

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Avamina SR, 500 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Avamina SR, 750 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Avamina SR, 1000 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 750 mg metforminy chlorowodoru, co odpowiada 585 mg metforminy.

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 1000 mg metforminy chlorowodoru, co odpowiada 780 mg metforminy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych: patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

Avamina SR, 500 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu to białe, okrągłe, płaskie tabletki o średnicy 12 mm z napisem „XR” po jednej stronie i bez napisu po drugiej stronie.

Avamina SR, 750 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu to białe, lekko wypukłe tabletki o wymiarach 20 mm x 9 mm z napisem „SR1” po jednej stronie i bez napisu po drugiej stronie.

Avamina SR, 1000 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu to białe, lekko wypukłe tabletki o wymiarach 22,25 mm x 9 mm z napisem „SR2” po jednej stronie i bez napisu po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie cukrzycy typu 2 u dorosłych, zwłaszcza u pacjentów z nadwagą. Metforminę w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub z insuliną.

U dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 i nadwagą leczonych metforminą, stosowaną jako lek pierwszego rzutu w razie nieskuteczności diety, wykazano zmniejszenie ilości powikłań cukrzycy (patrz punkt 5.1).

W zapobieganiu cukrzycy typu 2 u pacjentów ze stanem przedcukrzycowym.

Zespół policystycznych jajników (ang. *Polycystic Ovary Syndrome* - PCOS).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli z prawidłową czynnością nerek (GFR \geq 90 ml/minutę)

W monoterapii i w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi

w leczeniu cukrzycy typu 2

Avamina SR 500 mg

- Zazwyczaj dawka początkowa produktu leczniczego Avamina SR 500 mg to 1 tabletkę podawana raz na dobę podczas wieczornego posiłku.
- Po 10-15 dniach należy dostosować dawkę na podstawie stężenia glukozy we krwi. Stopniowe zwiększanie dawki może poprawić tolerancję produktu leczniczego w przewodzie pokarmowym. Maksymalna zalecana dawka wynosi 2000 mg (4 tabletki) na dobę w czasie wieczornego posiłku.
- Dawkę należy zwiększać o 500 mg w odstępach co 10-15 dni do dawki maksymalnej 2000 mg stosowanej raz na dobę razem z wieczornym posiłkiem.
- Jeśli podawanie metforminy chlorowodoru o przedłużonym uwalnianiu w dawce 2000 mg raz na dobę nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii, można zamienić produkt leczniczy na standardowy metforminy chlorowodorek o natychmiastowym uwalnianiu, w maksymalnej dawce 3000 mg na dobę.
- U pacjentów już leczonych metforminą, dawka początkowa produktu Avamina SR 500 mg 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 Avamina SR 500 mg.
- W przypadku planowanej zamiany innego doustnego leku przeciwcukrzycowego na Avamina SR 500 mg należy odstawić poprzednio stosowany produkt leczniczy i zastosować Avamina SR 500 mg w dawce określonej powyżej.

Avamina SR 750 mg

- Zazwyczaj dawka początkowa produktu Avamina SR 750 mg to 1 tabletkę podawana raz na dobę podczas wieczornego posiłku.
- Po 10-15 dniach należy dostosować dawkę na podstawie stężenia glukozy we krwi. Stopniowe zwiększanie dawki może poprawić tolerancję produktu leczniczego w przewodzie pokarmowym. Maksymalna zalecana dawka to 2 tabletki na dobę w czasie wieczornego posiłku.
- Jeśli podawanie metforminy chlorowodoru o przedłużonym uwalnianiu w dawce 2000 mg raz na dobę nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii, można zamienić produkt leczniczy na standardowy metforminy chlorowodorek o natychmiastowym uwalnianiu, w maksymalnej dawce 3000 mg na dobę.
- U pacjentów już leczonych metforminą, dawka początkowa produktu Avamina SR 750 mg 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 Avamina SR 750 mg.
- W przypadku planowanej zamiany innego doustnego leku przeciwcukrzycowego na Avamina SR 750 mg, należy odstawić poprzednio stosowany produkt leczniczy i zastosować Avamina SR 750 mg w dawce określonej powyżej.

Avamina SR 1000 mg

- Avamina SR 1000 mg należy przyjmować raz na dobę podczas wieczornego posiłku. Maksymalna zalecana dawka wynosi 2 tabletki na dobę.
- Avamina SR 1000 mg jest wskazany w leczeniu podtrzymującym u pacjentów aktualnie leczonych metforminy chlorowodorkiem w dawce 1000 mg lub 2000 mg. W razie zamiany produktów dobową dawką Avamina SR powinna być równoważna z aktualnie stosowaną dawką metforminy chlorowodoru.
- U pacjentów leczonych metforminą w dawce powyżej 2000 mg na dobę, w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu nie zaleca się zamiany na Avamina SR.
- U pacjentów rozpoczynających leczenie metforminy chlorowodorkiem zazwyczaj dawka początkowa produktu Avamina SR wynosi 500 mg lub 750 mg raz na dobę podczas wieczornego posiłku. Po 10-15 dniach należy dostosować dawkę na podstawie stężenia glukozy

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

- Jeśli podawanie metforminy chlorowodoru o przedłużonym uwalnianiu w dawce 2000 mg raz na dobę nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii, można zamienić produkt leczniczy na standardowy metforminy chlorowodorek o natychmiastowym uwalnianiu, w maksymalnej dawce 3000 mg na dobę.
- W przypadku planowanej zamiany innego doustnego leku przeciwcukrzycowego na Avamina SR, należy odstawić poprzednio stosowany produkt leczniczy i zastosować produkt Avamina SR 500 mg, po czym odpowiednio dostosować dawkę i zastosować produkt leczniczy Avamina SR 1000 mg w sposób opisany powyżej.

W skojarzeniu z insuliną

Metformina i insulina mogą być stosowane jednocześnie w celu uzyskania lepszej kontroli stężenia glukozy we krwi. Zwykle dawka początkowa produktu leczniczego Avamina SR wynosi odpowiednio 500 mg lub 750 mg - 1 tabletka stosowana raz na dobę podczas wieczornego posiłku, natomiast dawkę insuliny ustala się na podstawie wyników oznaczenia stężenia glukozy we krwi.

Po ustaleniu dawki można rozważyć zastosowanie Avamina SR 1000 mg.

Pacjenci w podeszłym wieku

Z uwagi na potencjalne ryzyko zaburzeń czynności nerek u pacjentów w podeszłym wieku, dawkę metforminy należy ustalić na podstawie parametrów czynności nerek. Podczas leczenia konieczna jest regularna ocena 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/minutę)	Całkowita maksymalna dawka dobową	Dodatkowe okoliczności
60-89	2000 mg	Można rozważyć zmniejszenie dawki w reakcji na pogarszającą się czynność nerek.
45-59	2000 mg	Przed rozważaniem rozpoczęcia leczenia metforminą, należy przeanalizować czynniki mogące zwiększyć ryzyko kwasicy mleczanowej (patrz punkt 4.4).
30-44	1000 mg	Dawka początkowa nie jest większa niż połowa dawki maksymalnej.
< 30	-	Metformina jest przeciwwskazana.

Dzieci i młodzież

Z powodu braku odpowiednich danych, produktu Avamina SR nie należy stosować u dzieci.

W monoterapii (stan przedcukrzycowy)

Zwykle stosuje się dawkę od 1000 do 1500 mg metforminy chlorowodoru raz na dobę podczas wieczornego posiłku. Lekarz ocenia, czy leczenie należy kontynuować, na podstawie regularnego badania glikemii oraz czynników ryzyka.

Zespół policystycznych jajników (ang. PCOS)

Zwykle dawka wynosi 1500 mg metforminy chlorowodoru raz na dobę podczas wieczornego posiłku.

Sposób podawania

Produkt Avamina SR należy przyjmować podczas posiłku, połykać w całości popijając szklanką wody. Tabletek nie należy żuć, dzielić ani kruszyć.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na metforminę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Każdy rodzaj ostrej kwasicy metabolicznej (takiej jak kwasica mleczanowa, cukrzycowa kwasica ketonowa).
- Stan przedśpiączkowy w cukrzycy.
- Ciężka niewydolność nerek (GFR < 30 ml/minutę).
- Ostre stany chorobowe, które wiążą się z ryzykiem zaburzeń czynności nerek, takie jak: odwodnienie, ciężkie zakażenie, wstrząs.
- Choroby, które mogą być przyczyną niedotlenienia tkanek (szczególnie choroby o ostrym przebiegu lub zaostrzenie chorób przewlekłych), takie jak:
 - niewyrównana niewydolność serca,
 - niewydolność oddechowa,
 - niedawno przebyty zawał 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 niesteroidowe leki przeciwzapalne - NLPZ). Inne czynniki ryzyka kwasicy mleczanowej to nadmierne spożycie alkoholu, niewydolność wątroby, źle kontrolowana cukrzyca, ketoza, długotrwałe głodzenie i wszelkie stany związane z niedotlenieniem, jak również jednoczesne stosowanie produktów leczniczych mogących wywołać kwasicę mleczanową (patrz punkty 4.3 i 4.5).

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

Czynność nerek

Wartość GFR powinna być oznaczona przed rozpoczęciem leczenia, a następnie w regularnych

odstępach czasu, patrz punkt 4.2. Metformina jest przeciwwskazana u pacjentów z GFR < 30 ml/minutę i należy ją tymczasowo odstawić w razie występowania stanów wpływających na czynność nerek, patrz punkt 4.3.

Czynność mięśnia sercowego

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

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

Podawanie środków kontrastowych zawierających jod

Donaczyniowe podanie środków kontrastowych zawierających jod może doprowadzić do nefropatii wywołanej środkiem kontrastowym, powodując kumulację metforminy i zwiększenie ryzyka kwasicy mleczanowej. Należy przerwać stosowanie metforminy przed badaniem lub podczas badania obrazowego i nie stosować jej przez co najmniej 48 godzin po badaniu, po czym można wznowić podawanie metforminy pod warunkiem ponownej oceny czynności nerek i stwierdzeniu, że jest ona stabilna (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Zabiegi chirurgiczne

Podawanie metforminy musi być przerwane bezpośrednio przed zabiegiem chirurgicznym w znieczuleniu ogólnym, podpajęczynówkowym lub zewnątrzoponowym. Leczenie można wznowić nie wcześniej niż po 48 godzinach po zabiegu chirurgicznym lub wznowieniu odżywiania doustnego oraz dopiero po ponownej ocenie czynności nerek i stwierdzeniu, że jest stabilna.

Inne 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 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 sulfonylomocznika lub meglitynidy).

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

Każda tabletką produktu leczniczego Avamina SR, 500 mg zawiera do 9,2 mg sodu (0,4 mmol). Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

Każda tabletką produktu leczniczego Avamina SR, 750 mg zawiera do 15,6 mg sodu (0,7 mmol). Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

Każda tabletką produktu leczniczego Avamina SR, 1000 mg zawiera do 20,7 mg sodu (0,9 mmol). Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów na diecie z kontrolowaną zawartością 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 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 leczniczych 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 potrzeby, w czasie leczenia odpowiednim produktem leczniczym i po jego odstawieniu należy zmodyfikować dawkę metforminy.

Nośniki kationu organicznego (OCT)

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 absorpcję żołądkowo-jelitową i skuteczność metforminy,
- inhibitorami OCT2 (takimi jak cymetydyna, dolutegrawir, ranolazyna, trymetoprim, wandetanib, izawukonazol) może zmniejszyć wydalanie metforminy przez nerki i prowadzić do zwiększenia stężenia metforminy w osoczu,
- inhibitorami OCT1 i OCT2 (takimi jak kryzotynib, olaparyb) może wpłynąć na skuteczność i wydalanie przez nerki metforminy.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Niekontrolowana hiperglikemia w fazie prekonceptyjnej i w czasie ciąży wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wad wrodzonych, utraty ciąży, nadciśnienia wywołanego ciążą, stanu przedrzucawkowego i śmiertelności okołoporodowej. Ważne jest, aby utrzymać stężenie glukozy we krwi jak najbardziej zbliżone do prawidłowego przez cały okres ciąży, by zmniejszyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z hiperglikemią u matki i jej dziecka.

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

Duża ilość danych dotyczących kobiet w ciąży (ponad 1000 ujawnionych przypadków) z badania kohortowego opartego na rejestrze i opublikowanych danych (metaanalizy, badania kliniczne i rejestry) nie wskazuje na zwiększone ryzyko wad wrodzonych ani toksyczności dla płodu/novorodka po ekspozycji na metforminę w fazie prekonceptyjnej 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 prekonceptyjnej jako uzupełnienie leczenia insuliną lub alternatywę dla insuliny.

Karmienie piersią

Metformina przenika do mleka ludzkiego. U noworodków/niemowląt karmionych piersią nie obserwowano żadnych działań niepożądanych. Z uwagi na dostępność jedynie ograniczonych danych, nie zaleca się karmienia piersią w czasie leczenia metforminą. Decyzję o tym, czy przerwać karmienie piersią, należy podjąć po rozważeniu korzyści wynikających z karmienia piersią i potencjalnego ryzyka występowania działań niepożądanych u dziecka.

Płodność

Nie stwierdzono wpływu metforminy na płodność samców ani samic szczura, stosując metforminę w dawkach nawet do 600 mg/kg mc. na dobę, czyli w dawkach około 3 razy większych od maksymalnej zalecanej dawki dobowej u człowieka, porównując dawki w przeliczeniu na powierzchnię ciała.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

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

4.8 Działania niepożądane

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

Na początku leczenia najczęstszymi działaniami niepożądanymi są: nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha i utrata apetytu, które w większości przypadków ustępują samoistnie. W celu zapobiegania ich wystąpieniu zaleca się stopniowe zwiększanie dawki.

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).

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

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często

- Zmniejszenie/niedobór witaminy B₁₂ (patrz punkt 4.4).

Bardzo rzadko

- Kwasica mleczanowa (patrz punkt 4.4).

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 objawy 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 zgłoszenia dotyczyły nieprawidłowych wyników badań czynności wątroby lub zapalenia wątroby, ustępujących po odstawieniu metforminy.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo rzadko

- Reakcje skórne takie jak rumień, świąd skóry, pokrzywka.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C,

02-222 Warszawa,

tel.: + 48 22 49-21-301,

fax: +48 22 49-21-309,

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie obserwowano hipoglikemii podczas stosowania metforminy chlorowodoru w dawkach do 85 g, jednakże w takich przypadkach występowała kwasica mleczanowa. Znaczne przedawkowanie metforminy lub współistnienie innych czynników ryzyka może prowadzić do kwasicy mleczanowej. Kwasica mleczanowa jest stanem zagrażającym 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 hipoglikemizujące, inne niż insuliny. Pochodne biguanidu. Kod ATC: A10BA02

Mechanizm działania

Metformina jest lekiem przeciwcukrzycowym z grupy pochodnych biguanidów, który zmniejsza stężenie glukozy w osoczu na czczo i po posiłkach. Nie pobudza wydzielania insuliny i dzięki temu nie powoduje hipoglikemii.

Metformina wykazuje działanie przeciwcukrzycowe w następujących trzech mechanizmach działania:

- zmniejszając wytwarzanie glukozy w wątrobie poprzez hamowanie glukoneogenezy i glikogenolizy,
- zwiększając wrażliwość na insulinę w mięśniach, poprzez poprawę obwodowego wychwyty glukozy i jej zużycia,
- opóźniając absorpcję glukozy w jelicie.

Metformina pobudza wewnątrzkomórkową syntezę glikogenu wpływając na syntezę glikogenu.

Metformina zwiększa zdolności transportowe wszystkich poznanych dotychczas rodzajów nośników glukozy przez błony komórkowe (GLUTs, ang. glucose transporters).

Działanie farmakodynamiczne

W badaniach klinicznych zastosowanie metforminy łączyło się ze stabilizacją lub niewielkim zmniejszeniem 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.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Prospektywne, randomizowane badanie (UKPDS, ang. United Kingdom Prospective Diabetes Study) wykazało długotrwałe korzyści z intensywnej kontroli glikemii u dorosłych pacjentów chorych na cukrzycę typu 2 i z nadwagą, przyjmujących metforminę w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu w leczeniu pierwszego rzutu po nieskutecznym leczeniu tylko dietą. Analiza wyników uzyskanych u pacjentów z nadwagą leczonych metforminą, po nieskutecznym leczeniu tylko dietą wykazała:

- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka powikłań cukrzycowych w grupie leczonej metforminą (29,8 zdarzeń na 1000 pacjentolat) w porównaniu z grupą leczoną tylko dietą (43,3 zdarzeń na 1 000 pacjentolat), $p=0,0023$ i w porównaniu z łącznymi wynikami w grupach leczonych pochodnymi sulfonilomocznika i insuliną w monoterapii (40,1 zdarzeń na 1 000 pacjentolat), $p=0,0034$;
- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka śmiertelności związanej z cukrzycą: w grupie leczonej metforminą 7,5 zdarzeń na 1 000 pacjentolat, w porównaniu z grupą leczoną tylko dietą 12,7 zdarzeń na 1 000 pacjentolat, $p=0,017$.
- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka śmiertelności ogólnej: w grupie leczonej metforminą 13,5 zdarzeń na 1 000 pacjentolat, w porównaniu z grupą leczoną tylko dietą 20,6 zdarzeń na 1 000 pacjentolat ($p=0,011$), oraz w porównaniu z łącznymi wynikami grup leczonych pochodnymi sulfonilomocznika i insuliną w monoterapii 18,9 zdarzeń na 1 000 pacjentolat ($p=0,021$).
- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka zawału mięśnia sercowego: w grupie leczonej metforminą 11 zdarzeń na 1 000 pacjentolat, w grupie leczonej samą dietą 18 zdarzeń na 1 000 pacjentolat ($p=0,01$).

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

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

Wyniki przeprowadzonych badań klinicznych potwierdzają skuteczność metforminy stosowanej u pacjentek z zespołem policystycznych jajników (PCOS) w celu:

- zmniejszenia nasilenia zmian skórnych (trądzik, hirsutyzm) w przebiegu PCOS;
- normalizacji występowania i regularności cykli miesięcznych;
- indukcji owulacji oraz zwiększenia częstości owulacji.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Avamina SR, 500 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

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

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

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

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

Avamina SR, 750 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Po jednorazowym podaniu doustnym 1500 mg produktu leczniczego Avamina SR 750 mg, średnie maksymalne stężenie metforminy w osoczu wynoszące 1193 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, Avamina SR 750 mg w dawce 1500 mg jest biorównoważna z dawką 1500 mg produktu leczniczego Avamina SR 500 mg pod względem C_{max} i AUC.

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

Avamina SR, 1000 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Po jednorazowym podaniu doustnym jednej tabletki Avamina SR 1000 mg po posiłku, średnie maksymalne stężenie metforminy w osoczu wynoszące 1214 ng/ml, występuje średnio po około 5 godzinach (w zakresie od 4 do 10 godzin).

Wykazano, że u zdrowych ochotników, na czczo i po posiłku, Avamina SR 1000 mg jest biorównoważna z dawką 1000 mg produktu leczniczego Avamina SR 500 mg pod względem C_{max} i AUC.

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

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

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

Pokarm nie ma wpływu na wchłanianie metforminy o przedłużonym uwalnianiu.

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

Dystrybucja

Metformina w nieznacznym stopniu wiąże się z białkami osocza. Metformina przenika do erytrocytów. Maksymalne stężenie leku we krwi jest mniejsze niż w osoczu i występuje mniej więcej w tym samym czasie. Krwinki czerwone są prawdopodobnie drugim kompartmentem dystrybucji metforminy. Średnia objętość dystrybucji (V_d) wynosi od 63 do 276 l.

Metabolizm

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

Eliminacja

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

W zaburzeniach czynności nerek klirens nerkowy jest zmniejszony proporcjonalnie do klirensu kreatyniny, w związku z tym okres półtrwania jest wydłużony. Prowadzi to do zwiększenia stężenia metforminy w osoczu.

Szczególne grupy pacjentów

Niewydolność nerek

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Avamina SR, 500 mg

Karmeloza sodowa

Hypromeloza

Krzemionka koloidalna, bezwodna

Magnezu stearynian

Avamina SR, 750 mg

Karmeloza sodowa

Hypromeloza

Krzemionka koloidalna, bezwodna

Magnezu stearynian

Avamina SR, 1000 mg

Karmeloza sodowa

Hypromeloza

Krzemionka koloidalna, bezwodna

Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

30, 60, 90, 120 tabletek o przedłużonym uwalnianiu zapakowanych w blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą się znajdować w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

BIOTON S.A.
02-516 Warszawa
ul. Starościeńska 5

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Avamina SR, 500 mg: 25164
Avamina SR, 750 mg: 25165
Avamina SR, 1000 mg: 25166

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04 marca 2019

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO