- inhibitorami OCT1 i OCT2 (takimi jak kryzotynib, olaparyb) może wpłynąć na skuteczność i wydalanie przez nerki metforminy.

Zaleca się zachowanie ostrożności, szczególnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, ponieważ w przypadku stosowania tych produktów leczniczych jednocześnie z metforminą stężenie metforminy w osoczu może się zwiększyć. Należy rozważyć dostosowanie dawki metforminy, ponieważ inhibitory/induktory OCT mogą wpłynąć na skuteczność metforminy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

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

Duża ilość danych dotyczących kobiet w ciąży (ponad 1 000 ujawnionych przypadków) z badania kohortowego opartego na rejestrze i opublikowanych danych (metaanalizy, badania kliniczne i rejestry) nie wskazuje na zwiększone ryzyko wad wrodzonych ani toksyczności dla płodu/novorodka po ekspozycji na metforminę w fazie prekoncepcyjnej i (lub) w czasie ciąży.

Istnieją ograniczone i niejednoznaczne dowody wpływu metforminy na długoterminowe wyniki dotyczące masy ciała dzieci narażonych w okresie życia płodowego. Wydaje się, że metformina nie wpływa na rozwój motoryczny i społeczny u dzieci w wieku do 4 lat, które były narażone na metforminę w okresie życia płodowego, chociaż dane dotyczące długoterminowych wyników są ograniczone.

Jeśli jest to klinicznie konieczne, stosowanie metforminy można rozważyć w czasie ciąży i w fazie prekoncepcyjnej jako uzupełnienie leczenia insuliną lub alternatywę dla insuliny.

Karmienie piersią

Metformina przenika do mleka ludzkiego. U noworodków/niemowląt karmionych piersią nie obserwowano żadnych działań niepożądanych. Z uwagi na dostępność jedynie ograniczonych danych, nie zaleca się stosowania metforminy w okresie 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 szczurów, po podaniu metforminy w tak dużych dawkach jak 600 mg/kg mc. na dobę, co stanowi około trzykrotność maksymalnej dawki dobowej zalecanej u ludzi, 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 ostrzec pacjentów o ryzyku wystąpienia hipoglikemii w przypadku stosowania metforminy w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi (np. pochodnymi sulfonylomocznika, insuliną lub meglitynidami).

4.8 Działania niepożądane

Na początku leczenia najczęstszymi działaniami niepożądanymi są: nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha i utrata apetytu, które w większości przypadków ustępują samoistnie. W celu zapobiegania ich wystąpieniu zaleca się przyjmowanie metforminy w 2 lub 3 dawkach na dobę i stopniowe zwiększanie dawki.

W czasie leczenia metforminą mogą wystąpić niżej wymienione działania niepożądane. Częstość ich występowania zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

Tabela 1 Tabelaaryczne podsumowanie działań niepożądanych		
Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania działań niepożądanych	Działania niepożądane
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	często	Zmniejszenie/niedobór witaminy B ₁₂ (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. Aby im zapobiec, zaleca się przyjmowanie metforminy w 2 lub 3 dawkach na dobę w czasie posiłku lub po posiłku. Stopniowe zwiększanie dawki może poprawić tolerancję produktu leczniczego ze strony przewodu pokarmowego.
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

Dzieci i młodzież

Dane z publikacji, z obserwacji po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek oraz z

kontrolowanych badań klinicznych na ograniczonej populacji dziecięcej w wieku od 10 do 16 lat leczonej przez 1 rok wskazują, że działania niepożądane mają podobny charakter i nasilenie jak w populacji osób 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

Nie obserwowano hipoglikemii po zastosowaniu metforminy chlorowodorku w dawkach do 85 g, jednak w takich przypadkach występowała kwasica mleczanowa. Znaczne przedawkowanie metforminy chlorowodorku lub współistnienie innych czynników ryzyka może spowodować kwasicę mleczanową. Kwasica mleczanowa jest stanem zagrożenia życia i musi być leczona w szpitalu. Najskuteczniejszą metodą usuwania mleczanów i metforminy chlorowodorku 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; kod ATC: A10BA02

Mechanizm działania

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.

Metformina może działać poprzez 3 mechanizmy:

- zmniejszenie wytwarzania glukozy w wątrobie poprzez hamowanie glukoneogenezy i glikogenolizy,
- zwiększanie wrażliwości na insulinę w mięśniach, przez wzrost obwodowego wychwytu i wykorzystania glukozy,
- i opóźnianie absorpcji glukozy w jelitach.

Metformina pobudza wewnątrzkomórkową syntezę glikogenu działając na syntazę glikogenu.

Metformina zwiększa zdolności transportowe wszystkich znanych rodzajów nośników glukozy przez błony komórkowe (ang. *glucose transporters*, GLUTs).

Działania farmakodynamiczne

W badaniach klinicznych, stosowanie metforminy było związane z ustabilizowaniem masy ciała lub jej nieznacznym zmniejszeniem.

U ludzi, niezależnie od wpływu na glikemię, metformina wywiera korzystny wpływ na metabolizm lipidów. W kontrolowanych średnio- i długoterminowych badaniach klinicznych wykazano, że

metformina w dawkach terapeutycznych zmniejsza stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL i trójglicerydów.

Skuteczność kliniczna

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

Analiza wyników 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 związanej 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 sulfonilomocznika nie wykazano korzyści w odniesieniu do wyniku klinicznego.

U wybranych pacjentów z cukrzycą typu 1, zastosowano metforminę w skojarzeniu z insuliną, ale korzyści kliniczne takiego leczenia skojarzonego nie zostały formalnie ustalone.

Dzieci i młodzież

Kontrolowane badania kliniczne w ograniczonej populacji dziecięcej w wieku 10-16 lat, leczonej przez 1 rok, wykazały zbliżony stopień kontroli glikemii jak obserwowany u osób dorosłych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po doustnym podaniu tabletki metforminy chlorowodorku, maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) występuje po około 2,5 godziny (t_{max}). U zdrowych ochotników całkowita biodostępność po podaniu tabletki metforminy chlorowodorku 500 mg lub 850 mg wynosi w przybliżeniu 50-60%. Około 20-30% dawki doustnej jest wydalone z kałem jako frakcja niewchłonięta.

Po podaniu doustnym absorpcja metforminy może ulec wysyceniu i nie jest całkowita. Uważa się, że farmakokinetyka absorpcji metforminy jest nieliniowa.

W przypadku zwykle stosowanych dawek metforminy i schematów dawkowania stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym jest osiągane w ciągu 24 do 48 godzin i zwykle jest mniejsze niż 1 mikrogram/mL. W kontrolowanych badaniach klinicznych maksymalne stężenie metforminy w osoczu (C_{max}) nie przekraczało 5 mikrogramów/mL, nawet po zastosowaniu dawek maksymalnych.

Pokarm zmniejsza i nieznacznie opóźnia absorpcję metforminy. Po doustnym podaniu tabletki 850 mg, obserwowano o 40% mniejsze stężenie maksymalne leku w osoczu, o 25% mniejszą powierzchnię pola pod krzywą (AUC) oraz wydłużenie o 35 minut czasu wystąpienia stężenia maksymalnego w

osoczu. Kliniczne znaczenie tych zmian jest nieznane.

Dystrybucja

Wiązanie metforminy z białkami osocza jest nieznaczne. Metformina przenika do erytrocytów. Maksymalne stężenie leku we krwi jest mniejsze niż w osoczu i występuje mniej więcej w tym samym czasie. Krwinki czerwone stanowią prawdopodobnie drugi kompartment dystrybucji. 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.

Eliminacja

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 godziny.

W zaburzeniach czynności nerek klirens nerkowy jest zmniejszony proporcjonalnie do klirensu kreatyniny, w związku z tym okres półtrwania jest wydłużony, co prowadzi do zwiększenia 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).

Dzieci i młodzież

Badania z dawką pojedynczą: po podaniu pojedynczej dawki metforminy chlorowodoru 500 mg u dzieci obserwowano podobny profil farmakokinetyczny jak u zdrowych osób dorosłych.

Badania z dawką wielokrotną: dostępne są dane tylko z jednego badania. Po stosowaniu dawki 500 mg dwa razy na dobę przez 7 dni u dzieci maksymalne stężenie produktu leczniczego w osoczu (C_{max}) i ekspozycja układowa (AUC_{0-1}) były mniejsze odpowiednio o 33% i 40% w porównaniu z dorosłymi osobami chorymi na cukrzycę, u których stosowano wielokrotne dawki 500 mg dwa razy na dobę przez 14 dni. W związku z tym, że dawkę leku ustala się indywidualnie na podstawie stężenia glukozy we krwi, dane te mają ograniczone znaczenie kliniczne.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne pochodzące z konwencjonalnych badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego, farmakologii, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na rozród, nie wykazały niebezpieczeństwa stosowania u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Hypromeloza 615

Sodu węglan bezwodny

Powidon K 25
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:
Hypromeloza 606
Makrogol 6000
Tytanu dwutlenek (E 171)

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

Blister z foli PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 120 lub 180 tabletek powlekanych.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Medreg s.r.o.
Na Florenci 2139/2
Nové Město
110 00 Praga 1
Republika Czeska

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Metformin Medreg, 500 mg, pozwolenie nr: 28123
Metformin Medreg, 850 mg, pozwolenie nr: 28124
Metformin Medreg, 1000 mg, pozwolenie nr: 28125

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2023-11-15

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

2026-02-01