

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NORMOTON, 500 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką powlekana zawiera 500 mg metforminy chlorowodoru, co odpowiada 390 mg metforminy.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletką powlekana zawiera 5,5 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletką powlekana.

Białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy jest przeznaczony do stosowania u dorosłych w przypadku:

- leczenia stanu przedcukrzycowego: nieprawidłowej glikemii na czczo (ang. IFG - Impaired Fasting Glycaemia) i (lub) nieprawidłowej tolerancji glukozy (ang. IGT - Impaired Glucose Tolerance), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi.

- leczenia cukrzycy typu 2, zwłaszcza u pacjentów z nadwagą, gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi.

U dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 i nadwagą leczonych metforminą, stosowaną jako lek pierwszego rzutu przy nieskuteczności diety, wykazano zmniejszenie powikłań cukrzycy (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Normoton dostępny jest w postaci tabletek powlekanych w dawce 500 mg.

Dawkowanie

Stan przedcukrzycowy: nieprawidłowa glikemia na czczo (IFG) i (lub) nieprawidłowa tolerancja glukozy (IGT)

Zwykle dawka wynosi 2 razy po 500 mg na dobę.

Produkt leczniczy można przyjmować w czasie lub po posiłku.

Leczenie cukrzycy typu 2, zwłaszcza u pacjentów z nadwagą, gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi.

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

W monoterapii i w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi

Zwykle dawka początkowa wynosi 500 mg metforminy chlorowodorku, podawana 2 lub 3 razy na dobę w czasie lub po posiłku.

Po 10 do 15 dniach należy dostosować dawkę na podstawie stężenia glukozy we krwi.

Stopniowe zwiększanie dawki może poprawić tolerancję produktu leczniczego w przewodzie pokarmowym.

Maksymalna zalecana dawka metforminy chlorowodorku 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 Normoton w wyżej podanych dawkach.

W skojarzeniu z insuliną

Metforminy chlorowodorek 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 podawanej 2 lub 3 razy na dobę, natomiast dawkę insuliny dostosowuje się na podstawie wyników badania stężenia glukozy we krwi.

Pacjenci w podeszłym wieku

Z uwagi na ryzyko zaburzeń czynności nerek u pacjentów w podeszłym wieku, dawkę metforminy chlorowodorku 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, chyba że lekarz zdecyduje inaczej. 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 (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

Produkt leczniczy Normoton nie jest wskazany dla osób 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 (GRF<30 ml/min).
- Ostre stany mogące prowadzić do zaburzeń czynności nerek, takie jak: odwodnienie, ciężkie zakażenie, wstrząs.
- Ostre i przewlekłe choroby, które mogą spowodować niedotlenienie tkanek, takie jak: niewyrównana niewydolność serca lub niewydolność oddechowa, świeżo przeżyty zawał mięśnia sercowego, wstrząs.
- Niewydolność wątroby, ostre zatrucie alkoholem, alkoholizm.
- Produkt leczniczy nie jest wskazany do stosowania u osób w wieku poniżej 18 lat.

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.

Czynność nerek

Wartość GFR powinna być oznaczona przed rozpoczęciem leczenia, a następnie w regularnych odstępach czasu, patrz punkt 4.2.

Produkt leczniczy jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek $GFR < 30$ ml/min i należy go tymczasowo odstawić w razie występowania stanów wpływających na czynność nerek, patrz punkt 4.3.

W przypadku pozostałych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek może być konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego (patrz 4.2)

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).

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.

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Normoton nie jest wskazany dla osób w wieku poniżej 18 lat.

Inne ostrzeżenia

Wszyscy pacjenci powinni przestrzegać zaleceń diety z regularnym przyjmowaniem węglowodanów w ciągu dnia.

Pacjenci z nadwagą powinni ponadto 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.

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).

Produkt leczniczy Normoton zawiera laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

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 cyklooksygenazy (COX) 2, inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny II i leki moczopędne, w szczególności diuretyki pętlowe. W przypadku rozpoczęcia 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 odpowiednio dostosować dawkę metforminy.

Nośniki kationu organicznego (OCT)

Metformina jest substratem obu nośników OCT1 i OCT2.

Łączne stosowanie metforminy z:

- inhibitorami OCT1 (takim jak werapamil) może zmniejszyć skuteczność metforminy,

- induktorami OCT1 (takim 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 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. Należy rozważyć dostosowanie dawki metforminy, ponieważ inhibitory/induktory OCT mogą wpłynąć na skuteczność metforminy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Metformina przenika przez łożysko w stężeniach, które mogą być tak wysokie, jak stężenia u matki. Duża ilość danych dotyczących kobiet w ciąży (ponad 1000 ujawnionych przypadków) z badania kohortowego opartego na rejestrze i opublikowanych danych (metaanalizy, badania kliniczne i rejestry) nie wskazuje na zwiększone ryzyko wad wrodzonych ani toksyczności dla płodu/norodka po ekspozycji na metforminę w fazie prekoncepcyjnej i (lub) w czasie ciąży.

Istnieją ograniczone i niejednoznaczne dowody wpływu metforminy na długoterminowe wyniki dotyczące masy ciała dzieci narażonych w okresie życia płodowego. Wydaje się, że metformina nie wpływa na rozwój motoryczny i społeczny 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 szczura podczas stosowania metforminy w dawkach wynoszących do 600 mg/kg/dobę, czyli w dawkach około 3 razy większych od maksymalnej zalecanej dawki dobowej u człowieka, porównując dawki w przeliczeniu na powierzchnię ciała.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

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

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 $\geq 1/100$, $< 1/10$; niezbyt często $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$; rzadko $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$; bardzo rzadko $< 1/10\ 000$.

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

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często

Zmniejszenie/niedobór witaminy B12 (patrz punkt 4.4).

Bardzo rzadko

- Kwasica mleczanowa (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia układu nerwowego

Często

- Zaburzenia smaku.

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często

- Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha i utrata apetytu. Te działania niepożądane występują najczęściej na początku leczenia i w większości przypadków ustępują samoistnie. 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.

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 nawet 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 zmniejszające stężenie glukozy we krwi, z wyłączeniem insulin. Pochodne biguanidu.

Kod ATC: A10BA02

Mechanizm działania

Metformina jest lekiem przeciwcukrzycowym z grupy pochodnych biguanidów, który wpływa obniżająco na hiperglikemię występującą zarówno na czczo jak i po posiłkach. Nie pobudza wydzielania insuliny i dzięki temu nie powoduje hipoglikemii. Metformina zmniejsza podwyższone podstawowe stężenie insuliny, a w leczeniu skojarzonym z insuliną zmniejsza zapotrzebowanie na insulinę.

Metformina wykazuje działanie przeciwcukrzycowe głównie poprzez wiele mechanizmów działania:

- metformina zmniejsza wytwarzanie glukozy w wątrobie;
- metformina ułatwia obwodowy wychwyt i wykorzystanie glukozy, częściowo poprzez zwiększenie działania insuliny;
- metformina zmienia obrót glukozy w jelitach; wychwyt z krążenia jest zwiększony, a wchłanianie z pożywienia jest zmniejszone.

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 wiązało się ze stabilną masą ciała lub niewielką utratą masy ciała.

Metformina jest aktywatorem kinazy białkowej aktywowanej AMP (AMPK) i zwiększa zdolność transportową wszystkich typów błonowych transporterów glukozy (GLUT).

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 dotyczących odległego rokowania.

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 metforminy chlorowodorku, maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) występuje po około 2,5 godzinach (t_{max}). U zdrowych ochotników całkowita biodostępność po podaniu tabletki metforminy chlorowodorku 500 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 występuje po upływie 24-48 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

Metformina w nieznacznym stopniu wiąże się z białkami osocza. Metformina przenika do erytrocytów. Maksymalne stężenie we krwi jest mniejsze niż w osoczu i występuje mniej więcej w tym samym czasie. Krwinki czerwone są prawdopodobnie drugim kompartmentem 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

Średni klirens nerkowy metforminy jest większy niż 500 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 do około 6,5 godziny. W zaburzeniach czynności nerek klirens nerkowy jest zmniejszony proporcjonalnie do klirensu kreatyniny, w związku z tym okres półtrwania jest wydłużony. Prowadzi to do zwiększenia stężenia metforminy w osoczu.

Szczególne grupy pacjentów

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna silikonowana
Kopowidon
Powidon K-29/32
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki (Opadry II biały 33G28707):

Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E 171)
Laktoza jednowodna
Makrogol
Triacetyna

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. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.
Opakowania zawierające 30 tabletek powlekanych.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

GEDEON RICHTER POLSKA Sp. z o.o.
ul. Ks. J. Poniatowskiego 5
05-825 Grodzisk Mazowiecki

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 27940

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 lipca 2023

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO