

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Metformin hydrochloride Interdos Pharma, 500 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Metformin hydrochloride Interdos Pharma, 750 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Metformin hydrochloride Interdos Pharma, 1000 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Metformin hydrochloride Interdos Pharma, 500 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 500 mg metforminy chlorowodorku, co odpowiada 390 mg metforminy.

Metformin hydrochloride Interdos Pharma, 750 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 750 mg metforminy chlorowodorku, co odpowiada 585 mg metforminy.

Metformin hydrochloride Interdos Pharma, 1000 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 1000 mg metforminy chlorowodorku, co odpowiada 780 mg metforminy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Metformin hydrochloride Interdos Pharma, 500 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu to białe lub prawie białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki z wytłoczonym napisem „500” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie. Wymiary to około 7 x 12 mm.

Metformin hydrochloride Interdos Pharma, 750 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu to białe lub prawie białe, w kształcie kapsułki, obustronnie wypukłe tabletki z wytłoczonym napisem „750” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie. Wymiary to około 7 x 19 x 9 mm.

Metformin hydrochloride Interdos Pharma, 1000 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu to białe lub prawie białe, w kształcie zmodyfikowanej kapsułki, obustronnie wypukłe tabletki z wytłoczonym napisem „1000” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie. Wymiary to około 8 x 22 x 10 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie cukrzycy typu 2 u dorosłych, szczególnie u pacjentów z nadwagą, gdy sama dieta i ćwiczenia fizyczne nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii. Metformin hydrochloride Interdos Pharma można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub z insuliną.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

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

Zazwyczaj stosowana dawka początkowa to jedna tabletka produktu leczniczego Metformin hydrochloride Interdos Pharma 500 mg raz na dobę.

Po 10–15 dniach dawkę należy dostosować na podstawie pomiarów stężenia glukozy we krwi. Powolne zwiększanie dawki może poprawić tolerancję produktu leczniczego ze strony przewodu pokarmowego. Maksymalna zalecana dawka na dobę wynosi 2 000 mg metforminy o przedłużonym uwalnianiu.

Dawkę należy zwiększać stopniowo o 500 mg co 10 do 15 dni, aż do maksymalnej dawki 2 000 mg raz na dobę podczas wieczornego posiłku. Jeśli nie można uzyskać kontroli glikemii za pomocą produktu leczniczego Metformin hydrochloride Interdos Pharma w dawce 2 000 mg raz na dobę, należy rozważyć podanie produktu leczniczego Metformin hydrochloride Interdos Pharma 1 000 mg dwa razy na dobę, przy czym każdą dawkę należy podawać podczas posiłku, rano i wieczorem. Jeżeli nadal nie uda się uzyskać kontroli glikemii, pacjentowi można zmienić leczenie na standardowe tabletki metforminy (o natychmiastowym uwalnianiu) w dawce maksymalnej 3 000 mg na dobę.

U pacjentów już leczonych metforminą w tabletkach dawka początkowa produktu leczniczego Metformin hydrochloride Interdos Pharma powinna być równoważna dobowej dawce metforminy w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu. U pacjentów leczonych metforminą w dawce powyżej 2 000 mg na dobę nie zaleca się zmiany na Metformin hydrochloride Interdos Pharma.

Jeżeli planowane jest przejście z innego doustnego leku przeciwcukrzycowego: należy przerwać stosowanie innego leku i rozpocząć leczenie produktem leczniczym Metformin hydrochloride Interdos Pharma w dawce wskazanej powyżej.

Metformin hydrochloride Interdos Pharma, 750 mg i Metformin hydrochloride Interdos Pharma, 1 000 mg:

Metformin hydrochloride Interdos Pharma, 750 mg i Metformin hydrochloride Interdos Pharma, 1 000 mg przeznaczone są dla pacjentów, którzy są już leczeni metforminą w postaci tabletek (o przedłużonym lub natychmiastowym uwalnianiu).

Dawka produktu leczniczego Metformin hydrochloride Interdos Pharma, 750 mg lub Metformin hydrochloride Interdos Pharma, 1 000 mg powinna odpowiadać dobowej dawce metforminy w postaci tabletek (o przedłużonym lub natychmiastowym uwalnianiu), aż do maksymalnej dawki wynoszącej odpowiednio 1 500 mg lub 2 000 mg, podawanej podczas wieczornego posiłku.

W przypadku zmiany z innego doustnego leku przeciwcukrzycowego dostosowanie dawki należy rozpocząć od produktu leczniczego Metformin hydrochloride Interdos Pharma, 500 mg, a następnie zmienić lek na Metformin hydrochloride Interdos Pharma, 750 mg lub Metformin hydrochloride Interdos Pharma, 1 000 mg.

W skojarzeniu z insuliną

Metforminy chlorowodorek i insulinę można stosować w leczeniu skojarzonym w celu uzyskania lepszej kontroli stężenia glukozy we krwi. Zazwyczaj stosowana dawka początkowa produktu leczniczego Metformin hydrochloride Interdos Pharma to jedna tabletka 500 mg raz na dobę, natomiast dawkę insuliny ustala się na podstawie pomiaru stężenia glukozy we krwi.

W przypadku pacjentów już leczonych metforminą i insuliną w terapii skojarzonej dawka produktu leczniczego Metformin hydrochloride Interdos Pharma, 750 mg lub Metformin hydrochloride Interdos Pharma, 1 000 mg powinna odpowiadać dobowej dawce metforminy w tabletkach maksymalnie do odpowiednio 1 500 mg lub 2 000 mg, podawanej podczas wieczornego posiłku, a dawkę insuliny ustala się na podstawie pomiaru stężenia glukozy we krwi.

Osoby w podeszłym wieku

Ze względu na możliwość pogorszenia czynności nerek u osób w podeszłym wieku, dawkę metforminy należy dostosować w zależności od czynności nerek. Konieczna jest regularna ocena czynności nerek (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

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

GFR (ml/min)	Całkowita maksymalna dawka dobową	Dodatkowe uwagi
60-89	2 000 mg	W przypadku pogorszenia czynności nerek można rozważyć zmniejszenie dawki.
45-59	2 000 mg	Przed rozważeniem rozpoczęcia leczenia metforminą należy przeanalizować czynniki, które mogą zwiększać ryzyko kwasicy mleczanowej (patrz punkt 4.4).
30-44	1 000 mg	Dawka początkowa nie jest większa niż połowa dawki maksymalnej.
< 30	-	Metformina jest przeciwwskazana.

Dzieci i młodzież

Ze względu na brak dostępnych danych produktu leczniczego Metformin hydrochloride Interdos Pharma nie należy stosować u dzieci.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Połykać w całości, popijając wodą. Nie żuć ani nie rozgniatać.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na metforminy chlorowodorek lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Każdy rodzaj ostrej kwasicy metabolicznej (np. kwasica mleczanowa, cukrzycowa kwasica ketonowa)
- Stan przedśpiączkowy w cukrzycy
- Ciężka niewydolność nerek (GFR < 30 ml/min).
- Ostre stany mogące zaburzyć czynność nerek, takie jak:
 - odwodnienie,
 - ciężkie zakażenie,
 - wstrząs
- Choroba, która może powodować niedotlenienie tkanek (szczególnie 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 jest rzadkim, ale ciężkim (wysoka śmiertelność w przypadku braku szybkiego leczenia) powikłaniem metabolicznym, które może wystąpić w wyniku kumulacji metforminy. Kumulacja metforminy występuje w przypadku ostrego pogorszenia czynności nerek i zwiększa ryzyko kwasicy mleczanowej.

W przypadku odwodnienia (silna biegunka lub wymioty, gorączka lub zmniejszone spożycie płynów) należy czasowo przerwać stosowanie metforminy i zaleca się kontakt z lekarzem.

Stosowanie produktów leczniczych, które mogą gwałtownie zaburzać czynność nerek (takich jak leki przeciwnadciśnieniowe, leki moczopędne i NLPZ) należy rozpoczynać z ostrożnością u pacjentów leczonych metforminą. Inne czynniki ryzyka kwasicy mleczanowej to nadmierne spożycie alkoholu, niewydolność wątroby, źle kontrolowana cukrzyca, ketoza, długotrwałe głodzenie oraz wszelkie stany związane z niedotlenieniem, a także jednocześnie stosowanie produktów leczniczych mogących powodować kwasicę mleczanową (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Należy poinformować pacjentów i (lub) ich opiekunów o ryzyku wystąpienia kwasicy mleczanowej. Kwasica mleczanowa charakteryzuje się dusznością, kwasicą, bólem brzucha, skurczami mięśni, osłabieniem i hipotermią, po której następuje śpiączka. W przypadku wystąpienia podejrzewanych objawów pacjent powinien zaprzestać stosowania metforminy i natychmiast zwrócić się o pomoc lekarską. 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.

Lekarze powinni ostrzegać pacjentów o ryzyku i objawach kwasicy mleczanowej.

Czynność nerek:

GFR należy oceniać przed rozpoczęciem leczenia, a następnie regularnie w jego trakcie, patrz punkt 4.2. Metformina jest przeciwwskazana u pacjentów z GFR < 30 ml/min i należy ją tymczasowo odstawić w przypadku wystąpienia stanów zmieniających czynność nerek, patrz punkt 4.3.

Czynność mięśnia sercowego:

Pacjenci z niewydolnością serca są bardziej narażeni na niedotlenienie i niewydolność nerek. U pacjentów ze stabilną przewlekłą niewydolnością serca metforminę można stosować pod warunkiem regularnego monitorowania czynności serca i nerek.

U pacjentów z ostrą i niestabilną niewydolnością serca metformina jest przeciwwskazana (patrz punkt 4.3).

Podawanie środków kontrastowych zawierających jod:

Donaczyniowe podanie środków kontrastowych zawierających jod może prowadzić do nefropatii wywołanej środkiem kontrastowym, powodując kumulację metforminy i zwiększenie ryzyka kwasicy mleczanowej. Przyjmowanie metforminy należy przerwać przed badaniem obrazowym lub na czas 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 przed zabiegiem chirurgicznym w znieczuleniu ogólnym, podpajęczynówkowym lub zewnątrzoponowym. Leczenie można wznowić nie wcześniej niż 48 godzin po zabiegu chirurgicznym lub wznowieniu żywienia doustnego, pod warunkiem ponownej oceny czynności nerek i stwierdzeniu, że jest ona stabilna.

Inne środki ostrożności:

Wszyscy pacjenci powinni kontynuować dietę z regularnym rozkładem spożycia węglowodanów w ciągu dnia. Pacjenci z nadwagą powinni kontynuować dietę o obniżonej wartości energetycznej.

Należy regularnie wykonywać zwykłe badania laboratoryjne w celu monitorowania cukrzycy.

Metformina może zmniejszać stężenie witaminy B12 w surowicy. Ryzyko małego stężenia witaminy B12 wzrasta wraz ze zwiększaniem dawki metforminy, czasem 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 kontrolowanie 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 powoduje hipoglikemii, chociaż zaleca się ostrożność podczas jej stosowania w skojarzeniu z insuliną lub innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (np. pochodnymi sulfonylomocznika lub meglitinidami).

Otoczki tabletek mogą znajdować się w kale. Należy poinformować pacjentów, że jest to normalne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Niezalecane jednoczesne stosowanie

Alkohol

Zatrucie alkoholem wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia 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; 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 zachowania środków ostrożności podczas stosowania

Niektóre produkty lecznicze mogą niekorzystnie wpływać na czynność nerek, co może zwiększać ryzyko kwasicy mleczanowej, np. NLPZ, w tym selektywne inhibitory cyklooksygenazy (COX) 2, inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny II i leki moczopędne, zwłaszcza diuretyki pętlowe. Rozpoczynając leczenie takimi produktami leczniczymi lub stosując je w skojarzeniu z metforminą, należy uważnie monitorować czynność nerek.

Produkty lecznicze o wewnętrznej aktywności hiperglikemicznej (np. glikokortykosteroidy (podawane ogólnoustrojowo i miejscowo) oraz sympatykomimetyki).

Może okazać się konieczne częstsze monitorowanie stężenia glukozy we krwi, zwłaszcza na początku leczenia. W razie konieczności należy dostosować dawkę metforminy w trakcie leczenia innym lekiem oraz po jego odstawieniu.

Transportery kationów organicznych (OCT)

Metformina jest substratem obu transporterów OCT1 i OCT2.

Jednoczesne stosowanie metforminy z

- inhibitorami OCT1 (takim jak werapamil) może zmniejszać skuteczność metforminy.
- induktorami OCT1 (takim jak ryfampicyna) może zwiększać wchłanianie z przewodu pokarmowego i skuteczność metforminy.
- inhibitorami OCT2 (takimi jak cymetydyna, dolutegrawir, ranolazyna, trimetoprim, wandetanib, izawukonazol) może zmniejszać wydalanie metforminy przez nerki, co może prowadzić do zwiększenia jej stężenia w osoczu.
- inhibitorami OCT1 i OCT2 (takimi jak kryzotynib, olaparyb) może zmieniać skuteczność metforminy i jej wydalanie przez nerki.

W związku z tym zaleca się zachowanie ostrożności, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, podczas jednoczesnego stosowania tych leków z metforminą, ponieważ może dojść do zwiększenia stężenia metforminy w osoczu. W razie konieczności można rozważyć dostosowanie dawki metforminy, ponieważ inhibitory/induktory OCT mogą zmieniać skuteczność metforminy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Niekontrolowana hiperglikemia w fazie prekoncepcyjnej i w okresie ciąży wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia wad wrodzonych, poronienia, nadciśnienia indukowanego ciążą, stanu przedrzucawkowego i śmiertelności okołoporodowej. Ważne jest, aby przez cały okres ciąży utrzymywać stężenie glukozy we krwi jak najbardziej zbliżone do prawidłowego, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia niekorzystnych skutków związanych z hiperglikemią u matki i jej dziecka.

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

Dane uzyskane z dużej liczby (ponad 1 000 kobiet w ciąży) zastosowań produktu leczniczego w okresie ciąży pochodzące z badania kohortowego opartego na rejestrach oraz opublikowanych danych (metaanaliz, badań klinicznych i rejestrów) wskazują, że narażenie na metforminę w fazie prekoncepcyjnej i (lub) w okresie ciąży nie wywołuje zwiększonego ryzyka wad wrodzonych i nie działa szkodliwie na płód/novorodka.

Istnieją ograniczone i niejednoznaczne dowody na wpływ metforminy na długoterminowe wyniki dotyczące masy ciała u dzieci narażonych na nią w życiu płodowym. Metformina nie wydaje się mieć wpływu na rozwój motoryczny i społeczny u dzieci w wieku do 4 lat narażonych na nią w okresie życia płodowego, chociaż dane dotyczące długoterminowych skutków są ograniczone.

Jeśli jest to klinicznie konieczne, można rozważyć stosowanie metforminy w okresie ciąży i w okresie prekoncepcyjnym jako leczenia uzupełniającego lub alternatywnego do insuliny.

Karmienie piersią

Metformina przenika do mleka ludzkiego. Nie zaobserwowano żadnych działań niepożądanych u noworodków/dzieci karmionych piersią. Ponieważ jednak dostępne dane są ograniczone, karmienia piersią nie zaleca się w trakcie leczenia metforminą. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią i potencjalne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych u dziecka.

Płodność

Metformina podawana w dawkach do 600 mg/kg/dobę nie miała wpływu na płodność samców i samic szczurów, co stanowi około trzykrotność maksymalnej zalecanej dawki dobowej u ludzi w oparciu o porównanie powierzchni ciała.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Metformina stosowana w monoterapii nie powoduje hipoglikemii i dlatego nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów ani obsługiwanie maszyn.

Należy jednak ostrzec pacjentów o ryzyku wystąpienia hipoglikemii w przypadku stosowania metforminy w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi (np. pochodnymi sulfonilomocznika, insuliną lub meglitinidami).

4.8 Działania niepożądane

Dane z badań przeprowadzonych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu oraz kontrolowane badania kliniczne wykazały, że działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych metforminą w

postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu były podobne pod względem rodzaju i ciężkości do tych zgłaszanych u pacjentów leczonych metforminą w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi występującymi na początku leczenia są nudności, wymioty, biegunka, bóle brzucha i utrata apetytu, które w większości przypadków ustępują samoistnie.

Podczas stosowania produktu leczniczego Metformin hydrochloride Interdos Pharma mogą wystąpić następujące działania niepożądane.

Częstość ich występowania określono następująco:

bardzo często: > 1/10
 często ≥ 1/100, < 1/10
 niezbyt często ≥ 1/1 000, < 1/100
 rzadko ≥ 1/10 000, < 1/1 000
 bardzo rzadko < 1/10 000

W obrębie każdej grupy częstości działania niepożądane są przedstawione w kolejności malejącego nasilenia.

Klasa układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
<u>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</u>		Zmniejszenie/ niedobór witaminy B12 (patrz punkt 4.4)			Kwasica mleczanowa (patrz punkt 4.4.).
<u>Zaburzenia układu nerwowego</u>		Zaburzenie smaku			
<u>Zaburzenia żołądka i jelit</u>	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności, wymioty, biegunka, bóle brzucha i utrata apetytu. Te działania niepożądane występują najczęściej na początku leczenia i w większości przypadków ustępują samoistnie. Powolne zwiększanie dawki może poprawić tolerancję produktu leczniczego ze strony przewodu pokarmowego.				
<u>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</u>					Pojedyncze zgłoszenia dotyczyły nieprawidłowych wyników badań czynności wątroby lub zapalenia wątroby ustępujących po

					odstawieniu metforminy.
<u>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</u>					Reakcje skórne, takie 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 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 przypadków hipoglikemii po zastosowaniu metforminy w dawkach do 85 g, chociaż w takich przypadkach występowała kwasica mleczanowa. Znaczne przedawkowanie metforminy lub współistnienie innych czynników ryzyka może prowadzić do kwasicy mleczanowej. Kwasica mleczanowa jest stanem zagrażającym zdrowiu lub życiu i wymaga leczenia w szpitalu. Najbardziej skuteczną 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 biguanidem o działaniu przeciwhiperglikemicznym, obniżającym zarówno podstawowe, jak i poposiłkowe stężenie glukozy w osoczu. Nie pobudza wydzielania insuliny, a zatem nie powoduje hipoglikemii.

Mechanizm działania

Metformina jest biguanidem o działaniu przeciwhiperglikemicznym, który wpływa obniżająco na hiperglikemię występującą zarówno na czczo jak i po posiłkach. Nie pobudza wydzielania insuliny, a zatem nie powoduje hipoglikemii.

Metformina zmniejsza podstawową hiperinsulinemię i w skojarzeniu z insuliną zmniejsza zapotrzebowanie na insulinę.

Metformina wywiera swoje działanie przeciwhiperglikemiczne poprzez wiele mechanizmów:

Metformina ułatwia obwodowy wychwyt i wykorzystanie glukozy, częściowo poprzez zwiększenie działania insuliny.

Metformina zmienia obrót glukozy w jelitach: zwiększa wychwyt z krążenia i zmniejsza wchłanianie z pożywienia. Dodatkowe mechanizmy przypisywane jelitom obejmują zwiększenie uwalniania glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1) i zmniejszenie resorpcji kwasów żółciowych. Metformina zmienia mikrobiom jelitowy.

Metformina może poprawić profil lipidowy u osób z hiperlipidemią.

W badaniach klinicznych stosowanie metforminy było powiązane ze stabilną masą ciała lub umiarkowaną utratą masy ciała.

Metformina jest aktywatorem kinazy białkowej aktywowanej adenosyno-monofosforanem (AMPK) i zwiększa zdolność transportową wszystkich typów transporterów glukozy przez błonę komórkową (GLUT).

Skuteczność kliniczna

Badanie prospektywne z randomizacją (UKPDS) wykazało długoterminowe korzyści z intensywniej kontroli glikemii u pacjentów z nadwagą i cukrzycą typu 2, leczonych metforminą o natychmiastowym uwalnianiu jako terapią pierwszego rzutu po nieskuteczności leczenia dietą.

Analiza wyników uzyskanych u pacjentów z nadwagą leczonych metforminą po nieskuteczności samej diety wykazała:

- istotną redukcję bezwzględnego ryzyka wystąpienia powikłań związanych z cukrzycą w grupie leczonej metforminą (29,8 zdarzeń/1 000 pacjento-lat) w porównaniu z grupą leczoną samą dietą (43,3 zdarzeń/1 000 pacjento-lat), $p = 0,0023$ oraz w porównaniu z łącznymi wynikami grup leczonych pochodnymi sulfonilomocznika i insuliną w monoterapii (40,1 zdarzeń/1 000 pacjento-lat), $p = 0,0034$.
- istotną redukcję bezwzględnego ryzyka śmiertelności związanej z cukrzycą: w grupie leczonej metforminą 7,5 zdarzeń/1 000 pacjento-lat, w grupie leczonej samą dietą 12,7 zdarzeń/1 000 pacjento-lat, $p = 0,017$;
- istotną redukcję bezwzględnego ryzyka śmiertelności związanej z cukrzycą: w grupie leczonej metforminą 13,5 zdarzeń/1000 pacjento-lat w porównaniu z grupą leczoną samą dietą 20,6 zdarzeń/1 000 pacjento-lat ($p = 0,011$) i w porównaniu z łącznymi wynikami grup leczonych pochodnymi sulfonilomocznika i insuliną w monoterapii 18,9 zdarzeń/1 000 pacjento-lat ($p = 0,021$);
- istotną redukcję bezwzględnego ryzyka zawału mięśnia sercowego: w grupie leczonej metforminą 11 zdarzeń/1 000 pacjento-lat, w grupie leczonej samą dietą 18 zdarzeń/1 000 pacjento-lat, ($p = 0,01$)

W przypadku stosowania metforminy jako leku drugiego rzutu w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika nie wykazano korzyści pod względem wyników klinicznych.

W cukrzycy typu 1 u wybranych pacjentów stosowano skojarzenie metforminy i insuliny, ale korzyści kliniczne takiego skojarzenia nie zostały oficjalnie udowodnione.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym tabletki o przedłużonym uwalnianiu wchłanianie metforminy jest znacznie opóźnione w porównaniu z tabletką o natychmiastowym uwalnianiu, a T_{max} wynosi 7 godzin (T_{max} w przypadku tabletki o natychmiastowym uwalnianiu wynosi 2,5 godziny).

W stanie stacjonarnym, podobnie jak w przypadku postaci o natychmiastowym uwalnianiu, wartości C_{max} i AUC nie zwiększają się proporcjonalnie do podanej dawki. Wartość AUC po jednorazowym doustnym podaniu metforminy w dawce 2 000 mg w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu jest podobna do wartości obserwowanej po podaniu metforminy w dawce 1 000 mg w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu dwa razy na dobę.

Zmienność wewnątrzsobnicza wartości C_{max} i AUC metforminy o przedłużonym uwalnianiu jest porównywalna ze zmiennością wewnątrzsobniczą obserwowaną w przypadku tabletek o natychmiastowym uwalnianiu.

W przypadku podawania tabletek o przedłużonym uwalnianiu na czczo wartość AUC zmniejsza się o 30% (wartości C_{max} i T_{max} pozostają niezmiennione).

Średnie wchłanianie metforminy z postaci o przedłużonym uwalnianiu nie jest w zasadzie zależne od składu posiłków.

Po wielokrotnym podaniu metforminy w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu do 2 000 mg nie obserwuje się jej kumulacji.

Metformina, 750 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Po jednorazowym doustnym podaniu 1 500 mg metforminy w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu o mocy 750 mg, średnie maksymalne stężenie w osoczu wynoszące 1 193 ng/ml jest osiągane ze średnią wartością 5 godzin i zakresem od 4 do 12 godzin.

Wykazano, że u zdrowych osób będących 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.

Metformina, 1 000 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu:

Po jednorazowym doustnym podaniu po posiłku jednej tabletki o przedłużonym uwalnianiu metforminy o mocy 1 000 mg, średnie maksymalne stężenie w osoczu wynoszące 1 214 ng/ml jest osiągane ze średnią wartością 5 godzin i zakresem od 4 do 10 godzin.

Wykazano, że u zdrowych osób będących na czczo i po posiłku metformina w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu 1 000 mg jest biorównoważna z dawką 1000 mg metforminy w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu 500 mg pod względem C_{max} i AUC.

Po podaniu tabletki o przedłużonym uwalnianiu 1 000 mg po posiłku wartość AUC zwiększa się o 77% (wartość C_{max} zwiększa się o 26%, a wartość T_{max} nieznacznie wydłuża się o około 1 godzinę).

Dystrybucja

Wiązanie z białkami osocza jest nieznaczne. Metformina przenika do erytrocytów. Maksymalne stężenie we krwi jest niższe niż maksymalne stężenie w osoczu i występuje mniej więcej w tym samym czasie. Czerwone krwinki najprawdopodobniej stanowią drugi kompartment dystrybucji. Średnia objętość dystrybucji (V_d) wynosi od 63 do 276 l.

Metabolizm

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

Eliminacja

Klirens nerkowy metforminy wynosi > 400 ml/min, co wskazuje, że metformina jest eliminowana w wyniku filtracji kłębuszkowej i wydzielania kanalikowego. Po podaniu doustnym pozorny okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi około 6,5 godziny.

W przypadku zaburzeń czynności nerek klirens nerkowy zmniejsza się proporcjonalnie do klirensu kreatyniny, a zatem okres półtrwania w fazie eliminacji ulega wydłużeniu, co prowadzi do zwiększenia stężenia metforminy w osoczu.

Charakterystyka poszczególnych grup pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Dostępne dane dotyczące osób z umiarkowaną niewydolnością nerek są niewystarczające i nie można dokonać wiarygodnej oceny ogólnoustrojowej ekspozycji na metforminę w tej podgrupie w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek. Dlatego dostosowanie dawki powinno być dokonywane na podstawie rozważań dotyczących skuteczności klinicznej/tolerancji (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Hypromeloza
Krzemionka koloidalna bezwodna
Sodu stearylofumarany

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

500 mg:

20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 180, 600 tabletek w blistrach wykonanych z folii PVC/PVDC/Aluminium.

750 mg:

14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 180 lub 600 tabletek w blistrach wykonanych z folii PVC/PVDC/Aluminium.

1000 mg:

14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 180 lub 600 tabletek w blistrach wykonanych z folii PVC/PVDC/Aluminium.

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

Interdos Pharma B.V.
Burgemeester Lemmensstraat 352
6163 JT Geleen
Holandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Metformin hydrochloride Interdos Pharma, 500 mg – pozwolenie nr
Metformin hydrochloride Interdos Pharma, 750 mg – pozwolenie nr

Metformin hydrochloride Interdos Pharma, 1000 mg – 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**