

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Metformin hydrochloride Sandoz GmbH, 500 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Metformin hydrochloride Sandoz GmbH, 750 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Metformin hydrochloride Sandoz GmbH, 1000 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Metformin hydrochloride Sandoz GmbH, 500 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu:
Każda tabletka zawiera 500 mg metforminy chlorowodorku, co odpowiada 390 mg metforminy.

Metformin hydrochloride Sandoz GmbH, 750 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu:
Każda tabletka zawiera 750 mg metforminy chlorowodorku, co odpowiada 585 mg metforminy.

Metformin hydrochloride Sandoz GmbH, 1000 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu:
Każda tabletka zawiera 1000 mg metforminy chlorowodorku, co odpowiada 780 mg metforminy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

Metformin hydrochloride Sandoz GmbH, 500 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu:
Prawie białe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, gładkie po obu stronach. Przybliżone wymiary: 15 mm x 8,5 mm.

Metformin hydrochloride Sandoz GmbH, 750 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu:
Prawie białe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane w kształcie kapsułki, gładkie po obu stronach. Przybliżone wymiary: 19,1 mm x 9,3 mm.

Metformin hydrochloride Sandoz GmbH, 1000 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu:
Prawie białe, owalne, obustronnie wypukłe, tabletki powlekane z linią podziału po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie. Przybliżone wymiary: 20,4 mm x 9,7 mm.
Linia podziału na tabletkach nie jest przeznaczona do przełamывania tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Zmniejszenie ryzyka lub opóźnienie wystąpienia cukrzycy typu 2 u dorosłych pacjentów z nadwagą z:
 - nieprawidłową tolerancją glukozy (IGT, ang. *Impaired Glucose Tolerance*) i (lub)
 - nieprawidłową glikemią na czczo (IFG, ang. *Impaired Fasting Glucose*) i (lub)
 - podwyższoną hemoglobina glikowaną (HbA1c),u których:
 - występuje wysokie ryzyko rozwoju jawnej cukrzycy typu 2 (patrz punkt 5.1) oraz
 - nadal występuje progresja w kierunku cukrzycy typu 2, pomimo wdrożenia intensywnej zmiany stylu życia przez 3 do 6 miesięcy.

Leczenie produktem leczniczym Metformin hydrochloride Sandoz GmbH musi być oparte na ocenie ryzyka, uwzględniającej odpowiednie pomiary umożliwiające kontrolę glikemii i obejmującej dowody na występowanie wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego (patrz punkt 5.1).

Po rozpoczęciu stosowania metforminy należy kontynuować modyfikację stylu życia, chyba że pacjent nie jest w stanie tego robić z przyczyn medycznych.

- Leczenie cukrzycy typu 2 u dorosłych, zwłaszcza u pacjentów z nadwagą, gdy za pomocą samej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowej kontroli glikemii. Produkt leczniczy Metformin hydrochloride Sandoz GmbH 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)

Zmniejszenie ryzyka lub opóźnienie wystąpienia cukrzycy typu 2

Stosowanie metforminy należy rozważyć jedynie w przypadku, gdy intensywna modyfikacja stylu życia trwająca 3 do 6 miesięcy nie przyniosła odpowiedniej kontroli glikemii.

Leczenie należy rozpocząć od jednej tabletki Metformin hydrochloride Sandoz GmbH, 500 mg raz na dobę z wieczornym posiłkiem.

Po 10-15 dniach zaleca się dostosowanie dawki na podstawie pomiarów stężenia glukozy we krwi: doustnego testu obciążenia glukozą (ang. *oral glucose tolerance test*, OGTT) i (lub) oznaczenia stężenia glukozy w osoczu na czczo (ang. *fasting plasma glucose*, FPG) i (lub) oznaczenia hemoglobiny glikowanej (HbA1c), które powinny mieścić się w prawidłowym zakresie. Stopniowe zwiększanie dawki

może poprawić tolerancję ze strony przewodu pokarmowego. Maksymalna zalecana dawka to 4 tabletki (2000 mg) raz na dobę z wieczornym posiłkiem.

Zaleca się regularne monitorowanie (co 3-6 miesięcy) stanu glikemii [OGTT i (lub) FPG i (lub) wartość HbA1c], a także czynników ryzyka w celu oceny, czy należy kontynuować, zmodyfikować lub przerwać leczenie.

Decyzja o ponownej ocenie leczenia jest wymagana również wtedy, gdy pacjent wdroży modyfikacje w zakresie diety i (lub) ćwiczeń fizycznych, lub gdy zmiany w stanie zdrowia pozwolą na zwiększenie interwencji dotyczących stylu życia.

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

Zazwyczaj stosowana dawka początkowa to 1 tabletka produktu leczniczego Metformin hydrochloride Sandoz GmbH, 500 mg przyjmowana raz na dobę.

Po 10-15 dniach należy dostosować dawkę na podstawie pomiarów stężenia glukozy we krwi. Stopniowe zwiększanie dawki może poprawić tolerancję produktu leczniczego przez przewód pokarmowy. Maksymalna zalecana dawka to 4 tabletki 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 kontrola glikemii nie zostanie osiągnięta podczas stosowania produktu leczniczego Metformin hydrochloride Sandoz GmbH w dawce 2000 mg raz na dobę, należy rozważyć zastosowanie produktu leczniczego Metformin hydrochloride Sandoz GmbH w dawce 1000 mg dwa razy na dobę, przy czym obie dawki należy podawać z jedzeniem, podczas porannego i wieczornego posiłku. Jeśli kontrola glikemii nadal nie jest osiągnięta, można zamienić produkt leczniczy na standardowe tabletki metforminy w maksymalnej dawce 3000 mg na dobę.

U pacjentów uprzednio leczonych metforminą w tabletkach, dawka początkowa produktu leczniczego Metformin hydrochloride Sandoz GmbH, 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 leczniczy Metformin hydrochloride Sandoz GmbH.

W przypadku planowanej zamiany z innego doustnego leku przeciwcukrzycowego: należy odstawić inny lek i rozpocząć leczenie produktem leczniczym Metformin hydrochloride Sandoz GmbH, we wskazanej powyżej dawce.

Produkty lecznicze Metformin hydrochloride Sandoz GmbH, 750 mg oraz Metformin hydrochloride Sandoz GmbH, 1000 mg są przeznaczone dla pacjentów leczonych uprzednio metforminą w tabletkach (o przedłużonym lub natychmiastowym uwalnianiu).

Dawka produktu leczniczego Metformin hydrochloride Sandoz GmbH, 750 mg lub Metformin hydrochloride Sandoz GmbH, 1000 mg powinna być równoważna dawce dobowej metforminy w

tabletkach (o przedłużonym lub natychmiastowym uwalnianiu), do maksymalnej dawki odpowiednio 1500 mg lub 2000 mg, podawanej z wieczornym posiłkiem.

Leczenie skojarzone z insuliną

Metformina i insulina mogą być stosowane w leczeniu skojarzonym w celu uzyskania lepszej kontroli stężenia glukozy we krwi. Zwykle początkowa dawka produktu leczniczego Metformin hydrochloride Sandoz GmbH to 1 tabletka o mocy 500 mg stosowana raz na dobę, natomiast dawkę insuliny dostosowuje się na podstawie wyników pomiarów stężenia glukozy we krwi.

W przypadku pacjentów uprzednio leczonych metforminą i insuliną w terapii skojarzonej, dawka produktu leczniczego Metformin hydrochloride Sandoz GmbH, 750 mg lub Metformin hydrochloride Sandoz GmbH, 1000 mg powinna być równoważna dobowej dawce metforminy w tabletkach do maksymalnej dawki odpowiednio 1500 mg lub 2000 mg, podawanej z wieczornym posiłkiem, natomiast dawkę insuliny dostosowuje się na podstawie pomiarów stężenia glukozy we krwi.

Pacjenci w podeszłym wieku

Z uwagi na ryzyko pogorszenia czynności nerek u pacjentów w podeszłym wieku, dawkę metforminy należy dostosować na podstawie parametrów czynności nerek. Konieczna jest regularna kontrola czynności nerek (patrz punkt 4.4).

Nie ustalono korzyści dotyczących zmniejszenia ryzyka lub opóźnienia wystąpienia cukrzycy typu 2 u pacjentów w wieku 75 lat i starszych (patrz punkt 5.1) i 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 leczniczym zawierającym metforminę, a następnie przynajmniej raz w roku. 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 związku z pogarszającą się czynnością 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 dostępnych danych, nie należy stosować produktu leczniczego Metformin hydrochloride Sandoz GmbH u dzieci.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletek nie należy żuć, dzielić ani kruszyć. Należy je przyjmować w całości, popijając szklanką wody.

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 ($GFR < 30 \text{ ml/min}$)
- Ostre stany, które mogą wpływać na czynność nerek, takie jak:
 - odwodnienie
 - ciężkie zakażenie
 - wstrząs
- Choroby, które mogą spowodować niedotlenienie tkanek (zwłaszcza choroby o ostrym przebiegu lub zaostrzenie chorób przewlekłych), takie jak:
 - niewyrównana niewydolność serca
 - niewydolność oddechowa
 - niedawno przebyty zawał mięśnia sercowego
 - wstrząs
- Niewydolność wątroby, ostre zatrucie alkoholem, alkoholizm

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Kwasica mleczanowa:

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

W razie odwodnienia (ciężka biegunka lub wymioty, gorączka lub zmniejszona podaż płynów) należy tymczasowo zaprzestać stosowania metforminy i zalecane jest skontaktowanie się z lekarzem.

U pacjentów leczonych metforminą należy ostrożnie rozpoczynać leczenie produktami leczniczymi, które mogą ciężko zaburzyć czynność nerek (takimi jak leki przeciwnadciśnieniowe, leki moczopędne i 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 zwrócić się o natychmiastową pomoc medyczną. Odchylenia od wartości

prawidłowych w wynikach badań laboratoryjnych obejmują obniżenie 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

U pacjentów z niewydolnością serca występuje zwiększone ryzyko niedotlenienia i niewydolności nerek. Metformina może być stosowana u pacjentów ze stabilną przewlekłą niewydolnością serca, jeśli regularnie kontrolowana jest czynność serca i nerek. Metformina jest przeciwwskazana u pacjentów z ostrą i niestabilną niewydolnością serca (patrz punkt 4.3).

Osoby w podeszłym wieku

Ze względu na ograniczone dane dotyczące skuteczności terapeutycznej w redukcji ryzyka lub opóźnieniu 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 pod warunkiem ponownej oceny czynności nerek i stwierdzeniu, że jest stabilna.

Inne środki ostrożności

Wszyscy pacjenci powinni kontynuować stosowanie diety z regularnym przyjmowaniem węglowodanów w ciągu dnia. Pacjenci z nadwagą powinni kontynuować dietę o obniżonej wartości energetycznej.

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).

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Niezalecane jednoczesne stosowanie

Alkohol

Zatrucie alkoholem związane jest ze zwiększonym ryzykiem kwasicy mleczanowej, zwłaszcza 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 niekorzystnie wpływać na czynność nerek, co może zwiększać ryzyko kwasicy mleczanowej, np. niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym selektywne inhibitory cyklooksygenazy (COX) 2, inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. *angiotensine converting enzyme*, ACE), antagoniści receptora angiotensyny II i leki moczopędne, zwłaszcza diuretyki pętlowe. W razie rozpoczynania stosowania lub stosowania takich produktów leczniczych w skojarzeniu z metforminą konieczne jest dokładne kontrolowanie 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. Jeżeli jest to konieczne, w czasie leczenia tymi lekami oraz po ich odstawieniu należy dostosować dawkę metforminy.

*Transportery kationu organicznego (ang. *organic cation transporters*, OCT)*

Metformina jest substratem obu nośników OCT1 i OCT2.

Jednoczesne stosowanie metforminy z:

- inhibitorami OCT1 (np. werapamil) może zmniejszyć skuteczność metforminy;
- induktorami OCT1 (np. ryfampicyna) może zwiększyć wchłanianie metforminy z przewodu pokarmowego i skuteczność metforminy;

- inhibitorami OCT2 (takimi jak cymetydyna, dolutegrawir, ranolazyna, trimetoprim, wandetanib, izawukonazol) może spowodować zmniejszenie wydalania metforminy przez nerki i tym samym 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. Jeżeli to konieczne, należy rozważyć dostosowanie dawki metforminy, ponieważ inhibitory/induktory OCT mogą wpłynąć na jej skuteczność.

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 tętniczego wywołanego ciążą oraz 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 kobiety i jej dziecka.

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 i (lub) noworodka 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 okresie ciąży i w fazie prekoncepcyjnej jako uzupełnienie leczenia insuliną lub alternatywę dla insuliny.

Karmienie piersią

Metformina przenika do mleka ludzkiego. U noworodków i (lub) niemowląt karmionych piersią nie obserwowano działań niepożądanych. Jednak z uwagi na dostępność jedynie ograniczonych danych, nie zaleca się karmienia piersią w okresie leczenia metforminą.

Należy podjąć decyzję o ewentualnym przerwaniu karmienia piersią, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią i potencjalne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych u dziecka.

Płodność

Nie stwierdzono wpływu na płodność samców ani samic szczurów metforminy podawanej w dawkach nawet do 600 mg/kg/dobę, czyli 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 uzyskane po wprowadzeniu do obrotu oraz dane z kontrolowanych badań klinicznych wskazują, że działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych metforminą w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu były podobne pod względem rodzaju i ciężkości do tych 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.

Podczas leczenia produktem leczniczym Metformin hydrochloride Sandoz GmbH mogą wystąpić niżej wymienione działania niepożądane.

Częstość ich występowania określono następująco: 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 każdej grupie o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Często:

- Zmniejszenie stężenia i (lub) niedobór witaminy B12 (patrz punkt 4.4).

Bardzo rzadko:

- Kwasica mleczanowa (patrz punkt 4.4, Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności).

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 czasie posiłku lub po

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

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Bardzo rzadko:

- Pojedyncze przypadki nieprawidłowych wyników testów czynnościowych wątroby lub zapalenia wątroby, przemijających 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 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 stosowane w cukrzycy; leki obniżające stężenie glukozy we krwi z wyłączeniem insuliny

Kod ATC: A10BA02

Metformina jest biguanidem o działaniu przeciwhiperglikemicznym, zmniejszającym stężenie glukozy w osoczu na czczo i po posiłkach. Nie pobudza wydzielania insuliny i dlatego nie powoduje hipoglikemii.

Mechanizm działania

Metformina może działać poprzez 3 mechanizmy:

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

Metformina pobudza wewnątrzkomórkową syntezę glikogenu przez działanie na syntazę glikogenu. Zwiększa zdolność transportową wszystkich rodzajów nośników glukozy przez błony komórkowe (ang. *glucose transporters* - GLUT).

Działanie farmakodynamiczne

W badaniach klinicznych głównym, pozaglikemicznym działaniem metforminy jest stabilizacja lub umiarkowana utrata masy ciała.

U ludzi, niezależnie od wpływu na glikemię, metformina w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu wywiera korzystny wpływ na metabolizm lipidów. W kontrolowanych średnio- i długoterminowych badaniach klinicznych wykazano, że metformina w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu w dawkach terapeutycznych zmniejsza stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL i trójglicerydów. Podobnego działania nie wykazano w przypadku postaci o przedłużonym uwalnianiu, prawdopodobnie z powodu podawania wieczorem i możliwego wystąpienia zwiększonego stężenia trójglicerydów.

Skuteczność kliniczna

Zmniejszenie ryzyka lub opóźnienie wystąpienia cukrzycy typu 2

Program profilaktyki cukrzycy (DPP, ang. *Diabetes Prevention Program*) był wieloośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym badaniem klinicznym prowadzonym u osób dorosłych. Oceniało ono skuteczność intensywniej modyfikacji stylu życia lub stosowania metforminy w celu zapobiegania albo opóźnienia wystąpienia cukrzycy typu 2. Kryteria włączenia do badania to wiek ≥ 25 lat, BMI ≥ 24 kg/m² (≥ 22 kg/m² u Amerykanów pochodzenia azjatyckiego), nieprawidłowa tolerancja glukozy oraz stężenie glukozy w osoczu na czczo 95-125 mg/dl (lub ≤ 125 mg/dl u Indian amerykańskich). Pacjenci stosowali leczenie polegające na intensywniej interwencji dotyczącej stylu życia lub stosowali metforminę w dawce 850 mg 2 razy dziennie w połączeniu ze standardową zmianą stylu życia albo placebo w połączeniu ze standardową zmianą stylu życia.

Średnie wartości wyjściowe u uczestników DPP (n=3 234 przez 2,8 roku) to wiek 50,6 $\pm$ 10,7 lat, 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 wartość BMI 34,0 $\pm$ 6,7 kg/m². Intensywna modyfikacja stylu życia oraz metformina istotnie zmniejszały ryzyko rozwoju jawnej cukrzycy w porównaniu z placebo, odpowiednio o 58% (95-procentowy przedział ufności, 48-66%) i 31% (95-procentowy przedział ufności, 17-43%).

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

Pacjenci, którzy odnieśli największą korzyść z leczenia metforminą byli w wieku poniżej 45 lat, z BMI równym lub większym niż 35 kg/m², wyjściowym stężeniem glukozy w osoczu dwie godziny po doustnym obciążeniu wynoszącym 9,6-11,0 mmol/l, wyjściowym poziomem HbA_{1c} równym lub większym niż 6,0% lub z cukrzycą 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 stylu 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 Diabetes Prevention Program Outcomes Study (DPPOS) jest długoterminowym badaniem będącym kontynuacją badania DPP, obejmującym ponad 87% pierwotnej populacji badania DPP w celu długoterminowej obserwacji.

Wśród uczestników DPPOS (n=2776) skumulowana częstość występowania cukrzycy po 15 latach wynosi 62% w grupie placebo, 56% w grupie leczonej metforminą i 55% w grupie intensywnej modyfikacji stylu życia. Współczynnik występowania cukrzycy wyniósł 7,0, 5,7 i 5,2 przypadki na 100 osobo-lat odpowiednio w grupie placebo, grupie leczonej metforminą i grupie intensywnej modyfikacji stylu życia. Zmniejszenie ryzyka wystąpienia cukrzycy wyniosło 18% [współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*, HR) 0,82, 95- procentowy przedział ufności (ang. *confidence interval*, CI) 0,72-0,93; p=0,001)] w grupie leczonej metforminą i 27% (HR 0,73, 95% CI 0,65-0,83, p<0,0001)] w grupie intensywnej modyfikacji stylu życia, w porównaniu do placebo. Dla złożonego punktu końcowego związanego z krążeniem mikronaczyniowym, obejmującego nefropatię, retinopatię i neuropatię, wyniki nie różniły się istotnie pomiędzy grupami, jednak wśród uczestników, u których nie rozwinęła się cukrzyca podczas badania DPP/DPPOS, częstość występowania złożonego punktu końcowego związanego z krążeniem mikronaczyniowym była o 28% niższa w porównaniu do tych pacjentów, u których rozwinęła się cukrzyca (współczynnik ryzyka 0,72, 95- procentowy przedział ufności, 0,63-0,83, p<0,0001). Nie są dostępne prospektywne dane porównawcze dla metforminy, dotyczące wyników związanych z krążeniem makronaczyniowym u pacjentów z nieprawidłową tolerancją glukozy i (lub) nieprawidłowym stężeniem glukozy na czczo i (lub) zwiększonym stężeniem HbA1c.

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

Należy wziąć pod uwagę aktualne narodowe wytyczne dotyczące definicji stanu przedcukrzycowego.

Należy zidentyfikować pacjentów z wysokim ryzykiem przez zwalidowane narzędzia oceny ryzyka.

Leczenie cukrzycy typu 2

W prospektywnym randomizowanym badaniu (UKPDS) wykazano długotrwałe korzyści z intensywnej kontroli stężenia glukozy we krwi u pacjentów z nadwagą, chorych na cukrzycę typu 2, którym - po nieskutecznym leczeniu samą dietą – jako leczenie pierwszego rzutu podawano metforminę o natychmiastowym uwalnianiu. Analiza wyników uzyskanych u pacjentów z nadwagą, leczonych metforminą, po nieskutecznym leczeniu tylko dietą wykazała:

- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka wszystkich powikłań cukrzycy w grupie otrzymującej metforminę (29,8 zdarzenia/1000 pacjentolat) w porównaniu z grupą leczoną samą dietą (43,3 zdarzenia/1000 pacjentolat), p=0,0023 i w porównaniu z łącznymi wynikami grupy otrzymującej pochodne sulfonilomocznika i grupy otrzymującej insulinę w monoterapii (40,1 zdarzenia/1000 pacjentolat), p=0,0034;

- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka śmiertelności związanego z cukrzycą: w grupie leczonej metforminą 7,5 zdarzeń/1000 pacjentolat, w porównaniu z grupą leczoną tylko dietą 12,7 zdarzeń/1000 pacjentolat, $p = 0,017$;
- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka śmiertelności ogólnej: w grupie leczonej metforminą 13,5 zdarzeń/1000 pacjentolat, w porównaniu z grupą leczoną tylko dietą 20,6 zdarzeń/1000 pacjentolat ($p = 0,011$) oraz w porównaniu z łącznymi wynikami grup leczonych pochodnymi sulfonilomocznika i insuliną w monoterapii 18,9 zdarzeń/1000 pacjentolat ($p = 0,021$);
- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka zawału mięśnia sercowego: w grupie leczonej metforminą 11 zdarzeń /1000 pacjentolat, w grupie leczonej tylko dietą 18 zdarzeń/1000 pacjentolat ($p = 0,01$).

Nie wykazano korzyści ze stosowania metforminy jako leku drugiego rzutu w leczeniu skojarzonym z pochodnymi sulfonilomocznika.

U wybranych pacjentów z cukrzycą typu 1 stosowano metforminę w skojarzeniu z insuliną, ale korzyści wynikające z tego skojarzenia nie zostały oficjalnie ustalone.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym tabletki o przedłużonym uwalnianiu wchłanianie metforminy jest znacząco opóźnione w porównaniu z wchłanianiem z tabletki o natychmiastowym uwalnianiu - t_{max} wynosi 7 godzin (t_{max} dla tabletki o natychmiastowym uwalnianiu wynosi 2,5 godziny).

W stanie stacjonarnym, podobnie jak w przypadku 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 podobna do wartości obserwowanej 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 tabletek o przedłużonym uwalnianiu jest porównywalna do obserwowanej przy podawaniu metforminy w tabletkach o natychmiastowym uwalnianiu.

AUC zmniejsza się o 30% w przypadku podania tabletki o przedłużonym uwalnianiu na czczo (zarówno C_{max} , jak i t_{max} pozostają bez zmian).

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

Po wielokrotnym podaniu do 2000 mg metforminy w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu nie obserwuje się akumulacji.

Po jednorazowym podaniu doustnym 1500 mg metforminy w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu o mocy 750 mg średnie maksymalne stężenie metforminy w osoczu wynosi 1193 ng/ml, a mediana czasu do jego osiągnięcia to 5 godzin (zakres od 4 do 12 godz.).

Wykazano, że metformina podana zdrowym ochotnikom w dawce 1500 mg (na czczo i po posiłku) w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu o mocy 750 mg jest biorównoważna z metforminą w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu o mocy 500 mg pod względem C_{max} i AUC.

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

Po podaniu tabletki o przedłużonym uwalnianiu w dawce 1000 mg po posiłku AUC zwiększa się o 77% (C_{max} zwiększa się o 26% i t_{max} jest nieznacznie wydłużone o około 1 godzinę).

Dystrybucja

Wiązanie z białkami osocza jest nieznaczne. Metformina przenika do wnętrza erytrocytów. Maksymalne stężenie we krwi jest mniejsze niż maksymalne stężenie w osoczu i występuje mniej więcej w tym samym czasie. Krwinki czerwone są prawdopodobnie drugim kompartmentem dystrybucji. Średnia wartość V_d mieści się w zakresie od 63 do 276 l.

Metabolizm

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

Eliminacja

Klirens nerkowy metforminy jest większy niż 400 ml/min, co wskazuje, że metformina jest wydalana w procesie 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 zmniejsza się proporcjonalnie do klirensu kreatyniny, dlatego okres półtrwania w fazie eliminacji wydłuża się. Prowadzi to do zwiększenia stężenia metforminy w osoczu.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Dostępne dane dotyczące pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek są niewystarczające i nie jest możliwe wiarygodne oszacowanie ogólnoustrojowej ekspozycji na metforminę w tej grupie pacjentów w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Dlatego należy dostosować dawkę w oparciu o skuteczność i (lub) tolerancję (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 nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Kwas stearynowy

Szelak

Powidon (K-30)

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

Otoczka

Hypromeloza

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

Blister z folii PVC/PVDC/Aluminium.

Wielkości opakowań: 30, 60, 90 lub 120 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Podmiot odpowiedzialny

Sandoz GmbH

Biochemiestrasse 10
6250 Kundl, Austria

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Metformin hydrochloride Sandoz GmbH, 500 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Metformin hydrochloride Sandoz GmbH, 750 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Metformin hydrochloride Sandoz GmbH, 1000 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

**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**