CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xuvelex XR, 500 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Xuvelex XR, 750 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Xuvelex XR, 1000 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Xuvelex XR, 500 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Każda tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 500 mg metforminy chlorowodorku co odpowiada 389,938 mg metforminy.

Xuvelex XR, 750 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Każda tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 750 mg metforminy chlorowodorku co odpowiada 584,907 mg metforminy.

Xuvelex XR, 1000 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Każda tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 1000 mg metforminy chlorowodorku co odpowiada 779,876 mg metforminy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

Xuvelex XR, 500 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Białe lub prawie białe, zaokrąglone, obustronnie wypukłe tabletki z wytłoczonym “500” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie. Tabletki mają średnicę około 12,15 mm.

Xuvelex XR, 750 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Białe lub prawie białe, obustronnie wypukłe tabletki w kształcie kapsułki z wytłoczonym “750” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie. Tabletki mają około 20,0 mm długości i 9,6 mm szerokości.

Xuvelex XR, 1000 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Białe lub prawie białe, obustronnie wypukłe tabletki w kształcie kapsułki z wytłoczonym “1000” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie. Tabletki mają około 22,6 mm długości i 10,6 mm szerokości.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie cukrzycy typu 2 u dorosłych, zwłaszcza u pacjentów z nadwagą, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli glikemii poprzez zastosowanie samej diety i ćwiczeń fizycznych. Xuvelex

XR można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną.
U dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 i nadwagą leczonych metforminą, stosowaną jako lek pierwszego rzutu w razie nieskuteczności diety, wykazano zmniejszenie liczby powikłań cukrzycy (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli z prawidłową czynnością nerek (GFR ≥ 90 mL/min)

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

- Zalecana dawka początkowa to 500 mg raz na dobę.
- Po 10 do 15 dniach należy dostosować dawkę na podstawie pomiarów stężenia glukozy we krwi. Stopniowe zwiększanie dawki może poprawić tolerancję produktu leczniczego w przewodzie pokarmowym. Maksymalna zalecana dawka to 2 000 mg na dobę.
- Dawkę należy zwiększać o 500 mg w odstępach co 10-15 dni do dawki maksymalnej raz na dobę 2 000 mg z wieczornym posiłkiem. Jeśli podawanie metforminy chlorowodorku w dawce 2 000 mg raz na dobę nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii, można rozważyć podawanie produktu leczniczego Xuvelex XR, 1000 mg dwa razy na dobę, obydwie dawki należy podawać z jedzeniem. Jeśli nadal nie zostanie osiągnięta kontrola glikemii, można zamienić leczenie pacjentów na tabletki metforminy o natychmiastowym uwalnianiu w maksymalnej dawce 3 000 mg na dobę.
- U pacjentów już leczonych metforminą, dawka początkowa produktu Xuvelex XR powinna być równoważna dawce dobowej metforminy w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu. U pacjentów leczonych metforminą w dawce większej niż 2 000 mg na dobę, nie zaleca się zamiany leczenia na tabletki metforminy chlorowodorku o przedłużonym uwalnianiu.
- W przypadku zamiany innego doustnego leku przeciwcukrzycowego na Xuvelex XR, należy odstawić poprzednio stosowany produkt leczniczy i zastosować produkt Xuvelex XR w dawce określonej powyżej.
- Xuvelex XR, 750 mg i Xuvelex XR, 1000 mg są przeznaczone dla pacjentów już leczonych tabletkami metforminy o przedłużonym lub natychmiastowym uwalnianiu.
- Dawka produktu Xuvelex XR, 750 mg lub Xuvelex XR, 1000 mg powinna być równoważna dawce dobowej metforminy w postaci tabletek o przedłużonym lub natychmiastowym uwalnianiu, do maksymalnej dawki odpowiednio 1 500 mg lub 2 000 mg, podawanej z wieczornym posiłkiem.

W skojarzeniu z insuliną
Metformina i insulina mogą być stosowane jednocześnie w celu uzyskania lepszej kontroli stężenia glukozy we krwi. Zalecana dawka początkowa produktu Xuvelex XR to jedna tabletka 500 mg raz na dobę, natomiast dawkę insuliny dostosowuje się na podstawie wyników badania stężenia glukozy we krwi.

U pacjentów już leczonych terapią skojarzoną metforminy z insuliną, dawka produktu Xuvelex XR, 750 mg lub Xuvelex XR, 1000 mg powinna być równoważna dobowej dawce tabletek metforminy odpowiednio do maksymalnej dawki 1500 mg lub 2000 mg, podawanej z

wieczornym posiłkiem, natomiast dawkę insuliny dostosowuje się na podstawie wyników badania stężenia glukozy we krwi.

Pacjenci w podeszłym wieku
Z powodu skłonności do pogarszania się 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).

Zaburzenia czynności nerek
Wartość GFR (ang. *glomerular filtration rate*, wskaźnik filtracji kłębuszkowej) 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 dobowa	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
Z powodu braku danych, metforminy chlorowodorku nie należy stosować u dzieci i młodzieży.

Sposób podawania
Podanie doustne.
Tabletki należy połykać w całości popijając szklanką wody. Tabletek nie należy rozgniatać ani żuć.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Każdy rodzaj ostrej kwasicy metabolicznej (takiej jak kwasica mleczanowa, cukrzycowa kwasica ketonowa).
- Cukrzycowy stan przedśpiączkowy.
- Ciężka niewydolność nerek (GFR < 30 mL/min).
- Stany ostre, które mogą zaburzać czynność 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 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 kwasiczej, 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, 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 z ustabilizowaną, przewlekłą niewydolnością serca, jeżeli regularnie kontroluje się czynność serca i nerek.

Metformina jest przeciwwskazana u pacjentów z ostrą i nieustabilizowaną niewydolnością serca (patrz punkt 4.3).

Podawanie środków kontrastowych zawierających jod
Donaczyniowe podanie środków kontrastowych zawierających jod może doprowadzić do nefropatii wywołanej środkiem kontrastowym, powodując kumulację metforminy i zwiększenie ryzyka kwasicy mleczanowej. Należy przerwać stosowanie metforminy przed badaniem lub

podczas badania obrazowego i nie stosować jej przez co najmniej 48 godzin po badaniu, po czym można wznowić podawanie metforminy pod warunkiem ponownej oceny czynności nerek i stwierdzeniu, że jest ona stabilna (patrz punkty 4.2 i 4.5).

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 przestrzegać zaleceń diety z regularnym przyjmowaniem węglowodanów w ciągu dnia. Pacjenci z nadwagą powinni ponadto kontynuować dietę niskokaloryczną.

Należy regularnie wykonywać badania laboratoryjne typowe dla cukrzycy.

Metformina może zmniejszać stężenie witaminy B_{12} w surowicy. Ryzyko małego stężenia witaminy B_{12} wzrasta ze zwiększeniem dawki metforminy, czasu trwania leczenia i (lub) u pacjentów z czynnikami ryzyka, o których wiadomo, że powodują niedobór witaminy B_{12}. W przypadku podejrzenia niedoboru witaminy B_{12} (takiego jak niedokrwistość lub neuropatia) należy kontrolować stężenie witaminy B_{12} w surowicy. Okresowa kontrola stężenia witaminy B_{12} może być konieczna u pacjentów z czynnikami ryzyka niedoboru witaminy B_{12}. Leczenie metforminą należy kontynuować tak długo, jak długo jest tolerowane i nie jest przeciwwskazane oraz należy zastosować odpowiednie leczenie uzupełniające niedobór witaminy B_{12} 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 sulfonylomocznika lub meglitynidy).

Otoczka tabletki może być widoczna w stolcu. Należy poinformować pacjenta, że jest to normalne.

Xuvelex XR zawiera sód
Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na tabletkę o przedłużonym uwalnianiu, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

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 wznawiać 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 zachowania 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 II (COX), 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 zmodyfikować dawkę metforminy.

Nośniki kationu organicznego (OCT, ang. Organic cation transporters)
Metformina jest substratem obu nośników OCT1 i OCT2.

Łączne stosowanie metforminy z:
- inhibitorami OCT1 (takim jak werapamil) może zmniejszyć skuteczność metforminy.
- induktorami OCT1 (takim jak ryfampicyna) może zwiększyć absorbcję żołądkowo-jelitową i skuteczność metforminy.
- inhibitorami OCT2 (takimi jak cymetydyna, dolutegrawir, ranolazyna, trimetoprim, wandetanib, izawukonazol) może zmniejszyć wydalanie metforminy przez nerki i prowadzić do zwiększenia stężenia metforminy w osoczu.
- inhibitorami OCT1 i OCT2 (takimi jak kryzotynib, olaparyb) może wpłynąć na skuteczność i wydalanie przez nerki metforminy.

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. 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 prekoncepcji i w czasie ciąży wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wad wrodzonych, utraty ciąży, nadciśnienia tętniczego 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 duże, jak stężenia u matki.

Duża liczba danych dotyczących kobiet w ciąży (ponad 1 000 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/noworodka po ekspozycji na metforminę w fazie prekoncepcji i (lub) w czasie ciąży.

Istnieją ograniczone i niejednoznaczne dowody wpływu metforminy na długoterminowe wyniki dotyczące masy ciała dzieci narażonych w okresie życia płodowego. Wydaje się, że metformina nie wpływa na rozwój motoryczny i społeczny u dzieci w wieku do 4 lat, które były narażone na metforminę w okresie życia płodowego, chociaż dane dotyczące długoterminowych wyników są ograniczone.

Jeśli jest to klinicznie konieczne, stosowanie metforminy można rozważyć w czasie ciąży i w fazie prekoncepcyjnej jako uzupełnienie leczenia insuliną lub alternatywę dla insuliny.

Karmienie piersią
Metformina przenika do mleka ludzkiego. U noworodków/niemowląt karmionych piersią nie obserwowano żadnych działań niepożądanych. Z powodu dostępności 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 podczas stosowania metforminy 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.

Niektóre badania kliniczne wskazują, że metformina może zwiększać częstość owulacji u kobiet z zespołem policystycznych jajników (PCOS, ang. *polycystic ovary syndrome*). Jednak jak dotąd nie ma dowodu, że metformina zwiększa płodność u kobiet z PCOS.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

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

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

4.8 Działania niepożądane

Dane uzyskane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu oraz w kontrolowanych badaniach klinicznych wskazują, że działania niepożądane u pacjentów leczonych metforminą w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu mają podobny charakter i nasilenie jak te obserwowane u pacjentów leczonych metforminą 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 terapii metforminą mogą wystąpić następujące działania niepożądane.

Częstość występowania zdefiniowano następująco: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100), rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000), bardzo rzadko (< 1/10 000), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).
W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania
Często
- Zmniejszenie wchłaniania/niedobór witaminy B_{12} (patrz punkt 4.4).

Bardzo rzadko
- Kwasica mleczanowa (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia układu nerwowego
Często
- Zaburzenia smaku.

Zaburzenia żołądka i jelit
Bardzo często
- Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha i utrata apetytu. Te działania niepożądane występują najczęściej na początku leczenia i w większości przypadków ustępują samoistnie. Stopniowe zwiększanie dawki może poprawić tolerancję produktu leczniczego 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 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: Produkty lecznicze stosowane w leczeniu cukrzycy, pochodne biguanidu, kod ATC: A10BA02

Metformina jest biguanidem o działaniu przeciwcukrzycowym, zmniejszającym zarówno podstawowe, jak i poposiłkowe stężenie glukozy w osoczu. Nie pobudza wydzielania insuliny i dlatego nie wywołuje hipoglikemii.

Mechanizm działania

Metformina może wywierać działanie zmniejszające stężenie glukozy poprzez trzy mechanizmy:

1. zmniejszając wątrobowe wytwarzanie glukozy poprzez zahamowanie glukoneogenezy i glikogenolizy.
2. w mięśniach, poprzez niewielkie zwiększenie wrażliwości na insulinę, poprawiając obwodowy wychwyt glukozy i jej zużycie.
3. opóźniając jelitowe wchłanianie glukozy.

Metformina pobudza wewnątrzkomórkową syntezę glikogenu działając na syntazę glikogenu.

Metformina zwiększa zdolności transportowe wszystkich poznanych dotychczas transporterów glukozy (GLUT, ang. *glucose transporters*).

Działanie farmakodynamiczne

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

U ludzi, niezależnie od wpływu na glikemię, metformina w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu działa korzystnie na metabolizm lipidów. W średnio- i długoterminowych kontrolowanych badaniach klinicznych wykazano, że metformina w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu w dawkach terapeutycznych zmniejsza stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu całkowitego, frakcji LDL i triglicerydów w surowicy. Podobne działanie nie zostało wykazane w przypadku tabletek o przedłużonym uwalnianiu, prawdopodobnie z powodu wieczornego podawania i możliwego wystąpienia zwiększonego stężenia triglicerydów.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Leczenie cukrzycy typu 2.

W prospektywnym, randomizowanym badaniu UKPDS (ang. *UK Prospective Diabetes Study)*

wykazano długoterminowe korzyści intensywnej kontroli glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2. i nadwagą, leczonych metforminą w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu po niepowodzeniu leczenia samą dietą.
Analiza wyników uzyskanych u pacjentów z nadwagą leczonych metforminą, po nieskutecznym leczeniu tylko dietą wykazała:

- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka wszelkich powikłań związanych z cukrzycą, w grupie metforminy (29,8 zdarzeń/1000 pacjento-lat) w porównaniu z leczeniem samą dietą (43,3 zdarzenia/1000 pacjento-lat), p=0,0023 oraz w porównaniu z łącznymi wynikami dla grup leczonych sulfonylomocznikiem i insuliną w monoterapii (40,1 zdarzeń/1000 pacjento-lat), p = 0,0034;
- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka zgonu związanego z cukrzycą: metformina 7,5 zdarzeń/1000 pacjento-lat, sama dieta 12,7 zdarzeń/1000 pacjento-lat, p = 0,017;
- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka ogólnej śmiertelności: metformina 13,5 zdarzeń/1000 pacjento-lat w porównaniu z samą dietą 20,6 zdarzeń/1000 pacjento-lat (p=0,011) oraz w porównaniu z łącznymi wynikami dla grup leczonych sulfonylomocznikiem i insuliną w monoterapii 18,9 zdarzeń/1000 pacjento-lat (p = 0,021);
- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka zawału mięśnia sercowego: metformina 11 zdarzeń/1000 pacjento-lat, sama dieta 18 zdarzeń/1000 pacjento-lat (p = 0,01).

W przypadku stosowania metforminy jako leku drugiego rzutu w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika, nie wykazano korzyści dotyczących odległego rokowania.

U wybranych pacjentów z cukrzycą typu 1, zastosowano metforminę w skojarzeniu z insuliną, lecz nie potwierdzono oficjalnie korzyści klinicznych takiego skojarzonego leczenia.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Po doustnym podaniu tabletki o przedłużonym uwalnianiu, wchłanianie metforminy jest istotnie opóźnione w porównaniu z wchłanianiem z tabletek o natychmiastowym uwalnianiu, a maksymalne stężenie (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 (powierzchnia pod krzywą) nie zwiększają się proporcjonalnie do podawanej dawki. AUC po jednorazowym podaniu doustnym 2 000 mg metforminy w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu jest podobna do obserwowanego po podaniu 1 000 mg metforminy w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu dwa razy na dobę.

Zmienność wewnątrzosobnicza C_{max} i AUC metforminy w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu jest porównywalna z obserwowaną dla metforminy w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu.

W przypadku podawania tabletek o przedłużonym uwalnianiu na czczo, AUC zmniejsza się o 30% (zarówno C_{max} i T_{max} pozostają niezmienione).

Średnie wchłanianie metforminy z postaci o przedłużonym uwalnianiu prawie nie zmienia się pod wpływem składu posiłku.

Nie obserwuje się kumulacji po wielokrotnym podaniu do 2 000 mg metforminy w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

Po jednorazowym podaniu doustnym 1 500 mg metforminy chlorowodorku o przedłużonym uwalnianiu 750 mg, średnie maksymalne stężenie w osoczu wynoszące 1 193 ng/mL występuje średnio po około 5 godzinach (w zakresie od 4 do 12 godzin).

Wykazano, że u zdrowych ochotników, na czczo i po posiłku, metforminy chlorowodorek 750 mg w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu jest biorównoważny z metforminy chlorowodorkiem 500 mg w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w dawce 1 500 mg w odniesieniu do C_{max} i AUC.

Po jednorazowym podaniu doustnym po posiłku jednej tabletki metforminy chlorowodorku w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu 1000 mg, średnie maksymalne stężenie w osoczu krwi wynoszące 1 214 ng/mL jest osiągane średnio po około 5 godzinach (w zakresie od 4 do 10 godzin).

Wykazano, że u zdrowych ochotników, na czczo i po posiłku, metforminy chlorowodorek w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu 1000 mg jest biorównoważny z metforminy chlorowodorkiem w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu 500 mg w dawce 1000 mg w odniesieniu do C_{max} i AUC .

W przypadku podania tabletki o przedłużonym uwalnianiu 1000 mg po spożyciu posiłku, AUC zwiększa się o 77% (C_{max} zwiększa się o 26% i T_{max} nieznacznie wydłuża się o około 1 godzinę).

Dystrybucja
Wiązanie z białkami osocza jest nieznaczne. Metformina przenika do 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 metforminy. Średnia objętość dystrybucji (V_d) wynosi od 63L do 276 L.

Metabolizm
Metformina jest wydalana w postaci niezmienionej z moczem. U ludzi nie zidentyfikowano żadnych metabolitów metforminy.

Eliminacja
Klirens nerkowy metforminy jest większy niż 400 mL/min, co wskazuje na wydalanie metforminy drogą przesączania kłębuszkowego i wydzielania kanalikowego. Po podaniu doustnej dawki, okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi około 6,5 h.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek klirens nerkowy jest zmniejszony proporcjonalnie do klirensu kreatyniny, a zatem okres półtrwania w fazie eliminacji ulega wydłużeniu, powodując zwiększenie stężenia metforminy w osoczu.

Szczególne grupy pacjentów
Niewydolność nerek
Dostępne dane dotyczące pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek są niewystarczające i nie można dokonać wiarygodnego oszacowania ogólnoustrojowej ekspozycji na metforminę w tej podgrupie w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Dlatego też dawkę należy dostosować po rozważeniu 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, toksycznego wpływu na rozród, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE:

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Powidon K-90F
Krzemionka koloidalna bezwodna
Karmeloza sodowa 2 500-3 500 mPa·s
Hypromeloza 10 0000 cps
Celuloza mikrokrystaliczna
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Xuvelex XR, 500 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu: tabletki są dostępne w blistrach z folii PVC/PVDC/Aluminium po 20, 30, 60 i 90 tabletek.

Xuvelex XR, 750 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu: tabletki są dostępne w blistrach z folii PVC/PVDC/Aluminium po 20, 30, 60 i 90 tabletek.

Xuvelex XR, 1000 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu: tabletki są dostępne w blistrach z folii PVC/PVDC/Aluminium po 10, 30, 60 i 90 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne 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

Egis Pharmaceuticals PLC
Keresztúri út 30-38
1106 Budapeszt
Węgry

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Xuvelex XR, 500 mg, pozwolenie nr:
Xuvelex XR, 750 mg, pozwolenie nr:
Xuvelex XR, 1000 mg, pozwolenie nr:

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