

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Metformin hydrochloride STADA, 750 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 750 mg metforminy chlorowodoru, co odpowiada 584,907 mg metforminy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

Białe do białawych, obustronnie wypukłe tabletki o kształcie kapsułki, z wytłoczeniem „750” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie. Długość tabletek wynosi około 20 mm, a szerokość około 9,6 mm.

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 właściwej kontroli glikemii.

- Produkt leczniczy Metformin hydrochloride Stada w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną.

U dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 i nadwagą, leczonych metforminą jako lekiem pierwszego rzutu w razie nieskuteczności leczenia samą dietą, wykazano zmniejszenie występowania powikłań cukrzycy (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

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

- Produkt leczniczy Metformin hydrochloride Stada o mocy 750 mg przeznaczony jest do stosowania u pacjentów, którzy są już leczeni metforminą w tabletkach (o przedłużonym lub natychmiastowym uwalnianiu).
- Dawka produktu leczniczego Metformin hydrochloride Stada o mocy 750 mg powinna odpowiadać dobowej dawce metforminy w tabletkach (o przedłużonym lub natychmiastowym uwalnianiu), do maksymalnej dawki 1500 mg podawanej podczas wieczornego posiłku.
- Po 10 do 15 dniach leczenia zaleca się sprawdzenie, na podstawie pomiarów stężenia glukozy we krwi, czy dawka produktu leczniczego Metformin hydrochloride Stada o mocy 750 mg jest odpowiednia.

- W razie zamiany innego doustnego leku przeciwcukrzycowego na metforminę, dostosowanie dawki należy rozpocząć od dawki 500 mg, a następnie zmienić ją na dawkę 750 mg.

W skojarzeniu z insuliną

Metforminy chlorowodorek i insulina mogą być stosowane jednocześnie w celu uzyskania lepszej kontroli stężenia glukozy we krwi.

W przypadku pacjentów już leczonych metforminą i insuliną w terapii skojarzonej, dawka produktu leczniczego Metformin hydrochloride Stada o mocy 750 mg powinna odpowiadać dobowej dawce metforminy w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu, do maksymalnej dawki 1500 mg podawanej podczas wieczornego posiłku. Dawkę insuliny ustala się na podstawie pomiarów stężenia glukozy we krwi.

Osoby w podeszłym wieku

Z uwagi na ryzyko zmniejszonej 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 leczniczym 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 uwagi
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 dostępnych danych, metforminy chlorowodoru w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu nie należy stosować u dzieci.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt leczniczy Metformin hydrochloride Stada w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu należy przyjmować razem z wieczornym posiłkiem.

Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą. Tabletek nie należy żuć lub kruszyć.

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, które mogą powodować zaburzenia czynności nerek, takie jak:
 - odwodnienie
 - ciężkie zakażenie
 - wstrząs
- choroba, która może być przyczyną niedotlenienia tkanek (zwłaszcza choroba ostra lub zaostrzenie choroby przewlekłej), taka 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 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.

Lekarz powinien ostrzec pacjenta o ryzyku wystąpienia i objawach kwasicy mleczanowej.

Czynność nerek

Wartość GFR należy oznaczyć 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 serca

U pacjentów z niewydolnością serca istnieje zwiększone ryzyko niedotlenienia tkanek i niewydolności nerek. Metforminę można stosować u pacjentów ze stabilną przewlekłą niewydolnością serca, kontrolując regularnie czynność serca i nerek.

Stosowanie metforminy u pacjentów z ostrą lub niewyrównaną niewydolnością serca jest przeciwwskazane (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

Należy kontynuować stosowanie ustalonej diety z równomiernym rozkładem spożywania węglowodanów w ciągu dnia. Pacjenci z nadwagą powinni kontynuować dietę niskokaloryczną. Należy regularnie wykonywać typowe badania laboratoryjne 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, stosowana jako jedyny lek, nie wywołuje hipoglikemii, ale zaleca się ostrożność w razie stosowania jej w skojarzeniu z insuliną lub z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (np. pochodnymi sulfonylomocznika lub meglitynidami).

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

Substancja pomocnicza

Produkt leczniczy Metformin hydrochloride Stada 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 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 cyklooksigenazy (COX) 2, inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. *Angiotensine Converting Enzyme*, ACE), antagoniści receptora angiotensyny II i leki moczopędne, w szczególności pętlowe. W razie rozpoczynania stosowania lub stosowania takich produktów leczniczych w skojarzeniu z metforminą, konieczne jest dokładne monitorowanie czynności nerek.

Produkty lecznicze mające wewnętrzną aktywność hiperglikemiczną, jak glikokortykosteroidy (do stosowania ogólnego i miejscowego) i leki sympatykomimetyczne

Może być konieczna częstsza kontrola stężenia glukozy we krwi, zwłaszcza na początku leczenia. Jeśli jest to konieczne, należy dostosować dawkę metforminy podczas leczenia skojarzonego z innym produktem leczniczym i po jego odstawieniu.

*Transportery kationu organicznego (ang. *Organic Cation Transporters*, OCT)*

Metformina jest substratem obu nośników OCT1 i OCT2.

Jednoczesne stosowanie metforminy z:

- inhibitorami OCT₁ (np. werapamil) może zmniejszyć skuteczność metforminy
- induktorami OCT₁ (np. ryfampicyna) może zwiększyć wchłanianie metforminy z przewodu pokarmowego i skuteczność metforminy
- inhibitorami OCT₂ (takimi jak cymetydyna, dolutegrawir, ranolazyna, trimetoprim, wandetanib, izawukonazol) może spowodować zmniejszenie wydalania metforminy przez nerki i tym samym 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 leczniczych jednocześnie z metforminą stężenie metforminy w osoczu może się zwiększyć. Jeżeli to konieczne, należy rozważyć dostosowanie dawki metforminy, ponieważ inhibitory/induktory OCT mogą wpłynąć na jej skuteczność.

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 oraz stanu przedzręczawkowego 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 liczba 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 i (lub) noworodka 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 okresie ciąży i w fazie prekoncepcyjnej jako uzupełnienie leczenia insuliną lub alternatywę dla insuliny.

Karmienie piersią

Metformina przenika do mleka ludzkiego. Nie obserwowano wystąpienia działań niepożądanych u noworodków/dzieci karmionych piersią. Ponieważ dostępne są jedynie ograniczone dane, nie zaleca się karmienia piersią podczas leczenia metforminą. Decyzję o przerwaniu karmienia piersią należy podjąć po rozważeniu korzyści wynikających z karmienia piersią oraz potencjalnego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych u dziecka.

Płodność

Nie stwierdzono wpływu metforminy na płodność samców ani samic szczurów po zastosowaniu metforminy w dawkach nawet do 600 mg/kg/mc. na 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 wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Należy jednak zwrócić uwagę pacjenta na ryzyko wystąpienia hipoglikemii w przypadku stosowania metforminy jednocześnie z innymi lekami przeciwcukrzycowymi (np. pochodnymi sulfonylomocznika, insuliną lub meglitynidami).

4.8 Działania niepożądane

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

Na początku leczenia, do najczęstszych działań niepożądanych należą nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha i utrata apetytu, które ustępują samoistnie w większości przypadków.

W celu zapobiegania ich wystąpieniu, zaleca się powolne zwiększanie dawki.

W trakcie leczenia metforminą o przedłużonym uwalnianiu mogą wystąpić następujące działania niepożądane.

Częstość występowania działań niepożądanych jest definiowana jako występujące:
bardzo często: $\geq 1/10$; często: $\geq 1/100$ do $< 1/10$; niezbyt często: $\geq 1/1000$ do $< 1/100$;
rzadko: $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$; bardzo rzadko: $< 1/10\ 000$.

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

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często

- zmniejszenie/niedobór witaminy B₁₂ (patrz punkt 4.4)

Bardzo rzadko

- kwasica mleczanowa (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia układu nerwowego

Często

- zaburzenia smaku.

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często

- zaburzenia żołądka i jelit takie jak nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha i utrata apetytu. Te działania niepożądane występują najczęściej na początku leczenia i ustępują samoistnie w większości przypadków. Powolne zwiększanie dawki może poprawiać tolerancję produktu leczniczego ze strony przewodu pokarmowego.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo rzadko

- pojedyncze przypadki nieprawidłowych wyników badań czynności wątroby lub zapalenia wątroby, ustępujące po przerwaniu leczenia metforminą.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo rzadko

- reakcje skórne jak rumień, świąd, pokrzywka.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

Al. Jerozolimskie 181 C, 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

Po przyjęciu metforminy w dawkach do 85 g nie obserwowano hipoglikemii, jednakże w takich przypadkach występowała kwasica mleczanowa. Znaczne przedawkowanie metforminy lub współistnienie innych czynników ryzyka może spowodować kwasicę mleczanową. Kwasica mleczanowa jest stanem zagrożenia życia wymagającym leczenia szpitalnego. Najskuteczniejszą metodą usuwania mleczanów i metforminy z organizmu jest hemodializa.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki zmniejszające stężenie glukozy we krwi, z wyłączeniem insuliny. Pochodne biguanidu. Kod ATC: A10BA02

Metformina jest lekiem z grupy biguanidów o działaniu hipoglikemizującym, który zmniejsza stężenie glukozy w osoczu zarówno na czczo, jak i po posiłku. Nie pobudza wydzielania insuliny, dlatego nie powoduje hipoglikemii.

Mechanizm działania

Metformina wykazuje działanie w następujących 3 mechanizmach:

- zmniejszenie wytwarzania glukozy w wątrobie przez hamowanie glukoneogenezy i glikogenolizy
- zwiększenie wrażliwości na insulinę w mięśniach, co poprawia obwodowy wychwyty glukozy i jej wykorzystanie

- opóźnienie wchłaniania glukozy w jelitach

Metformina pobudza wewnątrzkomórkową syntezę glikogenu przez działanie na syntazę glikogenu.

Metformina zwiększa zdolność transportową wszystkich rodzajów nośników glukozy przez błony komórkowe (ang. *Glucose Transporters*, GLUT).

Działanie farmakodynamiczne

W badaniach klinicznych stosowanie metforminy wiązało się z utrzymaniem stabilnej masy ciała lub z niewielkim jej zmniejszeniem.

U ludzi, metformina w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu wywiera korzystny wpływ na metabolizm lipidów, niezależnie od wpływu na glikemię. W średnio- i długoterminowych kontrolowanych badaniach klinicznych wykazano, że metformina w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu, stosowana w dawkach terapeutycznych zmniejsza stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL i triglicerydów. Podobnego działania nie wykazano w przypadku postaci o przedłużonym uwalnianiu, prawdopodobnie z powodu stosowania w porze wieczornej. Może wystąpić zwiększenie stężenia triglicerydów.

Skuteczność kliniczna:

Randomizowane prospektywne badanie (ang. *United Kingdom Prospective Diabetes Study*, UKPDS) wykazało długotrwałe korzyści intensywnej kontroli stężenia glukozy we krwi u pacjentów dorosłych z cukrzycą 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 samą dietą wykazała:

- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka powikłań cukrzycy w grupie leczonej metforminą (29,8 zdarzeń/1000 pacjentolat) w porównaniu z grupą leczoną tylko dietą (43,3 zdarzeń/1000 pacjentolat), $p=0,0023$ i w porównaniu z łącznymi wynikami w grupach leczonych pochodnymi sulfonilomocznika i insuliną w monoterapii (40,1 zdarzeń/1000 pacjentolat), $p=0,0034$
- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka śmiertelności związanej z cukrzycą: w grupie leczonej metforminą 7,5 zdarzeń/1000 pacjentolat, z grupą leczoną tylko dietą 12,7 zdarzeń/1000 pacjentolat, $p=0,017$
- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka śmiertelności ogólnej: w grupie leczonej metforminą 13,5 zdarzeń/1000 pacjentolat w porównaniu z grupą leczoną tylko dietą 20,6 zdarzeń/1000 pacjentolat ($p=0,011$) oraz w porównaniu z łącznymi wynikami w grupach leczonych pochodnymi sulfonilomocznika i insuliną w monoterapii 18,9 zdarzeń/1000 pacjentolat ($p=0,021$)
- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka zawału mięśnia sercowego: w grupie leczonej metforminą 11 zdarzeń/1000 pacjentolat, w grupie leczonej tylko dietą 18 zdarzeń/1000 pacjentolat ($p=0,01$)
- nie wykazano korzyści klinicznych ze stosowania metforminy jako leku drugiego rzutu w leczeniu skojarzonym z pochodnymi sulfonilomocznika.

W cukrzycy typu 1, u niektórych chorych stosowano metforminę w skojarzeniu z insuliną, ale korzyści kliniczne tego skojarzenia nie zostały formalnie ustalone.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po jednorazowym podaniu doustnym dawki 1500 mg metforminy chlorowodoru w postaci tabletki 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 10 godzin.

Wykazano, że u zdrowych ochotników, na czczo i po posiłku, metforminy chlorowodorek w postaci tabletki o przedłużonym uwalnianiu o mocy 750 mg jest biorównoważny z dawką 1500 mg metforminy chlorowodoru w postaci tabletki o przedłużonym uwalnianiu o mocy 500 mg pod względem C_{max} i AUC.

W stanie stacjonarnym, podobnie jak w przypadku produktu leczniczego o natychmiastowym uwalnianiu, C_{max} i AUC nie zwiększają się proporcjonalnie do podawanej dawki. Wartość AUC po jednorazowym podaniu doustnym 2000 mg metforminy w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, jest podobna do wartości obserwowanej po podaniu 1000 mg metforminy w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu dwa razy na dobę.

Zmienność wewnątrzosobnicza C_{max} i AUC dla metforminy w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, jest porównywalna do zmienności wewnątrzosobniczej obserwowanej przy podawaniu metforminy w tabletkach o natychmiastowym uwalnianiu.

Po podaniu dwóch tabletek metforminy o przedłużonym uwalnianiu o mocy 500 mg po posiłku, AUC zwiększa się o około 70% (C_{max} zwiększa się o 18%, a T_{max} wydłuża się nieznacznie, o około 1 godzinę), w porównaniu z podaniem na czczo.

Pokarm nie ma wpływu na wchłanianie metforminy o przedłużonym uwalnianiu.

Po wielokrotnym podaniu metforminy w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w dawkach do 2000 mg, nie obserwuje się kumulacji produktu leczniczego.

Dystrybucja

Wiązanie z białkami osocza jest nieznaczne. Metformina przenika do wnętrza erytrocytów. Maksymalne stężenie we krwi jest mniejsze niż maksymalne stężenie w osoczu i występuje mniej więcej w tym samym czasie. Krwinki czerwone są prawdopodobnie drugim kompartmentem dystrybucji. Średnia objętość dystrybucji (ang. *Volume of distribution*, V_d) mieści się w zakresie 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 procesie przesączania kłębuszkowego i wydzielania kanalikowego. Po podaniu doustnym pozorny okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi około 6,5 godziny.

W zaburzeniach czynności nerek klirens nerkowy zmniejsza się proporcjonalnie do klirensu kreatyniny, dlatego okres półtrwania w fazie eliminacji wydłuża się. Prowadzi to do zwiększenia stężenia metforminy w osoczu.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Dostępne dane dotyczące pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek są niewystarczające i niemożliwe jest przeprowadzenie wiarygodnego oszacowania ogólnoustrojowej ekspozycji na metforminę w tej grupie pacjentów w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Dlatego należy dostosować dawkę na podstawie skuteczności klinicznej i (lub) tolerancji (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na rozród nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Powidon K-90F
Krzemionka koloidalna bezwodna
Karboksymetyloceluloza
Hypromeloza typ 100000 cps
Celuloza mikrokrystaliczna
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki dostępne są w blistrach z folii PVC/PVdC/Aluminium, w pudełkach tekturowych zawierających 30, 60 lub 100 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.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr:

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

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