

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Metformin hydrochloride ELC, 500 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Metformin hydrochloride ELC, 500 mg:

Każda tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 500 mg metforminy chlorowodoru.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6. 1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o przedłużonym uwalnianiu.

Metformin hydrochloride ELC, 500 mg:

Biała lub prawie biała tabletka w kształcie kapsułki o 18 mm długości, 9 mm szerokości i 6 mm grubości, obustronnie wypukła, ze ściętymi krawędziami, czasami marmurkowa, z wytłoczonym napisem „L001” po jednej stronie i gładka po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie cukrzycy typu 2 u dorosłych, zwłaszcza u pacjentów z nadwagą, u których stosowanie samej diety i aktywność fizyczna nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii.

Produkt leczniczy Metformin hydrochloride ELC, 500 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu 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)

Stosowanie w monoterapii w cukrzycy typu 2 i w leczeniu skojarzonym z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi:

- Zwykle stosowana dawka początkowa produktu leczniczego Metformin hydrochloride ELC, 500 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu to jedna tabletka raz na dobę.
- Po 10 do 15 dniach leczenia 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 to 4 tabletki na dobę.
- Dawkę należy zwiększać stopniowo, o 500 mg w odstępach co 10 do 15 dni, do maksymalnej dawki 2000 mg raz na dobę przyjmowanej podczas kolacji. Jeśli kontrola glikemii nie zostanie osiągnięta po zastosowaniu produktu leczniczego Metformin hydrochloride ELC, 500 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu w dawce 2000 mg raz na dobę, należy rozważyć zastosowanie produktu leczniczego Metformin hydrochloride ELC, 500 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu w dawce 1000 mg dwa razy na dobę, przy czym obie dawki należy podawać podczas posiłku. Jeśli nadal nie udaje się uzyskać kontroli glikemii, produkt leczniczy można zmienić na metforminę w standardowych tabletkach do maksymalnej dawki 3000 mg na dobę.
- U pacjentów już leczonych metforminą w tabletkach, początkowa dawka produktu leczniczego Metformin hydrochloride ELC, 500 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu powinna

odpowiadać dobowej dawce metforminy w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu. U pacjentów leczonych metforminą w dawce powyżej 2000 mg na dobę nie zaleca się zmiany produktu leczniczego na produkt leczniczy Metformin hydrochloride ELC, 500 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

- Jeśli planowana jest zmiana z innego doustnego leku przeciwcukrzycowego na produkt leczniczy Metformin hydrochloride ELC, 500 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu: należy odstawić inny lek i rozpocząć leczenie produktem leczniczym Metformin hydrochloride ELC, 500 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu w podanej powyżej dawce.

Leczenie skojarzone z insuliną

Metforminę i insulinę można stosować w leczeniu skojarzonym, aby uzyskać lepszą kontrolę stężenia glukozy we krwi. Zazwyczaj dawka początkowa produktu leczniczego Metformin hydrochloride ELC, 500 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu to jedna tabletka 500 mg raz na dobę, natomiast dawkę insuliny dostosowuje się na podstawie pomiarów stężenia glukozy we krwi.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności nerek

Wartość GFR należy oznaczyć przed rozpoczęciem leczenia produktami leczniczymi zawierającymi metforminę, a następnie powtarzać badanie co najmniej raz w roku. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem dalszej progresji zaburzeń 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	2000 mg	Można rozważyć zmniejszenie dawki w związku z pogarszającą się czynnością nerek.
45–59	2000 mg	Przed rozważeniem rozpoczęcia leczenia metforminą należy przeanalizować czynniki, które mogą zwiększać ryzyko kwasicy mleczanowej (patrz punkt 4.4). Dawka początkowa nie jest większa niż połowa dawki maksymalnej.
30–44	1000 mg	
<30	-	Stosowanie metforminy jest przeciwwskazane.

Dzieci i młodzież

Ze względu na brak dostępnych danych nie należy stosować produktu leczniczego Metformin hydrochloride ELC, 500 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu u dzieci.

Sposób podawania

Tabletkę należy połknąć w całości, popijając szklanką wody; nie żuć.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na metforminę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- Każdy rodzaj ostrej kwasicy metabolicznej (np. kwasica mleczanowa, cukrzycowa kwasica ketonowa);
- Cukrzycowy stan przedśpiączkowy;

- Ciężka niewydolność nerek (GFR <30 ml/min);
- Ostre stany mogące wpływać na czynności nerek, takie jak:
 - odwodnienie,
 - ciężkie zakażenie,
 - wstrząs;
- Choroby mogące wywoływać niedotlenienie tkanek (zwłaszcza choroby ostre lub zaostrzenie chorób przewlekłych) np.:
 - zdekompensowana 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 przypadku ostrego pogorszenia czynności nerek lub choroby układu krążeniowo-oddechowego bądź posocznicy. Nagromadzenie metforminy występuje w przypadku ostrego pogorszenia czynności nerek i zwiększa ryzyko kwasicy mleczanowej.

W przypadku odwodnienia (ciężka biegunka lub wymioty, gorączka lub zmniejszona podaż płynów) należy zalecić pacjentowi tymczasowe odstawienie metforminy i skontaktowanie się z lekarzem.

U pacjentów leczonych metforminą należy ostrożnie rozpoczynać leczenie produktami leczniczymi, które mogą powodować ostre zaburzenia czynności nerek (takimi jak leki hipotensyjne, diuretyki i NLPZ). Inne czynniki ryzyka kwasicy mleczanowej to nadmierne spożycie alkoholu, niewydolność wątroby, niedostatecznie kontrolowana cukrzyca, ketoza, długotrwałe głodzenie i wszelkie stany związane z niedotlenieniem, a także jednoczesne stosowanie produktów leczniczych, które mogą powodować kwasicę mleczanową (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Pacjentów i (lub) opiekunów należy poinformować o ryzyku wystąpienia kwasicy mleczanowej. Kwasica mleczanowa charakteryzuje się dusznością, kwasicą, bólem brzucha, skurczami mięśni, osłabieniem i hipotermią, po których następuje śpiączka. W przypadku wystąpienia podejrzanych objawów pacjent powinien przerwać stosowanie metforminy i natychmiast zgłosić się do lekarza. Odchylenia od wartości prawidłowych w wynikach badań laboratoryjnych obejmują: zmniejszenie 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 należy ocenić przed rozpoczęciem leczenia, a następnie w regularnych odstępach czasu, patrz punkt 4.2. Stosowanie metforminy jest przeciwwskazane u pacjentów z GFR <30 ml/min i należy ją tymczasowo odstawić w razie wystąpienia stanów wpływających na czynność nerek, patrz punkt 4.3.

Czynność serca:

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.

Stosowanie metforminy jest przeciwwskazane u pacjentów z ostrą i niestabilną niewydolnością serca (patrz punkt 4.3).

Podawanie środków kontrastowych zawierających jod:

Donaczyniowe podanie środków kontrastowych zawierających jod może prowadzić do nefropatii wywołanej środkiem kontrastowym, powodując nagromadzenie metforminy i zwiększone ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej. Metforminę należy odstawić przed lub w trakcie badania obrazowego i wznowić jej stosowanie nie wcześniej niż po upływie co najmniej 48 godzin po ponownej ocenie czynności nerek i stwierdzeniu, że jest ona stabilna, patrz punkty 4.2 i 4.5.

Zabieg chirurgiczny:

Metforminę należy odstawić na czas zabiegu chirurgicznego w znieczuleniu ogólnym, podpajęczynówkowym lub zewnątrzoponowym. Leczenie można wznowić nie wcześniej niż po upływie 48 godzin po zabiegu chirurgicznym lub wznowieniu żywienia doustnego i pod warunkiem ponownej oceny czynności nerek i stwierdzenia, że jest ona stabilna.

Inne środki ostrożności:

Wszyscy pacjenci powinni kontynuować stosowanie diety, rozkładając spożycie węglowodanów na równe porcje w ciągu dnia. Pacjenci z nadwagą powinni kontynuować stosowanie diety niskokalorycznej.

Należy regularnie przeprowadzać rutynowe badania laboratoryjne w celu monitorowania cukrzycy.

Metformina stosowana w monoterapii nie powoduje hipoglikemii, chociaż zaleca się zachowanie ostrożności, gdy jest ona stosowana w skojarzeniu z insuliną lub innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (np. pochodnymi sulfonilomocznika lub meglitynidami).

W kale mogą pojawić się otoczki tabletek. Należy poinformować pacjentów, że jest to zjawisko prawidłowe.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Substancje, w przypadku których jednoczesne stosowanie nie jest zalecane

Alkohol

Zatrucie alkoholem wiąże się z podwyższonym ryzykiem kwasicy mleczanowej, szczególnie w przypadkach głodzenia, niedożywienia lub zaburzeń czynności wątroby.

Środki kontrastowe zawierające jod

Metforminę należy odstawić przed lub w trakcie badania obrazowego i wznowić jej stosowanie nie wcześniej niż po upływie co najmniej 48 godzin po ponownej ocenie czynności nerek i stwierdzeniu, że jest ona stabilna, patrz punkty 4.2 i 4.4.

Skojarzenia wymagające zachowania szczególnych środków ostrożności

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 diuretyki, zwłaszcza diuretyki pętlowe. Podczas rozpoczynania stosowania lub podawania tych produktów leczniczych w skojarzeniu z metforminą konieczne jest ścisłe monitorowanie czynności nerek.

Produkty lecznicze, które wykazują wewnętrzną aktywność hiperglikemiczną [np. glikokortykosteroidy (podawane ogólnoustrojowo i miejscowo) oraz sympatykomimetyki]

Może zająć konieczność częstszego monitorowania stężenia glukozy we krwi, zwłaszcza na początku leczenia. Jeśli to konieczne, należy dostosować dawkę metforminy podczas leczenia skojarzonego z tymi produktami leczniczymi i po ich odstawieniu.

Transportery kationów organicznych (ang. organic cation transporter, OCT)

Metformina jest substratem obu transporterów OCT1 i OCT2.

Jednoczesne podawanie metforminy z:

- inhibitorami OCT1 (np. werapamilem) może zmniejszać skuteczność metforminy;
- induktorami OCT1 (np. ryfampicyną) może zwiększać wchłanianie metforminy z przewodu pokarmowego i skuteczność metforminy;
- inhibitorami OCT2 (np. cymetydyną, dolutegrawirem, ranolazyną, trimetoprimem, wandetanibem, izawukonazolem) może zmniejszać wydalanie metforminy przez nerki i tym samym prowadzić do zwiększenia stężenia metforminy w osoczu;
- inhibitorami zarówno OCT1, jak i OCT2 (np. kryzotynibem, olaparybem) może zmieniać

skuteczność i eliminację metforminy 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 potrzeby można rozważyć modyfikację dawki metforminy, ponieważ inhibitory/induktory OCT mogą wpływać na skuteczność metforminy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Niekontrolowana cukrzyca w ciąży (cukrzyca ciężarnych lub cukrzyca trwała) wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wad wrodzonych i śmiertelności okołoporodowej.

Ograniczone dane dotyczące stosowania metforminy u kobiet w ciąży nie wskazują na podwyższone ryzyko występowania wad wrodzonych. W badaniach na zwierzętach nie wykazano szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój zarodka lub płodu, przebieg porodu lub rozwój w okresie postnatalnym (patrz punkt 5.3).

Jeśli pacjentka planuje zajść w ciążę oraz w okresie ciąży, nie zaleca się leczenia metforminą w przypadku zaburzonej kontroli glikemii lub cukrzycy. W przypadku cukrzycy zaleca się stosowanie insuliny w celu utrzymania wartości stężenia glukozy we krwi na poziomie jak najbardziej zbliżonym do prawidłowego, aby zmniejszyć ryzyko wad rozwojowych płodu.

Karmienie piersią

Metformina przenika do mleka ludzkiego. U noworodków/niemowląt karmionych piersią nie zaobserwowano działań niepożądanych. Jednak ze względu na ograniczone dane nie zaleca się karmienia piersią podczas leczenia metforminą. Decyzję o tym, czy przerwać karmienie piersią należy podjąć, biorąc pod uwagę korzyści wynikające z karmienia piersią i potencjalne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych u dziecka.

Płodność

Metformina nie miała wpływu na płodność samców ani samic szczurów, gdy podawano ją w dawkach do 600 mg/kg mc. na dobę, co stanowi około trzykrotność maksymalnej zalecanej dawki dobowej 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 dlatego nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

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

4.8 Działania niepożądane

Dane uzyskane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu oraz z kontrolowanych badań klinicznych wskazują, że działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych produktem leczniczym Metformin hydrochloride ELC, 500 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu są podobne pod względem rodzaju i nasilenia do działań niepożądanych zgłaszanych u pacjentów leczonych metforminą w postaci o natychmiastowym uwalnianiu.

Na początku leczenia najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi są nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha i utrata apetytu, które w większości przypadków ustępują samoistnie.

Następujące działania niepożądane mogą wystąpić podczas stosowania produktu leczniczego Metformin hydrochloride ELC, 500 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

Częstość występowania działań niepożądanych określono w następujący sposób:

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.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo rzadko	Kwasica mleczanowa (patrz punkt 4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania). Zmniejszenie wchłaniania witaminy B12 ze zmniejszeniem jej stężenia w surowicy podczas długotrwałego stosowania metforminy. Zaleca się uwzględnienie takiej etiologii, jeśli u pacjenta występuje niedokrwistość megaloblastyczna.
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 w większości przypadków ustępują samoistnie. Powolne zwiększanie dawki może również poprawić tolerancję produktu leczniczego ze strony przewodu pokarmowego.
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo rzadko	Pojedyncze doniesienia dotyczyły nieprawidłowych wyników prób wątrobowych lub zapalenia wątroby ustępujących po odstawieniu metforminy.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo rzadko	Reakcje skórne, takie jak rumień, świąd i 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

Po zastosowaniu metforminy w dawkach do 85 g nie obserwowano hipoglikemii, chociaż w takich przypadkach występowała kwasica mleczanowa. Znaczne przedawkowanie metforminy lub współistnienie innych czynników ryzyka może prowadzić do kwasicy mleczanowej. Kwasica mleczanowa jest nagłym stanem zagrażającym zdrowiu lub życiu i wymaga leczenia szpitalnego. Najbardziej skuteczną metodą usuwania mleczanów i metforminy z organizmu jest hemodializa.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: doustne leki hipoglikemizujące

Kod ATC: A 10 BA 02

Metformina jest biguanidem o działaniu przeciwhiperglikemicznym obniżającym zarówno podstawowe, jak i poposiłkowe stężenie glukozy w osoczu. Substancja ta nie pobudza wydzielania insuliny i dlatego nie powoduje hipoglikemii.

Mechanizm działania

Metformina może działać w 3 mechanizmach:

- zmniejszenie wytwarzania glukozy w wątrobie poprzez hamowanie glukoneogenezy i glikogenolizy
- w mięśniach poprzez zwiększenie wrażliwości na insulinę, poprawę obwodowego wychwytu glukozy i jej wykorzystania
- oraz opóźnienie wchłaniania glukozy w jelitach.

Metformina stymuluje wewnątrzkomórkową syntezę glikogenu, oddziałując na syntazę glikogenową. Metformina zwiększa zdolność transportową wszystkich typów błonowych transporterów glukozy (GLUT).

Działanie farmakodynamiczne

W badaniach klinicznych głównym nieglikemicznym efektem działania metforminy jest stabilizacja masy ciała lub niewielka utrata masy ciała.

U ludzi, niezależnie od wpływu na glikemię, metformina w postaci o natychmiastowym uwalnianiu ma korzystny wpływ na metabolizm lipidów. Wykazano to w odniesieniu do dawek terapeutycznych w kontrolowanych, średnio- lub długoterminowych badaniach klinicznych: metformina w postaci o natychmiastowym uwalnianiu zmniejsza stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL oraz trójglicerydów. Podobnego działania nie wykazano w przypadku produktu leczniczego w postaci o przedłużonym uwalnianiu, prawdopodobnie z powodu jego podawania wieczorem, natomiast może dojść do zwiększenia stężenia trójglicerydów.

Skuteczność kliniczna:

Leczenie cukrzycy typu 2

W prospektywnym, randomizowanym badaniu (UKPDS) ustalono długotrwałe korzyści z intensywnej kontroli glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2 i nadwagą, leczonych metforminą w postaci o natychmiastowym uwalnianiu w ramach leczenia pierwszego rzutu po niepowodzeniu leczenia dietą.

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

- istotne zmniejszenie bezwzględego ryzyka wszelkich powikłań związanych z cukrzycą w grupie leczonej metforminą (29,8 zdarzeń/1000 pacjentolat) w porównaniu z grupą leczoną samą dietą (43,3 zdarzeń/1000 pacjentolat), $p = 0,0023$ oraz w porównaniu z łącznymi wynikami w grupach leczonych pochodną sulfonilomocznika oraz insuliną w monoterapii, (40,1 zdarzeń/1000 pacjentolat),

$p = 0,0034$;

- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka zgonu związanego z cukrzycą: metformina 7,5 zdarzeń/1000 pacjentolat, w porównaniu z grupą leczoną samą dietą 12,7 zdarzeń/1000 pacjentolat, $p = 0,017$;
- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka śmiertelności całkowitej: metformina 13,5 zdarzeń/1000 pacjentolat w porównaniu z grupą leczoną samą dietą 20,6 zdarzeń/1000 pacjentolat ($p = 0,011$) oraz w porównaniu z łącznymi wynikami w grupach leczonych pochodną sulfonilomocznika oraz insuliną w monoterapii, 18,9 zdarzeń/1000 pacjentolat ($p = 0,021$);
- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka zawału mięśnia sercowego: metformina 11 zdarzeń/1000 pacjentolat, w porównaniu z grupą leczoną samą dietą 18 zdarzeń/1000 pacjentolat ($p = 0,01$).

W przypadku metforminy stosowanej w leczeniu drugiego rzutu w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika nie wykazano korzyści w zakresie wyników klinicznych.

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po doustnym podaniu tabletki o przedłużonym uwalnianiu wchłanianie metforminy jest znacznie opóźnione w porównaniu z tabletką o natychmiastowym uwalnianiu, przy czym T_{max} występuje po 7 godzinach (T_{max} dla tabletki o natychmiastowym uwalnianiu wynosi 2,5 godziny).

Produkt biorównoważny ma następujące właściwości

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

Zmienność wewnątrzsobnicza C_{max} i AUC dla metforminy w postaci o przedłużonym uwalnianiu jest porównywalna do zmienności wewnątrzsobniczej obserwowanej w przypadku stosowania metforminy w tabletkach o natychmiastowym uwalnianiu.

Po podaniu tabletki o przedłużonym uwalnianiu na czczo, wartość AUC zmniejsza się o 30% (zarówno C_{max} , jak i T_{max} pozostają niezmienione).

Skład posiłku nie wpływa na wchłanianie metforminy z produktu leczniczego w postaci o przedłużonym uwalnianiu.

Po wielokrotnym podaniu do 2000 mg metforminy nie obserwuje się kumulacji.

Dystrybucja

Wiązanie z białkami osocza jest nieznaczne. Metformina przenika do erytrocytów. Stężenie maksymalne we krwi jest niższe niż stężenie maksymalne w osoczu i pojawia się mniej więcej w tym samym czasie. Krwinki czerwone stanowią najprawdopodobniej drugi przedział dystrybucji. Średnia objętość dystrybucji (V_d) mieściła się w granicach od 63 do 276 l.

Metabolizm

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

Eliminacja

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

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

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Dostępne dane dotyczące pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek są niewystarczające i nie można dokonać wiarygodnego oszacowania ogólnoustrojowej ekspozycji na metforminę w tej grupie pacjentów w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek. Dlatego dawkę należy modyfikować z uwzględnieniem klinicznej skuteczności/tolerancji (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Magnezu stearynian
Karmeloza sodowa
Hypromeloza 100.000 mPas

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Metformin hydrochloride ELC, 500 mg:

Blister z gładkiej folii PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Blistry po 30, 60, 90 tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowywania 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

Inventia Healthcare B.V.,
Graaf Engelbertlaan 75,
4837DS Breda,
Holandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Metformin hydrochloride ELC, 500 mg: 27883

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