

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Meladine SR, 750 mg, tabletki o przedłużonym uwalnieniu
Meladine SR, 1000 mg, tabletki o przedłużonym uwalnieniu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

750 mg: Jedna tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 750 mg metforminy chlorowodoru, co odpowiada 585 mg metforminy.

1000 mg: Jedna tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 1000 mg metforminy chlorowodoru, co odpowiada 780 mg metforminy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

750 mg: Białe do prawie białych, obustronnie wypukłe, podłużne, niepowlekne tabletki o wymiarach 19,2 mm x 9,3 mm z wytłoczonym napisem „FN2” po jednej stronie i gładkie po drugiej.

1000 mg: Białe do prawie białych, obustronnie wypukłe, podłużne, niepowlekne tabletki o wymiarach 22,2 mm x 11,0 mm z wytłoczonym napisem „FN3” po jednej stronie i gładkie po drugiej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zmniejszenie ryzyka lub opóźnienie wystąpienia cukrzycy typu 2 u dorosłych pacjentów z nadwagą z IGT* i (lub) IFG* i (lub) podwyższonym stężeniem HbA1C, u których:

- występuje podwyższone ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2 (patrz punkt 5.1) oraz
- nadal występuje progresja w kierunku cukrzycy typu 2 pomimo wprowadzenia intensywnej zmiany stylu życia w okresie od 3 do 6 miesięcy

Leczenie za pomocą Meladine SR musi być oparte na wyniku oceny ryzyka uwzględniającym odpowiednie pomiary kontroli glikemii, jak też dowody na podwyższone ryzyko sercowo-naczyniowe (patrz punkt 5.1).

Zmiany stylu życia należy kontynuować po rozpoczęciu leczenia metforminą, chyba że pacjent nie będzie w stanie ich nadal stosować ze względów medycznych.

*IGT: nieprawidłowa tolerancja glukozy; IFG: nieprawidłowe stężenie glukozy na czczo

Leczenie cukrzycy typu 2 u dorosłych, zwłaszcza u pacjentów z nadwagą, kiedy stosowana dieta i ćwiczenia fizyczne nie pozwalają uzyskać właściwej kontroli glikemii.

Lek Meladine SR można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli z prawidłową czynnością nerek ($GFR \geq 90 \text{ mL/min}$)

Zmniejszenia ryzyka lub opóźnienie wystąpienia cukrzycy typu 2

- Leczenie metforminą należy brać pod uwagę w sytuacji, gdy nie uda się uzyskać odpowiedniej kontroli glikemii pomimo wprowadzenia intensywnej zmiany stylu życia w okresie od 3 do 6 miesięcy.
- Leczenie należy rozpocząć od jednej tabletki 500 mg raz na dobę, podczas posiłku wieczornego.
- Po 10–15 dniach zaleca się dostosowanie dawki na podstawie pomiarów stężenia glukozy we krwi (wyniki doustnego testu obciążenia glukozą, ang. *oral glucose tolerance test*, OGTT i (lub) FPG (oznaczenia stężenia glukozy w osoczu na czczo) i (lub) HbA1C powinny pozostawać w zakresie prawidłowym). Powolne zwiększanie dawki może poprawić tolerancję żołądkowo-jelitową. Maksymalna zalecana dawka wynosi 2000 mg raz na dobę, podczas posiłku wieczornego.
- Zaleca się regularne monitorowanie (co 3–6 miesięcy) stanu glikemii (wyniki testu OGTT i (lub) FPG i (lub) HbA1c), jak również czynników ryzyka, aby ocenić, czy leczenie należy kontynuować, zmodyfikować, czy przerwać.
- Decyzja o ponownej ocenie leczenia jest wymagana również w przypadku, gdy pacjent wdroży modyfikacje w zakresie diety i (lub) aktywności fizycznej lub gdy zmiany stanu zdrowia pacjenta umożliwią większą interwencję dotyczącą stylu życia.

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

- Zazwyczaj dawka początkowa wynosi 500 mg raz na dobę.
- Po 10–15 dniach należy dostosować dawkę na podstawie stężenia glukozy we krwi. Stopniowe zwiększanie dawki może poprawić tolerancję produktu leczniczego w przewodzie pokarmowym. Maksymalna zalecana dawka to 2000 mg na dobę.
- Dawkę należy zwiększać o 500 mg w odstępach co 10-15 dni do dawki maksymalnej 2000 mg stosowanej raz na dobę razem z wieczornym posiłkiem. Jeśli podawanie produktu Meladine SR w dawce 2000 mg raz na dobę nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii, należy rozważyć przyjmowanie produktu Meladine SR w dawce 1000 mg dwa razy na dobę; obie dawki należy przyjmować z posiłkiem. Jeśli w dalszym ciągu nie można uzyskać odpowiedniej kontroli glikemii, można zamienić produkt na standardową metforminę (tabletki) o natychmiastowym uwalnianiu, w maksymalnej dawce 3000 mg na dobę.
- U pacjentów już leczonych metforminą, dawka początkowa produktu Meladine SR powinna być równoważna dawce dobowej metforminy w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu. U pacjentów leczonych metforminą w dawce powyżej 2000 mg na dobę w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu, nie zaleca się zamiany na produkt Meladine SR.
- W przypadku planowanej zamiany innego doustnego leku przeciwcukrzycowego należy odstawić poprzednio stosowany produkt leczniczy i zastosować Meladine SR w dawce określonej powyżej.
- Produkty Meladine SR 750 mg i Meladine SR 1000 mg są przeznaczone dla pacjentów już leczonych metforminą w postaci tabletek (o przedłużonym lub natychmiastowym uwalnianiu).
- Dawka leku Meladine SR 750 mg lub Meladine SR 1000 mg powinna odpowiadać dobowej dawce tabletek metforminy (o przedłużonym lub natychmiastowym uwalnianiu), do maksymalnej dawki wynoszącej odpowiednio 1500 mg lub 2000 mg, podawanej razem z wieczornym posiłkiem.

W skojarzeniu z insuliną

Metformina i insulina mogą być stosowane jednocześnie w celu uzyskania lepszej kontroli stężenia glukozy we krwi. Zwykle dawka początkowa produktu Meladine SR to 1 tabletka stosowana raz na dobę, natomiast dawkę insuliny dostosowuje się na podstawie wyników badania stężenia glukozy we krwi.

W przypadku pacjentów już leczonych metforminą w skojarzeniu z insuliną dawka leku Meladine SR 750 mg lub Meladine SR 1000 mg powinna odpowiadać dobowej dawce tabletek metforminy do maksymalnej dawki odpowiednio wynoszącej 1500 mg lub 2000 mg, podawanej z wieczornym posiłkiem, a dawkę insuliny ustala się na podstawie pomiaru stężenia glukozy we krwi.

Pacjenci w podeszłym wieku

Z uwagi na ryzyko zaburzeń 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 dotyczące zmniejszenia ryzyka lub opóźnienia wystąpienia cukrzycy typu 2 nie ustalono w przypadku pacjentów w wieku 75 lat i starszych (patrz punkt 5.1) i dlatego nie zaleca się rozpoczynania leczenia metforminą u tych pacjentów (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia 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).
30-44	1000 mg	Dawka początkowa nie jest większa niż połowa dawki maksymalnej.
<30	-	Metformina jest przeciwwskazana.

Dzieci i młodzież

Z powodu braku danych, produktu Meladine SR tabletki o przedłużonym uwalnianiu nie należy stosować u dzieci i młodzieży.

Sposób podania

Podanie doustne.

Tabletkę należy połykać w całości, popijając szklanką wody, podczas wieczornego posiłku. Nie żuć.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Stan przedśpiączkowy w cukrzycy.
- Każdy rodzaj ostrej kwasicy metabolicznej (takiej jak kwasica mleczanowa, cukrzycowa kwasica ketonowa)
- Ciężka niewydolność nerek (GRF<30 mL/min)
- Ostre stany mogące prowadzić do zaburzeń czynności nerek, takie jak:

- odwodnienie,
- ciężkie zakażenie,
- wstrząs.
- Choroby, które mogą spowodować ostre niedotlenienie tkanek (zwłaszcza choroby o ostrym przebiegu lub zaostrzenie chorób przewlekłych), takie jak:
 - niewyrównana niewydolność serca,
 - niewydolność oddechowa,
 - świeżo przeżyty zawał mięśnia sercowego,
 - wstrząs.
- Niewydolność wątroby, ostre zatrucie alkoholem, alkoholizm.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Kwasica mleczanowa

Kwasica mleczanowa, bardzo rzadkie ale ciężkie powikłanie metaboliczne, występuje najczęściej w ostrym pogorszeniu czynności nerek, chorobach układu krążenia lub chorobach układu oddechowego lub posocznicy. W przypadkach nagłego pogorszenia czynności nerek dochodzi do kumulacji metforminy, co zwiększa ryzyko kwasicy mleczanowej.

W przypadku odwodnienia (ciężka biegunka lub wymioty, gorączka lub zmniejszona podaż płynów) należy tymczasowo wstrzymać stosowanie metforminy i zalecane jest zwrócenie się do lekarza.

U pacjentów leczonych metforminą należy ostrożnie rozpoczynać leczenie produktami leczniczymi, które mogą ciężko zaburzyć czynność nerek (takimi jak leki przeciwnadciśnieniowe, moczopędne lub NLPZ). Inne czynniki ryzyka kwasicy mleczanowej to nadmierne spożycie alkoholu, niewydolność wątroby, źle kontrolowana cukrzyca, ketoza, długotrwałe głodzenie i wszelkie stany związane z niedotlenieniem, jak również jednoczesne stosowanie produktów leczniczych mogących wywołać kwasicę mleczanową (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Pacjentów i (lub) ich opiekunów należy poinformować o ryzyku wystąpienia kwasicy mleczanowej. Kwasicę mleczanową charakteryzuje występowanie duszności kwasicznej, bólu brzucha, skurczów mięśni, astenii i hipotermii, po której następuje śpiączka. W razie wystąpienia podejrzanych objawów pacjent powinien odstawić metforminę i szukać natychmiastowej pomocy medycznej. Odchylenia od wartości prawidłowych w wynikach badań laboratoryjnych obejmują zmniejszenie wartości pH krwi (< 7,35), zwiększenie stężenia mleczanów w osoczu (> 5 mmol/L oraz zwiększenie luki anionowej i stosunku mleczanów do pirogronianów.

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 serca

Pacjenci z niewydolnością serca są bardziej narażeni na niedotlenienie i niewydolność nerek.

U pacjentów ze stabilną chroniczną niewydolnością serca metformina może być stosowana wyłącznie przy regularnej kontroli czynności serca i czynności nerek.

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

Pacjenci w podeszłym wieku

Ze względu na ograniczone dane dotyczące skuteczności terapeutycznej w zmniejszeniu ryzyka lub opóźnieniu wystąpienia cukrzycy typu 2 u pacjentów w wieku 75 lat i starszych, nie zaleca się rozpoczęcia leczenia metforminą 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).

Zabieg chirurgiczny

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 ostrzeżenia

Wszyscy pacjenci powinni nadal przestrzegać ustalonej diety z równomiernym rozkładem spożywania węglowodanów w ciągu dnia. Pacjenci z nadwagą powinni kontynuować dietę niskokaloryczną.

Należy regularnie wykonywać badania laboratoryjne typowe dla monitorowania 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 kontrolować stężenie witaminy B₁₂ w surowicy. Okresowa kontrola stężenia witaminy B₁₂ może być konieczna 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 wywołuje hipoglikemii, ale zaleca się ostrożność w razie stosowania jej w skojarzeniu z insuliną lub innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (np. pochodne sulfonilomocznika lub meglitynidy).

Otoczka tabletki może być widoczna w kale. Należy poinformować o tym pacjenta.

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 pętłowe.

W razie rozpoczynania stosowania lub stosowania takich produktów w skojarzeniu z metforminą, konieczne jest dokładne kontrolowanie czynności nerek.

Produkty lecznicze o działaniu hiperglikemizującym (jak glikokortykosteroidy (podawane ogólnie i miejscowo) oraz sympatykomimetyki)

Może być konieczna częstsza kontrola stężenia glukozy we krwi, zwłaszcza na początku leczenia. Jeśli to konieczne, należy dostosować dawkę metforminy w trakcie jednoczesnego stosowania z powyższymi lekami i po ich odstawieniu.

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

Metformina jest substratem obu nośników OCT1 i OCT2. Jednoczesne stosowanie metforminy z:

- inhibitorami OCT1 (takim jak werapamil) może zmniejszyć skuteczność metforminy,
- induktorami OCT1 (takim jak ryfampicyna) może zwiększyć wchłanianie metforminy 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 przez nerki metforminy.

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. 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 okresie prekoncepcyjnym i w czasie ciąży wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wad wrodzonych, utraty ciąży, nadciśnieniem tętniczym wywołanym ciążą, stanem przedrzucawkowym i śmiertelnością okołoporodową. Ważne jest, aby przez cały okres ciąży utrzymać stężenie glukozy we krwi jak najbardziej zbliżone do prawidłowego przez cały okres ciąży, by zmniejszyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z hiperglikemią u matki i jej dziecka.

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

Duża liczba danych dotyczących kobiet w ciąży (ponad 1000 ujawnionych przypadków) z badania kohortowego opartego na rejestrze i opublikowanych danych (metaanalizy, badania kliniczne i rejestry) nie wskazuje na zwiększone ryzyko wad wrodzonych ani toksyczności dla płodu/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. 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 karmienia piersią w czasie leczenia metforminą. 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 nawet 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

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

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

W czasie leczenia produktem leczniczym Meladine SR mogą wystąpić niżej wymienione działania niepożądane.

Częstość ich występowania zdefiniowano następująco: bardzo często: $>1/10$; często: $\geq 1/100$, $<1/10$; niezbyt często: $\geq 1/1000$, $<1/100$; rzadko: $\geq 1/10000$, $<1/1000$; bardzo rzadko: $<1/10000$.

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

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często

- Zmniejszenie stężenia/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

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 chlorowodoru 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 wymaga leczenia szpitalnego. 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. Pochodne biguanidu.

Kod ATC: A10BA02

Mechanizm działania

Metformina jest biguanidem o działaniu przeciwhiperglikemicznym, obniżającym zarówno podstawowe, jak i poposiłkowe stężenie glukozy w osoczu.

Nie pobudza wydzielania insuliny i dzięki temu nie powoduje hipoglikemii.

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

Metformina wykazuje działanie poprzez trzy mechanizmy działania:

- metformina zmniejsza wytwarzanie glukozy w wątrobie;
- metformina ułatwia obwodowy wychwyt i wykorzystanie glukozy, poprzez zwiększenie działania insuliny;
- w mięśniach, poprzez zwiększenie wrażliwości na insulinę, poprawę obwodowego wychwytu i wykorzystania glukozy.

Metformina zmienia zdolności transportowe glukozy w jelitach: zwiększa się wychwyt glukozy z krążenia i zmniejsza się wchłanianie z pożywienia. Dodatkowe mechanizmy przypisywane jelitom

obejmują zwiększenie uwalniania peptydu glukagonopodobnego 1 (GLP-1) i zmniejszenie resorpcji kwasów żółciowych.

- metformina zmienia mikrobiom jelitowy.

Metformina może poprawić profil lipidowy u osób z hiperlipidemią.

Działanie farmakodynamiczne

W badaniach klinicznych stosowanie metforminy wiązało się ze stabilną masą ciała lub niewielką utratą masy ciała.

Metformina jest aktywatorem kinazy białkowej aktywowanej przez AMP (ang. *adenosine monophosphate-protein-kinase*, AMPK) i zwiększa zdolność transportową wszystkich typów błonowych transporterów glukozy (ang. *glucose transporters* - GLUT).

Skuteczność kliniczna

Redukcja ryzyka lub opóźnienie wystąpienia cukrzycy typu 2

Program zapobiegania cukrzycy (ang. *Diabetes Prevention Program*, DPP) to wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne z udziałem osób dorosłych, oceniające skuteczność intensywnej interwencji dotyczącej stylu życia lub metforminy w zapobieganiu lub opóźnieniu wystąpienia cukrzycy typu 2. Stosowano następujące kryteria włączenia: wiek ≥ 25 lat, BMI ≥ 24 kg/m² (≥ 22 kg/m² w przypadku Amerykanów pochodzenia azjatyckiego) i zaburzona tolerancja glukozy oraz stężenie glukozy w osoczu na czczo w zakresie 95–125 mg/dl (lub ≤ 125 mg/dl w przypadku Indian amerykańskich). Pacjenci stosowali leczenie polegające na intensywnej interwencji dotyczącej stylu życia, 2x850 mg metforminy w połączeniu ze standardowymi zmianami stylu życia albo placebo w połączeniu ze standardową zmianą stylu życia.

Średnie wyjściowe wartości u uczestników programu DPP (n=3234 w okresie 2,8 roku) były następujące: wiek $50,6 \pm 10,7$ roku, stężenie glukozy w osoczu na czczo $106,5 \pm 8,3$ mg/dl, stężenie glukozy w osoczu dwie godziny po doustnym obciążeniu glukozą $164,6 \pm 17,0$ mg/dl oraz BMI $34,8 \pm 6,7$ kg/m². Zarówno intensywna modyfikacja stylu życia, jak i leczenie metforminą istotnie zmniejszały ryzyko rozwoju jawnej cukrzycy w porównaniu z placebo odpowiednio o 58% (95% CI: 48–66%) i 31% (95% CI: 17–43%).

Przewaga interwencji dotyczącej stylu życia nad metforminą była większa u osób starszych.

Największe korzyści z leczenia metforminą odnotowano wśród pacjentów wykazujących następujące cechy: wiek poniżej 45 lat, wartość BMI ≥ 35 kg/m², wyjściowe stężenie glukozy po 2 godzinach 9,6–11,0 mmol/l, wyjściowy poziom HbA1C $\geq 6,0\%$ lub cukrzyca ciężarnych w wywiadzie.

Liczba pacjentów, u których konieczne było zastosowanie leczenia, aby zapobiec jednemu przypadkowi jawnej cukrzycy w okresie trzech lat w całej populacji uczestników programu DPP, wynosiła 6,9 w grupie intensywnej interwencji dotyczącej trybu życia oraz 13,9 w grupie metforminy. Punkt osiągnięcia skumulowanej zapadalności na cukrzycę wynoszącej 50% został opóźniony o około trzy lata w grupie metforminy w porównaniu z placebo.

Badanie punktów końcowych programu zapobiegania cukrzycy (ang. *Diabetes Prevention Program Outcomes Study*, DPPOS) to długotrwałe badanie obserwacyjne będące kontynuacją programu DPP, w którym uczestniczy ponad 87% oryginalnej populacji uczestników programu DPP w ramach długoterminowej obserwacji.

Wśród uczestników badania DPPOS (n=2776) skumulowana częstość występowania cukrzycy w roku 15. wynosi 62% w grupie placebo, 56% w grupie metforminy oraz 55% w grupie intensywnej interwencji dotyczącej stylu życia. Wsółczynnik występowania cukrzycy wynosi 7,0, 5,7 i 5,2 przypadku na 100 osobolat odpowiednio w grupach placebo, metforminy oraz intensywnej modyfikacji stylu życia. Ryzyko cukrzycy zostało zmniejszone o 18% (współczynnik ryzyka (HR) 0,82, 95% CI: 0,72–0,93; p=0,001) w grupie metforminy oraz 27% (HR 0,73, 95% CI: 0,65–0,83;

$p < 0,0001$) w grupie intensywnej interwencji dotyczącej stylu życia w porównaniu z grupą placebo. Dla złożonego punktu końcowego związanego z krążeniem mikronaczyniowym, obejmującego nefropatię, retinopatię i neuropatię, wynik nie różnił się istotnie pomiędzy grupami leczonymi, jednak wśród uczestników, u których nie rozwinęła się cukrzyca podczas badań DPP/DPPOS, częstość występowania złożonego punktu końcowego związanego z krążeniem mikronaczyniowym była o 28% mniejsza w porównaniu z osobami, u których rozwinęła się cukrzyca (współczynnik ryzyka 0,72, 95% CI: 0,63–0,83; $p < 0,0001$). Nie są dostępne żadne prospektywne dane porównawcze dotyczące wpływu metforminy na punkty końcowe związane z krążeniem makronaczyniowym u pacjentów z IGT i (lub) IFG i (lub) zwiększonym stężeniem HbA1C.

Opublikowane czynniki ryzyka cukrzycy typu 2 obejmują: pochodzenie azjatyckie lub przynależność do rasy czarnej, wiek powyżej 40 lat, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, otyłość lub nadwaga, wiek, cukrzyca w wywiadzie u krewnego 1. stopnia, cukrzyca ciężarnych w wywiadzie oraz zespół policystycznych jajników (ang. *polycystic ovary syndrome*, PCOS).

Należy wziąć pod uwagę aktualne krajowe wytyczne dotyczące definicji stanu przedcukrzycowego. Pacjentów z grupy wysokiego ryzyka należy identyfikować za pomocą zweryfikowanego narzędzia do oceny ryzyka.

Leczenie cukrzycy typu 2

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 i z nadwagą, przyjmujących metforminę w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu w leczeniu pierwszego rzutu po nieskutecznym leczeniu tylko dietą.

Analiza wyników uzyskanych u pacjentów z nadwagą leczonych metforminą, po nieskutecznym leczeniu tylko dietą wykazała:

- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka powikłań cukrzycowych w grupie leczonej metforminą (29,8 zdarzenia/1000 pacjento-lat) w porównaniu z grupą leczoną tylko dietą (43,3 zdarzenia/1000 pacjento-lat), $p = 0,0023$ i w porównaniu z łącznymi wynikami w grupach leczonych pochodnymi sulfonilomocznika i insuliną w monoterapii (40,1 zdarzenia/1000 pacjento-lat), $p = 0,0034$,
- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka śmiertelności związanej z cukrzycą: w grupie leczonej metforminą 7,5 zdarzenia/1000 pacjento-lat, w porównaniu z grupą leczoną tylko dietą 12,7 zdarzenia/1000 pacjento-lat, $p = 0,017$,
- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka śmiertelności ogólnej: w grupie leczonej metforminą 13,5 zdarzenia/1000 pacjento-lat, w porównaniu z grupą leczoną tylko dietą 20,6 zdarzenia/1000 pacjento-lat ($p = 0,011$) oraz w porównaniu z łącznymi wynikami grup leczonych pochodnymi sulfonilomocznika i insuliną w monoterapii 18,9 zdarzenia/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 klinicznych.

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

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

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

W przypadku podawania metforminy w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu na czczo, AUC zmniejsza się o 30% (bez wpływu zarówno na $C_{\max}$ i $T_{\max}$).

W przypadku podawania metforminy w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu po posiłku, AUC zwiększa się o 77% ($C_{\max}$ zwiększa się o 26%, a $T_{\max}$ nieznacznie wydłuża się o około 1 godzinę).

Średnie wchłanianie metforminy z postaci o przedłużonym uwalnianiu prawie nie ulega zmianie w zależności od składu posiłku.

Po wielokrotnym podaniu metforminy chlorowodoru w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, w dawkach do 2000 mg, nie obserwowano kumulacji produktu.

Po jednorazowym podaniu doustnym dawki 1500 mg metforminy w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu o mocy 750 mg, średnie maksymalne stężenie w osoczu wynoszące 1193 ng/ml osiąga się przy medianie czasu wynoszącej 5 godzin i przedziale od 4 do 12 godzin.

Po jednorazowym podaniu doustnym po posiłku jednej tabletki metforminy 1000 mg w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, średnie maksymalne stężenie w osoczu wynoszące 1214 ng/ml osiągane jest po medianie czasu wynoszącej 5,0 godzin (przedział od 4 do 10,0 godzin).

Wykazano, że metformina podana zdrowym ochotnikom w dawce 1000 mg (na czczo i po posiłku) w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu jest biorównoważna z metforminą o mocy 500 mg w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu podanej w dawce 1000 mg w odniesieniu do $C_{\max}$ i AUC.

Dystrybucja

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

Wydalanie

Klirens nerkowy metforminy jest większy niż 400 mL/min, co wskazuje, że metformina jest wydalana w wyniku przesączania kłębuszkowego i wydzielania kanalikowego. Po podaniu doustnym pozorny okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi około 6,5 godziny.

W zaburzeniach czynności nerek klirens nerkowy 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 niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego i 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
Magnezu stearynian

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

Dla 750 mg i 1000 mg:

Butelka z HDPE z zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci z PP i pojemnikiem zawierającym środek pochłaniający wilgoć (żel krzemionkowy).

Wielkość opakowania: 30 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7
02-677 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

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