CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SIOFOR 1000, 1000 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka powlekana zawiera 1000 mg chlorowodorku metforminy, co odpowiada 780 mg metforminy.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.
Biała, dwuwypukła, podłużna tabletka powlekana z linią podziału z jednej strony i z rowkiem dzielącym z drugiej.
Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie cukrzycy typu 2, w szczególności u pacjentów z nadwagą, gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać właściwego stężenia glukozy we krwi.

- U dorosłych Siofor 1000 można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub z insuliną.
- U dzieci w wieku powyżej 10 lat i młodzieży Siofor 1000 może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z insuliną.

Wykazano zmniejszenie powikłań cukrzycy u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 i nadwagą, leczonych chlorowodorkiem metforminy jako lekiem pierwszego rzutu, po niepowodzeniu leczenia dietą (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 lekami przeciwcukrzycowymi
Zazwyczaj dawka początkowa to 500 mg lub 850 mg chlorowodorku metforminy podawana 2 lub 3 razy na dobę w czasie lub po posiłkach.
Po 10 - 15 dniach dawkę należy zmodyfikować na podstawie pomiaru stężenia glukozy we krwi.
Powolne zwiększanie dawki może poprawić tolerancję leku ze strony przewodu pokarmowego.
U pacjentów przyjmujących dużą dawkę chlorowodorku metforminy (od 2000 do 3000 mg na dobę), możliwa jest zamiana dwóch tabletek powlekanych po 500 mg na jedną tabletkę powlekaną Siofor 1000.
Maksymalna zalecana dawka chlorowodorku metforminy wynosi 3000 mg na dobę w trzech dawkach podzielonych.
Planując zmianę leku przeciwcukrzycowego, należy ten lek odstawić i rozpocząć leczenie chlorowodorkiem metforminy w dawce wskazanej powyżej.

W skojarzeniu z insuliną
Chlorowodorek metforminy i insulina mogą być stosowane w terapii skojarzonej w celu osiągnięcia lepszej kontroli stężenia glukozy we krwi. Chlorowodorek metforminy jest podawany w zazwyczaj stosowanej dawce początkowej 500 mg lub 850 mg 2 – 3 razy na dobę, podczas gdy dawka insuliny jest dobierana na podstawie pomiarów stężenia glukozy we krwi.

Dawkowanie u osób w podeszłym wieku
Z powodu ryzyka zaburzeń czynności nerek u pacjentów w podeszłym wieku dawkę chlorowodorku metforminy należy zmodyfikować w oparciu o czynność nerek. Konieczne są regularne badania czynności nerek (patrz punkt 4.4).

Zaburzenie czynności nerek
Wartość GFR należy oznaczyć przed rozpoczęciem leczenia produktem zawierającym metforminę, a następnie co najmniej raz na rok. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem dalszego pogorszenia czynności nerek oraz u pacjentów w podeszłym wieku czynność nerek należy oceniać częściej, np. co 3–6 miesięcy.

GFR ml/min	Całkowita maksymalna dawka dobowa (w 2-3 dawkach podzielonych na dobę)	Dodatkowe okoliczności
60–89	3000 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

W monoterapii i w skojarzeniu z insuliną:
- Siofor 1000 może być stosowany u dzieci w wieku powyżej 10 lat i u młodzieży.
- Zazwyczaj dawka początkowa to 500 mg lub 850 mg chlorowodorku metforminy raz na dobę w czasie lub po posiłku.

Po 10 - 15 dniach dawkę należy zmodyfikować w oparciu o pomiar stężenia glukozy we krwi. Powolne zwiększanie dawki może poprawić tolerancję ze strony przewodu pokarmowego. Maksymalna zalecana dawka chlorowodorku metforminy wynosi 2000 mg na dobę, podawana w 2 do 3 podzielonych dawkach.

Informacja o dzieleniu tabletek
Dzięki postaci leku: podzielne tabletki powlekane, tabletka może być w razie potrzeby dzielona, podobnie jak inne tabletki, przez jej przełamanie obydwiema rękami lub przez umieszczenie tabletki na płaskiej powierzchni, stroną zawierającą linię podziału skierowaną do dołu i naciśnięcie tabletki kciukiem.

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).
- Jakikolwiek stan, w przebiegu którego mogą wystąpić zaburzenia czynności nerek, taki jak: odwodnienie, ciężkie zakażenie, wstrząs.
- Choroba, która może powodować hipoksję tkanek (szczególnie choroba o ostrym przebiegu lub zaostrzenie choroby przewlekłej), taka 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).

Rozpoznanie:
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.

Lekarz powinien poinformować pacjenta o ryzyku wystąpienia i objawach kwasicy mleczanowej.

Pacjenci ze stwierdzonymi lub podejrzewanymi chorobami mitochondrialnymi
U pacjentów ze stwierdzonymi chorobami mitochondrialnymi, takimi jak zespół encefalopatii mitochondrialnej z kwasicą mleczanową i incydentami podobnymi do udarów (MELAS, ang. mitochondrial encephalopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes) oraz cukrzyca z głuchotą dziedziczona w sposób matczyny (MIDD, ang. maternal inherited diabetes and deafness),

stosowanie metforminy nie jest zalecane z powodu ryzyka nasilenia kwasicy mleczanowej i powikłań neurologicznych, co może prowadzić do nasilenia choroby.

Jeśli u pacjenta po przyjęciu metforminy wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe świadczące o zespole MELAS lub MIDD, należy natychmiast przerwać leczenie metforminą i przeprowadzić szybką ocenę diagnostyczną.

Czynność nerek
Z uwagi na to, iż metformina jest wydalana przez nerki, wartość GFR powinna być oznaczona przed rozpoczęciem leczenia, a następnie w regularnych odstępach czasu, patrz punkt 4.2:

- nie rzadziej niż raz do roku u pacjentów z prawidłową czynnością nerek,
- nie rzadziej niż dwa do czterech razy do roku u pacjentów z klirensem kreatyniny na dolnej granicy normy i u pacjentów w podeszłym wieku.

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.

Zaburzenia czynności nerek u pacjentów w podeszłym wieku występują często i są bezobjawowe. Szczególną ostrożność należy zachować w sytuacjach, gdy może dojść do zaburzeń czynności nerek, na przykład przy rozpoczęciu terapii lekami hipotensyjnymi, moczopędnymi lub rozpoczęcie leczenia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ).

Czynność mięśnia sercowego
Pacjenci z niewydolnością serca są bardziej narażeni na wystąpienie niedotlenienia i niewydolności nerek. Metfomina może być stosowana u pacjentów ze stabilną, przewlekłą niewydolnością serca, jeżeli regularnie kontroluje się czynność serca i funkcje nerek. Metformina jest przeciwwskazana u pacjentów z ostrą i niestabilną 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 środki ostrożności:

- Wszyscy pacjenci powinni kontynuować stosowanie diety zapewniającej prawidłowy rozkład spożycia węglowodanów w ciągu dnia. Chorzy z nadwagą powinni kontynuować dietę z ograniczeniem kalorii.
- Regularnie należy wykonywać rutynowe badania laboratoryjne stosowane w kontroli cukrzycy.
- Metformina stosowana w monoterapii nie powoduje hipoglikemii, ale należy ją stosować ostrożnie z insuliną lub innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (np. pochodnymi sulfonylomocznika lub meglitynidami).
- Metformina może zmniejszać stężenie witaminy B_{12} w surowicy. Ryzyko niskiego stężenia witaminy B_{12} wzrasta wraz 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 monitorować stężenie witaminy B_{12} w surowicy.

Okresowe monitorowanie stężenia witaminy B_{12} może być konieczne 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.

Dzieci i młodzież:
Należy potwierdzić diagnozę cukrzycy typu 2 zanim rozpocznie się leczenie metforminą. Kontrolowane badania kliniczne, które trwały 1 rok nie potwierdziły wpływu metforminy na proces wzrostu i dojrzewania, ale brak wyników długoterminowych badań dotyczących tego zagadnienia. W związku z tym zaleca się wnikliwą obserwację w zakresie tych parametrów u dzieci leczonych metforminą, szczególnie u dzieci przed okresem dojrzewania.

Dzieci w wieku pomiędzy 10 lat i 12 lat:
Tylko 15 osób z grupy w wieku pomiędzy 10 i 12 lat było włączonych do badań dotyczących dzieci i młodzieży. Chociaż skuteczność i bezpieczeństwo stosowania metforminy u tych dzieci nie różni się od skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u starszych dzieci i młodzieży, zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności podczas leczenia metforminą dzieci w wieku pomiędzy 10 i 12 lat.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie zaleca się jednoczesnego podawania

- *Alkohol*

Zatrucie alkoholem związane jest ze zwiększonym ryzykiem kwasicy mleczanowej, szczególnie w przypadkach: głodzenia, niedożywienia lub zaburzeń czynności wątroby.
Należy unikać picia alkoholu lub zażywania leków zawierających alkohol.

- *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.

Donaczyniowe podanie środków kontrastowych zawierających jod może prowadzić do niewydolności nerek, prowadząc do kumulacji metforminy i zwiększenia zagrożenia wystąpieniem kwasicy mleczanowej.

Skojarzenie 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 pętlowe.* W razie rozpoczynania stosowania lub stosowania takich produktów w skojarzeniu z metforminą, konieczne jest dokładne monitorowanie czynności nerek.

- *Produkty lecznicze o własnym działaniu hiperglikemizującym (np. tak jak glikokortykosteroidy (do podawania ogólnego i miejscowego) i sympatykomimetyki):* Konieczne może być częstsze wykonywanie badania stężenia glukozy we krwi, szczególnie na początku leczenia. Jeżeli jest to konieczne, w czasie leczenia tymi lekami oraz po ich odstawieniu należy zmodyfikować dawkę metforminy.

- *Transportery kationu organicznego (OCT)*

Metformina jest substratem obu transporterów OCT1 i OCT2.

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

Zaleca się zachowanie ostrożności, szczególnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, ponieważ w przypadku stosowania tych produktów jednocześnie z metforminą stężenie metforminy w osoczu może się zwiększyć. Jeżeli konieczne, należy rozważyć dostosowanie dawki metforminy, ponieważ inhibitory/induktory OCT mogą wpłynąć na skuteczność metforminy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Niekontrolowana cukrzyca w czasie ciąży (cukrzyca ciężarnych lub cukrzyca stała) wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wad wrodzonych i zwiększoną śmiertelnością okołoporodową.

Ograniczone dane dotyczące stosowania metforminy u kobiet w ciąży nie wskazują na zwiększone ryzyko występowania wad wrodzonych. Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka lub płodu, przebieg porodu czy rozwój pourodzeniowy. W razie planowania ciąży jak i w czasie ciąży, zaleca się, aby cukrzycy nie leczyć metforminą, ale stosować insulinę i dążyć do utrzymania stężeń glukozy we krwi w zakresie jak najbardziej zbliżonym do prawidłowego, aby zmniejszyć ryzyko wad rozwojowych u płodu.

Karmienie piersią
Metformina przenika do mleka kobiecego. Nie wykazano wpływu metforminy na noworodki i (lub) niemowlęta karmione piersią przez leczone matki. Ponieważ dostępne są jedynie ograniczone dane, 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 objawów niepożądanych u dziecka.

Płodność
Nie stwierdzono wpływu metforminy na płodność samców ani samic szczura przy dawkowaniu 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.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Metformina stosowana w monoterapii nie wywołuje hipoglikemii i dlatego nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

Jednakże należy ostrzec pacjentów, że w przypadku łącznego stosowania metforminy z innymi lekami przeciwcukrzycowymi (pochodne sulfonylomocznika, insulina lub meglitynidy) istnieje ryzyko wystąpienia hipoglikemii.

4.8 Działania niepożądane
W czasie leczenia metforminą mogą wystąpić niżej wymienione działania niepożądane. Częstość ich 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	(nie może być oceniona na podstawie dostępnych danych)

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania
Często: Zmniejszenie/niedobór witaminy B_{12} (patrz punkt 4.4).
Bardzo rzadko: Kwasica mleczanowa (patrz 4.4).

Zaburzenia układu nerwowego
Często: Zaburzenia smaku.

Zaburzenia żołądka i jelit
Bardzo często: Zaburzenia przewodu pokarmowego takie jak nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha i utrata apetytu. Objawy te występują najczęściej na początku leczenia i w większości przypadków ustępują samoistnie. Aby zapobiec wystąpieniu powyższych objawów zaleca się przyjmowanie metforminy w 2 lub 3 dawkach, w czasie lub po posiłku. Powolne zwiększanie dawki może także poprawić tolerancję ze strony przewodu pokarmowego.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych
Bardzo rzadko: Pojedyncze przypadki nieprawidłowych wyników testów czynności wątroby lub zapalenie wątroby, które ustępują po odstawieniu metforminy.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
Bardzo rzadko: Reakcje skórne takie jak rumień, swędzenie, pokrzywka.

Dzieci i młodzież
Dane z publikacji, z obserwacji po wprowadzeniu leku na rynek oraz z kontrolowanych badań klinicznych na ograniczonej populacji dziecięcej w wieku od 10 do 16 lat leczonej przez 1 rok wskazują, że działania niepożądane mają podobny charakter i nasilenie jak w populacji osób dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
Tel: +48 22 49 21 301
Fax: +48 22 49 21 309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Przy podawaniu chlorowodorku metforminy w dawkach do 85 g nie obserwowano hipoglikemii, aczkolwiek w takich przypadkach występowała kwasica mleczanowa. Duże przedawkowanie metforminy lub współistniejące czynniki ryzyka mogą doprowadzić do wystąpienia kwasicy mleczanowej. Kwasica mleczanowa jest ostrym stanem zagrożenia życia, który wymaga leczenia

w warunkach szpitalnych. Najskuteczniejszym sposobem usunięcia mleczanów i metforminy jest hemodializa.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki obniżające stężenie glukozy we krwi z wyłączeniem insuliny, biguanidy
Kod ATC: A10BA02

Mechanizm działania
Metformina jest lekiem przeciwcukrzycowym z grupy pochodnych biguanidów, który obniża hiperglikemię występującą zarówno na czczo jak i po posiłkach. Nie pobudza wydzielania insuliny i dzięki temu nie powoduje hipoglikemii.
Metformina obniża podwyższone podstawowe stężenie insuliny, a w leczeniu skojarzonym z insuliną zmniejsza zapotrzebowanie na insulinę.

Metformina wykazuje działanie przeciwcukrzycowe poprzez wiele mechanizmów:
Metformina zmniejsza wytwarzanie glukozy w wątrobie.
Metformina ułatwia obwodowy wychwyt i wykorzystanie glukozy, częściowo poprzez zwiększenie działania insuliny.
Metformina zmienia obrót glukozy w jelitach: wychwyt z krążenia jest zwiększony, a wchłanianie z pożywienia jest zmniejszone.
Dodatkowe mechanizmy przypisywane jelitom obejmują zwiększenie uwalniania glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1) i zmniejszenie resorpcji kwasów żółciowych.
Metformina zmienia mikrobiom jelitowy.
Metformina może poprawić profil lipidowy u osób z hiperlipidemią.

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

Metformina jest aktywatorem kinazy białkowej aktywowanej AMP (AMPK) i zwiększa zdolność transportową wszystkich obecnie znanych typów błonowych transporterów glukozy (GLUT).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania:
W prospektywnym randomizowanym badaniu (UKPDS) wykazano długoterminową korzyść z intensywnej kontroli glukozy u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2.
Analiza wyników uzyskanych u dorosłych pacjentów z nadwagą, leczonych chlorowodorkiem metforminy po niepowodzeniu stosowania samej diety, wykazała:

- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka wystąpienia jakichkolwiek powikłań związanych z cukrzycą w grupie chlorowodorku metforminy (29,8 zdarzeń / 1000 pacjento-lat) w porównaniu z samą dietą (43,3 zdarzeń / 1000 pacjento-lat), p=0,0023 i w porównaniu z połączonymi grupami, w których stosowano monoterapię pochodną sulfonylomocznika i insuliną (40,1 zdarzeń / 1000 pacjento-lat), p=0,0034;

- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka umieralności związanej z cukrzycą: chlorowodorek metforminy 7,5 zdarzeń / 1000 pacjento-lat, sama dieta 12,7 zdarzeń / 1000 pacjento-lat, p=0,017;

- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka umieralności całkowitej: chlorowodorek metforminy 13,5 zdarzeń / 1000 pacjento-lat w porównaniu z samą dietą 20,6 zdarzeń / 1000 pacjento-lat (p=0,011) i w porównaniu z połączonymi grupami, w których stosowano monoterapię pochodną sulfonylomocznika i insuliną 18,9 zdarzeń / 1000 pacjento-lat (p=0,021);

- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka wystąpienia zawału serca: chlorowodorek metforminy 11 zdarzeń / 1000 pacjento-lat, sama dieta 18 zdarzeń / 1000 pacjento-lat (p=0,01).

W przypadku stosowania chlorowodorku metforminy jako leczenia drugiego rzutu, w połączeniu z pochodną sulfonylomocznika, nie wykazano korzyści w zakresie klinicznych punktów końcowych.

W cukrzycy typu 1 stosowano połączenie metforminy z insuliną u wybranych pacjentów, ale nie ustalono ostatecznie korzyści klinicznych ze stosowania tego połączenia.

Dzieci i młodzież
Kontrolowane badania kliniczne trwające 1 rok przeprowadzone na ograniczonej liczbie pacjentów w wieku pomiędzy 10 i 16 lat wykazywały podobny efekt wpływu na normalizację stężenia glukozy jak ten obserwowany u osób dorosłych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Po podaniu doustnym chlorowodorek metforminy osiąga stężenie maksymalne w surowicy (T_{max}) po 2,5 godzinach. Bezwzględna dostępność biologiczna 500 mg lub 850 mg tabletki chlorowodorku metforminy wynosi około 50 – 60 % u zdrowych osób. Po podaniu doustnym nie wchłonięta frakcja chlorowodorku metforminy wydala się z kałem w 20 – 30 % podanej dawki.

Po podaniu doustnym wchłanianie metforminy ulega wysyceniu i jest niecałkowite. Przyjmuje się, że farmakokinetyka wchłaniania chlorowodorku metforminy jest nieliniowa.

Przy stosowaniu zalecanej dawki i sposobu dawkowania chlorowodorek metforminy w ciągu 24 do 48 godzin osiąga stabilne stężenie w osoczu; zazwyczaj poniżej 1 mikrograma/ml. W kontrolowanych badaniach klinicznych maksymalne osoczowe stężenie chlorowodorku metforminy (C_{max}) nie przekraczało 4 mikrogramów/ml, nawet przy stosowaniu maksymalnych dawek.

Pokarm zmniejsza i w niewielkim stopniu opóźnia wchłanianie metforminy. Po podaniu dawki 850 mg chlorowodorku metforminy obserwowano o 40% niższe stężenie leku w surowicy, spadek AUC (powierzchni pod krzywą) o 25% i wydłużenie do 35 minut czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia w surowicy. Znaczenie kliniczne tych zjawisk jest nieznane.

Dystrybucja
Metformina nie wiąże się z białkami osocza. Chlorowodorek metforminy przenika do wnętrza erytrocytów. Maksymalne stężenie we krwi jest niższe, niż maksymalne stężenie w osoczu, i osiągane jest w tym samym czasie. Erytrocyty najprawdopodobniej stanowią wtórny kompartment dystrybucji. Średnia objętości dystrybucji (V_d) wynosi od 63 do 276 l.

Metabolizm
Metformina jest wydalana w postaci niezmienionej z moczem. Nie wykryto żadnych metabolitów metforminy u ludzi.

Wydalanie
Klirens nerkowy metforminy wynosi > 400 ml/min, co wskazuje na wydalanie w mechanizmie filtracji kłębuszkowej i wydzielanie cewkowe. Po podaniu doustnym końcowy eliminacyjny okres półtrwania wynosi około 6,5 godzin.
Przy zaburzeniach czynności nerek klirens nerkowy metforminy zmniejsza się proporcjonalnie do spadku klirensu kreatyniny, a zatem eliminacyjny okres półtrwania wydłuża się, prowadząc do zwiększenia stężenia metforminy w surowicy.

Dzieci i młodzież
Badania dotyczące podawania pojedynczej dawki: po podaniu pojedynczej dawki 500 mg chlorowodorku metforminy, profil farmakokinetyczny u dzieci był taki sam jak zdrowych dorosłych.
Badania dotyczące podawania dawek wielokrotnych: dane są ograniczone do jednego badania. Po podaniu wielokrotnym dawek 500 mg chlorowodorku metforminy 2 razy na dobę przez 7 dni u dzieci i młodzieży, maksymalne stężenie osoczowe (Cmax) i wychwyt ogólnoustrojowy (AUC_{0-t}) były zmniejszone odpowiednio o około 33% i 40%, w porównaniu z dorosłymi osobami chorymi na cukrzycę, które otrzymywały powtarzane dawki 500 mg dwa razy na dobę przez 14 dni. Ma to jednak ograniczone znaczenie kliniczne, ponieważ dawki są indywidualnie zwiększane w zależności od kontroli stężenia glukozy we krwi.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:
Hypromeloza
Powidon K 25
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:
Hypromeloza
Makrogol 6000
Tytanu dwutlenek (E 171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Bez specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/Aluminium.
Opakowanie zawierające: 30, 60, 90 lub 120 tabletek powlekanych.

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.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Berlin-Chemie AG
Glienicker Weg 125
D-12489 Berlin
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

11477

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

29.04.2005 r./16.11.2011 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

26.03.2025 r.