

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zenofor SR, 500 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o przedłużonym uwalnianiu.

Białawe, owalne, dwustronnie wypukłe tabletki powlekane, gładkie po obu stronach, o wymiarach około 15,00 × 8,5 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 odpowiedniej kontroli glikemii.

Lek Zenofor SR może być stosowany 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)

Monoterapia w leczeniu cukrzycy typu 2 i leczenie skojarzone z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi:

- Zazwyczaj dawka początkowa to jedna tabletki raz na dobę przyjmowana z wieczornym posiłkiem.
- Po 10 - 15 dniach należy dostosować dawkę na podstawie pomiaru stężenia glukozy we krwi. Stopniowe zwiększanie dawki może poprawić tolerancję produktu leczniczego w przewodzie pokarmowym. Maksymalna zalecana dawka to 4 tabletki na dobę przyjmowane z wieczornym posiłkiem.
- Dawkę należy zwiększać o 500 mg w odstępach co 10-15 dni do maksymalnej dawki 2000 mg raz na dobę, przyjmowanej z wieczornym posiłkiem. Jeśli po zastosowaniu produktu Zenofor SR w dawce 2000 mg raz na dobę nie uzyska się właściwej kontroli stężenia glukozy, należy rozważyć podawanie produktu Zenofor SR w dawce 1000 mg dwa razy na dobę, przy czym obie dawki należy przyjmować z posiłkiem. Jeśli nadal nie uzyska się kontroli glikemii, można zmienić leczenie pacjenta na stosowanie standardowej tabletki metforminy

- w maksymalnej dawce 3000 mg na dobę.
- W przypadku pacjentów uprzednio leczonych metforminą w tabletkach, początkowa dawka leku Zenofor SR powinna odpowiadać dobowej dawce metforminy w tabletkach o natychmiastowym uwalnianiu. W przypadku pacjentów przyjmujących uprzednio tabletki metforminy w dawce powyżej 2000 mg na dobę, nie zaleca się zmiany na produkt Zenofor SR.
- W przypadku planowanej zamiany z innego doustnego leku przeciwcukrzycowego należy odstawić ten produkt i rozpocząć podawanie produktu leczniczego Zenofor SR w dawce określonej powyżej.

Leczenie skojarzone z insuliną:

Metformina i insulina mogą być stosowane w leczeniu skojarzonym w celu osiągnięcia lepszej kontroli stężenia glukozy we krwi. Zwykle początkowa dawka produktu leczniczego Zenofor SR to jedna tabletką raz na dobę przyjmowana z wieczornym posiłkiem, natomiast dawkę insuliny dostosowuje się na podstawie wyników badania stężenia glukozy we krwi.

Pacjenci w podeszłym wieku

Z uwagi na ryzyko zaburzenia 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).

Korzyści w zmniejszeniu ryzyka lub opóźnienia wystąpienia cukrzycy typu 2 u pacjentów w wieku 75 lat i starszych (patrz punkt 5.1) nie zostały ustalone, dlatego nie zaleca się rozpoczynania stosowania metforminy u tych pacjentów (patrz punkt 4.4).

Zaburzenie czynności nerek

Wartość GFR należy oznaczyć przed rozpoczęciem leczenia produktem 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 okoliczności
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 odpowiednich danych, metforminy nie należy stosować u dzieci.

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 mogące prowadzić do zaburzenia czynności nerek, takie jak:
 - odwodnienie,
 - ciężkie zakażenie,
 - wstrząs.
 - Choroby, które mogą być przyczyną niedotlenienia tkanek (szczególnie choroby o ostrym przebiegu lub zaostrzenie chorób przewlekłych), takie jak:
 - niewyrównana niewydolność serca,
 - niewydolność oddechowa,
 - niedawno przebyty zawał serca,
 - 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 zaprzestać stosowania metforminy i zwrócić 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. Metformina jest przeciwwskazana u pacjentów z GFR <30 ml/min i należy ją tymczasowo odstawić w razie występowania stanów wpływających na czynność nerek, patrz punkt 4.3.

Czynność mięśnia sercowego

Pacjenci z niewydolnością serca są bardziej narażeni na wystąpienie niedotlenienia i niewydolności nerek. Metformina może być stosowana u pacjentów ze stabilną, przewlekłą niewydolnością serca, jeżeli regularnie kontroluje się czynność serca i czynność nerek.

Metformina jest przeciwwskazana u pacjentów z ostrą i niestabilną niewydolnością serca (patrz

punkt 4.3).

Pacjenci w podeszłym wieku

Ze względu na ograniczone dane dotyczące skuteczności terapeutycznej w zmniejszeniu ryzyka lub opóźnienia wystąpienia cukrzycy typu 2 u pacjentów w wieku 75 lat i starszych nie zaleca się rozpoczynania stosowania metforminy u tych pacjentów.

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

Wszyscy pacjenci powinni kontynuować dietę z regularnym przyjmowaniem węglowodanów w ciągu dnia. Pacjenci z nadwagą powinni kontynuować dietę z ograniczoną podażą kalorii. Należy regularnie wykonywać badania laboratoryjne rutynowo stosowane 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 nie wywołuje hipoglikemii, ale zaleca się ostrożność, gdy jest stosowana w skojarzeniu z insuliną lub innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (np. pochodne sulfonilomocznika lub meglitynidy).

Otoczki tabletek mogą być obecne w kale. Należy poinformować pacjentów, że jest to prawidłowe.

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 i nie wolno wznowiać jej stosowania przez co najmniej 48 godzin po badaniu, po czym można wznowić podawanie metforminy pod warunkiem ponownej oceny czynności nerek i stwierdzeniu, że jest ona

stabilna, patrz punkty 4.2 i 4.4.

Skojarzenia leków wymagające środków ostrożności podczas stosowania

Pewne produkty lecznicze mogą wywierać niekorzystne działanie na czynność nerek, co może zwiększać ryzyko kwasicy mleczanowej, np. niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym selektywne inhibitory cyklooksygenazy (COX) II, inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny II i leki moczopędne, w szczególności pętlowe. W razie rozpoczynania stosowania lub stosowania takich produktów 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 konieczności, w czasie leczenia odpowiednim produktem leczniczym i po jego odstawieniu należy dostosować dawkę metforminy.

Nośniki kationu organicznego (ang. OCT, Organic cation transporters)

Metformina jest substratem obu nośników OCT1 i OCT2.

Stosowanie metforminy jednocześnie z:

- Inhibitorami OCT1 (takim jak werapamil) może zmniejszyć skuteczność metforminy.
- Induktorami OCT1 (takim jak ryfampicyna) może zwiększyć absorpcję z przewodu pokarmowego i skuteczność metforminy.
- Inhibitorami OCT2 (takimi jak cymetydyna, dolutegrawir, ranolazyna, trymetoprim, 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 jednocześnie z metforminą, stężenie metforminy w osoczu może się zwiększyć. W razie konieczności 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/novorodka po ekspozycji na metforminę w fazie prekoncepcyjnej i (lub) w czasie ciąży.

Istnieją ograniczone i niejednoznaczne dowody wpływu metforminy na długoterminowe wyniki dotyczące masy ciała dzieci narażonych w okresie życia płodowego. Wydaje się, że metformina nie wpływa na rozwój motoryczny i społeczny u dzieci w wieku do 4 lat, które były narażone na metforminę w okresie życia płodowego, chociaż dane dotyczące długoterminowych wyników są ograniczone. Jeśli jest to klinicznie konieczne, stosowanie metforminy można rozważyć w czasie ciąży i w fazie prekoncepcyjnej jako uzupełnienie leczenia insuliną lub alternatywę dla insuliny.

Karmienie piersią

Metformina przenika do mleka ludzkiego. Nie obserwowano działań niepożądanych u karmionych piersią noworodków/niemowląt. Z uwagi na dostępność jedynie ograniczonych danych, nie zaleca się stosowania metforminy w trakcie 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 stosując metforminę w dawkach do 600 mg/kg mc./dobę, czyli w dawkach około trzy 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 ostrzec pacjentów o ryzyku wystąpienia hipoglikemii w przypadku stosowania metforminy w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi (np. pochodne sulfonilomocznika, insulina lub meglitynidy).

4.8 Działania niepożądane

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

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

Następujące działania niepożądane mogą wystąpić podczas leczenia metforminą

Częstość występowania działań niepożądanych jest definiowana w następujący sposób: bardzo często $\geq 1/10$; często $\geq 1/100$, $< 1/10$; niezbyt często $\geq 1/1000$, $< 1/100$; rzadko $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$; 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 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

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

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,

fax: +48 22 49-21-309,

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego w Polsce.

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych będzie można zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

4.9 Przedawkowanie

Nie obserwowano hipoglikemii po zastosowaniu metforminy w dawkach 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 musi być leczona w szpitalu. Najskuteczniejszą metodą usuwania mleczanów i metforminy z organizmu jest hemodializa.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki obniżające stężenie glukozy we krwi z wyłączeniem insuliny.

Pochodne biguanidu.

Kod ATC: A10BA02

Mechanizm działania

Metformina jest biguanidem o działaniu przeciwhiperglikemicznym, zmniejszającym hiperglikemię w osoczu na czczo i po posiłkach. Nie pobudza wydzielania insuliny przez co nie powoduje hipoglikemii.

Metformina zmniejsza podstawową hiperinsulinemię, a w połączeniu z insuliną zmniejsza zapotrzebowanie na insulinę.

Metformina wykazuje działanie przeciwcukrzycowe w następujących mechanizmach:

Metformina zmniejsza wytwarzanie glukozy w wątrobie

Metformina ułatwia obwodowy wychwyt i wykorzystanie glukozy, częściowo poprzez zwiększenie działania insuliny. Metformina zmienia obrót glukozy w jelitach: zwiększa się wchłanianie 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 zastosowanie metforminy wiązało się z utrzymaniem masy ciała lub z niewielką utratą masy ciała.

Metformina jest aktywatorem kinazy białkowej monofosforanu adenozy (AMPK) i zwiększa zdolność transportową wszystkich typów błonowych transporterów glukozy (GLUTs).

Skuteczność kliniczna

W prospektywnym randomizowanym badaniu (UKPDS) wykazano długotrwałe korzyści z intensywnej kontroli stężenia glukozy we krwi u pacjentów z nadwagą, z cukrzycą typu 2, którym po nieskutecznym leczeniu samą dietą, w ramach leczenia pierwszego rzutu podawano metforminę o natychmiastowym uwalnianiu. Analiza wyników pacjentów z nadwagą leczonych metforminą po nieskutecznym leczeniu samą dietą wykazała:

- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka wszystkich związanych z cukrzycą powikłań w grupie leczonej metforminą (29,8 zdarzeń/1000 pacjento-lat) w porównaniu z grupą leczoną samą dietą (43,3 zdarzeń/1000 pacjento-lat), $p=0,0023$, oraz 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: metformina 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 z jakiegokolwiek przyczyny: metformina 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 wystąpienia zawału serca: metformina 11 zdarzeń/1000 pacjento-lat, w porównaniu z grupą leczoną tylko dietą 18 zdarzeń/1000 pacjento-lat ($p=0,01$).

W przypadku stosowania metforminy jako leczenia drugiego rzutu w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika, nie wykazano korzyści związanych z wynikiem klinicznym.

W cukrzycy typu 1 skojarzone leczenie metforminą i insuliną zastosowano u wybranych pacjentów, ale nie ustalono klinicznych korzyści wynikających z takiego skojarzonego leczenia.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

W stanie stacjonarnym, podobnie jak w przypadku stosowania leku w postaci o natychmiastowym uwalnianiu, C_{max} i AUC nie zwiększają się proporcjonalnie do podanej dawki. Wartość AUC po jednorazowym podaniu doustnym 2000 mg metforminy w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu jest zbliżona do wartości występującej po podaniu 1000 mg metforminy w postaci tabletek 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 postaci o natychmiastowym uwalnianiu.

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

Skład posiłku nie ma wpływu na wchłanianie metforminy z postaci o przedłużonym uwalnianiu.

Po wielokrotnym podawaniu metforminy w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, w dawce do 2000 mg, nie zaobserwowano kumulacji leku.

Dystrybucja

Wiązanie z białkami osocza jest nieznaczne. Metformina przenika do erytrocytów. Maksymalne stężenie we krwi jest mniejsze niż maksymalne stężenie w osoczu, występuje natomiast w przybliżeniu w tym samym czasie. Krwinki czerwone stanowią prawdopodobnie drugi przedział dystrybucji. Średnia objętość dystrybucji (V_d) mieści się w zakresie od 63 do 276 l.

Metabolizm

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

Wydalanie

Klirens nerkowy metforminy wynosi >400 ml/min, co wskazuje, że metformina jest wydalana w wyniku przesączania kłębuszkowego i wydzielania kanalikowego. Po podaniu dawki doustnej pozorny końcowy okres półtrwania wynosi około 6,5 godziny.

W przypadku zaburzenia czynności nerek, klirens nerkowy jest zmniejszony proporcjonalnie do klirensu kreatyniny i z tego powodu okres półtrwania w fazie eliminacji jest dłuższy, powodując zwiększenie stężenia metforminy w osoczu.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki: kwas stearynowy, szelak, powidon (K30), krzemionka koloidalna bezwodna, magnezu stearynian

Otoczka tabletki: hypromeloza (15 cps), hydroksypropyloceluloza, tytanu dwutlenek (E 171), glikol propylenowy, makrogol 6000, talk.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Zenofor SR jest dostępny w opakowaniach po 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 180 lub 600 tabletek, pakowanych w blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zentiva, k.s.
U kabelovny 130
Dolní Měcholupy
102 37 Praga 10
Republika Czeska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie numer: 26393

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 07.05.2021

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

02/2023