

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Metformin Bluefish, 500 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 500 mg metforminy chlorowodorku, co odpowiada 390 mg metforminy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o rozmiarze 11 x 11 mm, z wytłoczeniem „A” po jednej stronie i „60” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

- U dorosłych produkt leczniczy Metformin Bluefish można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną.
- U dzieci w wieku od 10 lat i młodzieży produkt leczniczy Metformin Bluefish może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z insuliną.

U dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 i nadwagą leczonych metforminą jako lekiem pierwszego rzutu w razie nieskuteczności leczenia samą dietą wykazano zmniejszenie występowania powikłań cukrzycy (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

W monoterapii i w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi:

Zazwyczaj dawka początkowa wynosi 500 mg lub 850 mg metforminy chlorowodorku 2 lub 3 razy na dobę w czasie posiłku lub po nim.

Po 10 do 15 dniach należy ustalić dawkę na podstawie wyników badania stężenia glukozy we krwi. Powolne zwiększanie dawki może poprawić tolerancję produktu leczniczego ze strony przewodu pokarmowego.

U pacjentów otrzymujących duże dawki metforminy chlorowodorku (2 do 3 gramów na dobę) możliwe jest zastąpienie dwóch tabletek powlekanych Metformin Bluefish 500 mg jedną tabletką powlekana Metformin Bluefish 1000 mg.

Maksymalna zalecana dawka metforminy chlorowodorku wynosi 3 g na dobę w trzech dawkach podzielonych.

W przypadku zamiany innego doustnego leku przeciwcukrzycowego na metforminę, należy odstawić poprzednio stosowany lek i zastosować metforminę w wyżej podanych dawkach.

W skojarzeniu z insuliną

Metformina i insulina mogą być stosowane jednocześnie w celu uzyskania lepszej kontroli stężenia glukozy we krwi. Metforminy chlorowodorek stosuje się zwykle w dawce początkowej 500 mg lub 850 mg 2 lub 3 razy na dobę, natomiast dawkę insuliny ustala się na podstawie wyników badania stężenia glukozy we krwi.

Pacjenci w wieku podeszłym

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

Zaburzenie czynności nerek

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

GFR ml/min	Całkowita maksymalna dawka dobową (w 2 lub 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 leczeniu skojarzonym z insuliną

- Produkt leczniczy Metformin Bluefish można stosować u dzieci w wieku od 10 lat i u młodzieży.
- Zwykle dawka początkowa to 500 mg lub 850 mg metforminy chlorowodorku raz na dobę w czasie lub po posiłku.

Po 10 do 15 dniach należy ustalić dawkę na podstawie stężenia glukozy we krwi. Powolne zwiększanie dawki może poprawić tolerancję produktu leczniczego ze strony przewodu pokarmowego. Maksymalna zalecana dawka metforminy chlorowodorku wynosi 2 g na dobę w 2 lub 3 dawkach podzielonych.

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 chorobowe, które mogą powodować zaburzenia czynności nerek:
 - 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 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 ($> 5 \text{ mmol/l}$) oraz zwiększenie luki anionowej i stosunku mleczanów do pirogronianów.

Pacjenci ze stwierdzonymi lub podejrzanymi 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 dziedziczna w sposób matczyzny (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

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 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 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).

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.

Dzieci i młodzież

Przed rozpoczęciem leczenia metforminą należy potwierdzić rozpoznanie cukrzycy typu 2.

W kontrolowanych badaniach klinicznych trwających rok nie stwierdzono wpływu metforminy na wzrost i dojrzewanie, ale nie ma długoterminowych badań dotyczących tego zagadnienia. Dlatego zaleca się staranną obserwację dzieci leczonych metforminą, szczególnie przed okresem dojrzewania, z uwzględnieniem wpływu metforminy na wymienione parametry.

Dzieci w wieku od 10 do 12 lat:

W kontrolowanych badaniach klinicznych prowadzonych u dzieci i młodzieży wzięło udział jedynie 15 pacjentów w wieku od 10 do 12 lat. Choć skuteczność i bezpieczeństwo metforminy u tych dzieci nie różniły się od skuteczności i bezpieczeństwa leczenia u starszych dzieci i młodzieży, zaleca się szczególnie ostrożnie stosować ten produkt leczniczy u dzieci w wieku od 10 do 12 lat.

Inne ostrzeżenia:

- Należy kontynuować stosowanie ustalonej diety z równomiernym rozkładem spożycia węglowodanów w ciągu dnia. Pacjenci z nadwagą powinni kontynuować dietę niskokaloryczną.
- Należy regularnie wykonywać typowe badania laboratoryjne wykonywane zwykle w celu kontrolowania 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, stosowana jako jedyny lek, nie wywołuje hipoglikemii, ale zaleca się ostrożność w razie stosowania jej w skojarzeniu z insuliną lub z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (np. pochodnymi sulfonilomocznika lub meglitinidami).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie nie zalecane

Alkohol

Zatrucie alkoholem związane jest ze zwiększonym ryzykiem kwasicy mleczanowej, szczególnie w przypadkach głodzenia, niedożywienia lub zaburzeń czynności wątroby.

Środki kontrastowe zawierające jod

Stosowanie metforminy musi być przerwane przed badaniem lub podczas badania obrazowego; nie wolno wznowiać jej stosowania przez co najmniej 48 godzin po badaniu, po czym można wznowić podawanie metforminy pod warunkiem ponownej oceny czynności nerek i stwierdzeniu, że jest ona stabilna (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Jednoczesne stosowanie wymagające ostrożności

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 mające wewnętrzną aktywność hiperglikemiczną, jak glikokortykosteroidy (do stosowania ogólnego i miejscowego) i leki sympatykomimetyczne

Może być konieczna częstsza kontrola stężenia glukozy we krwi, zwłaszcza na początku leczenia. Jeśli jest to konieczne, należy dostosować dawkę metforminy podczas leczenia skojarzonego z innym produktem leczniczym i po jego odstawieniu.

Nośniki kationu organicznego (OCT)

Metformina jest substratem obu nośników OCT1 i OCT2.

Jednoczesne stosowanie metforminy z:

- inhibitorami OCT1 (takim jak werapamil) może zmniejszyć skuteczność metforminy,
- induktorami OCT1 (takim jak ryfampicyna) może zwiększyć absorpcję 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. 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 okresie ciąży (cukrzyca ciężarnych i cukrzyca stała) może zwiększać ryzyko wad wrodzonych i umieralność okołoporodową.

Ograniczone dane dotyczące stosowania metforminy u kobiet w ciąży nie wskazują na zwiększone ryzyko wad wrodzonych.

Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu metforminy na ciążę, rozwój zarodka i płodu, przebieg porodu bądź rozwój potomstwa po urodzeniu (patrz punkt 5.3).

Jeśli pacjentka planuje ciążę oraz podczas ciąży, cukrzyca nie powinna być leczona metforminą lecz insuliną, w celu utrzymania stężenia glukozy we krwi w zakresie możliwie najbliższym wartościom prawidłowym, w celu zmniejszenia ryzyka wad rozwojowych u płodu spowodowanych nieprawidłowym stężeniem glukozy.

Karmienie piersią

Metformina przenika do mleka ludzkiego. Nie obserwowano wystąpienia działań niepożądanych u noworodków/dzieci karmionych piersią. Ponieważ dostępne są jedynie ograniczone dane, nie zaleca się karmienia piersią podczas leczenia metforminą. Decyzję o przerywaniu karmienia piersią należy podjąć po rozważeniu korzyści z karmienia piersią oraz ryzyka wystąpienia działań niepożądanych u dziecka.

Płodność

Nie stwierdzono wpływu metforminy na płodność samców ani samic szczurów po zastosowaniu 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 obsługiwanie maszyn

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

Należy jednak zwrócić uwagę pacjenta na ryzyko wystąpienia hipoglikemii w przypadku stosowania metforminy jednocześnie z innymi lekami przeciwcukrzycowymi (np. pochodnymi sulfonilomocznika, insuliną lub meglitynidami).

4.8 Działania niepożądane

Na początku leczenia, do najczęstszych działań niepożądanych należą nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha i utrata apetytu, które ustępują samoistnie w większości przypadków. W celu zapobiegania ich wystąpieniu, zaleca się stosowanie metforminy w 2 lub 3 dawkach dobowych i powolne zwiększanie dawki.

W trakcie leczenia metforminą mogą wystąpić następujące działania niepożądane. Częstość występowania działań niepożądanych jest definiowana jako występujące: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$).

W obrębie każdej grupy 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 żołądka i jelit takie jak nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha i utrata apetytu. Te objawy niepożądane występują najczęściej na początku leczenia i ustępują samoistnie w większości przypadków. Aby zapobiec tym objawom, zalecane jest podawanie metforminy w 2 lub 3 dawkach dobowych w czasie lub po posiłkach. Powolne zwiększanie dawki może poprawiać tolerancję produktu leczniczego w przewodzie pokarmowym.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo rzadko:

- Pojedyncze przypadki nieprawidłowych wyników badań czynnościowych wątroby lub zapalenia wątroby, ustępujące po przerwaniu leczenia metforminą.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo rzadko:

- Reakcje skórne jak rumień, świąd, pokrzywka.

Dzieci i młodzież

Z danych opublikowanych po wprowadzeniu leku do obrotu oraz z kontrolowanych badań klinicznych wynika, że w ograniczonej populacji pacjentów w wieku od 10 do 16 lat leczonych przez 1 rok, występowały podobne działania niepożądane i o podobnym nasileniu jak u 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

Faks: +48 22 49 21 309

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Po jednorazowym przyjęciu do 85 g metforminy chlorowodoru nie obserwowano hipoglikemii, jednakże w takich przypadkach występowała kwasica mleczanowa. Znaczne przedawkowanie metforminy lub współistnienie innych czynników ryzyka może spowodować kwasicę mleczanową. Kwasica mleczanowa jest stanem zagrożenia życia wymagającym leczenia szpitalnego. Najskuteczniejszą metodą usuwania mleczanów i metforminy jest hemodializa.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki obniżające stężenie glukozy we krwi, pochodne biguanidu.

Kod ATC: A10BA02

Mechanizm działania

Metformina jest pochodną biguanidu o właściwościach przeciwhiperglikemicznych, która obniża stężenie glukozy na czczo i po posiłkach. Nie pobudza wydzielania insuliny i dzięki temu nie powoduje hipoglikemii.

Metformina charakteryzuje się trzema mechanizmami działania:

- Zmniejszanie wytwarzania glukozy w wątrobie poprzez hamowanie glukoneogenezy i glikogenolizy.
- Zwiększanie wrażliwości na insulinę w mięśniach przez zwiększenie obwodowego wychwytu glukozy i jej zużycia.
- Opóźnianie absorpcji glukozy w jelicie.

Metformina pobudza wewnątrzkomórkową syntezę glikogenu działając na syntazę glikogenu.

Metformina zwiększa zdolności transportowe wszystkich znanych rodzajów nośników glukozy przez błony komórkowe (ang. glucose transporters - GLUT).

Działanie farmakodynamiczne

W badaniu klinicznym użycie metforminy łączyło się ze stabilizacją lub niewielkim zmniejszeniem masy ciała.

U ludzi, niezależnie od wpływu na glikemię, metforminy chlorowodorek wywiera korzystny wpływ na metabolizm lipidów. W kontrolowanych średnio- i długoterminowych badaniach klinicznych wykazano, że metforminy chlorowodorek w dawkach terapeutycznych zmniejsza stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL i triglicerydów.

Skuteczność kliniczna

Prospektywne randomizowane badanie (ang. United Kingdom Prospective Diabetes Study – UKPDS) wykazało długotrwałe korzyści z intensywnej kontroli stężenia glukozy we krwi u pacjentów dorosłych z cukrzycą typu 2.

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

- Istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka powikłań cukrzycy w grupie leczonej metforminą (29,8 zdarzeń/1000 pacjentolat) w porównaniu z grupą leczoną samą dietą (43,3 zdarzeń/1000 pacjentolat), $p=0,0023$ i w porównaniu z łącznymi wynikami grupy leczonej pochodnymi sulfonylomocznika i grupy leczonej insuliną w monoterapii (40,1 zdarzeń/1000 pacjentolat), $p=0,0034$.
- Istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka śmiertelności związanej z cukrzycą: w grupie leczonej metforminą 7,5 zdarzeń/1000 pacjentolat, z grupą leczoną samą 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 samą dietą 20,6 zdarzeń/1000 pacjentolat ($p=0,011$) oraz w porównaniu z łącznymi wynikami grupy leczonej pochodnymi sulfonylomocznika i grupy leczonej insuliną w monoterapii 18,9 zdarzeń/1000 pacjentolat ($p=0,021$).
- Istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka zawału serca: w grupie leczonej metforminą 11 zdarzeń/1000 pacjentolat, w grupie leczonej samą dietą 18 zdarzeń/1000 pacjentolat ($p=0,01$).

Nie wykazano korzyści ze stosowania metforminy jako leku drugiego wyboru w leczeniu skojarzonym z pochodnymi sulfonylomocznika.

W cukrzycy typu 1 u niektórych chorych stosowano metforminę w skojarzeniu z insuliną, ale korzyści kliniczne takiego skojarzonego leczenia nie zostały formalnie ustalone.

Dzieci i młodzież

Kontrolowane badania kliniczne w grupie dzieci w wieku od 10 do 16 lat, leczonej przez 1 rok, wykazały zbliżony stopień kontroli glikemii jak obserwowany u osób dorosłych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po doustnym podaniu metforminy chlorowodoru, maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}), występuje po około 2,5 godzinach (t_{max}). U osób zdrowych całkowita dostępność biologiczna po podaniu tabletki metforminy chlorowodoru 500 mg lub 850 mg sięga 50-60%. Około 20-30% dawki doustnej jest wydalane z kałem w postaci niezmienionej.

Po doustnym podaniu metforminy wchłanianie może ulec wysyceniu i nie jest całkowite. Przyjmuje się, że farmakokinetyka wchłaniania metforminy jest nieliniowa.

W przypadku stosowania zalecanych dawek metforminy i schematów dawkowania stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym występuje w czasie od 24 do 48 godzin i zwykle jest mniejsze niż 1 µg/ml. W kontrolowanych badaniach klinicznych maksymalne stężenie metforminy w osoczu (C_{max}) nie przekracza 5 µg/ml, nawet po zastosowaniu dawek maksymalnych.

Pokarm zmniejsza i nieznacznie opóźnia absorpcję metforminy. W przypadku doustnego podania tabletki w dawce 850 mg obserwowano o 40% niższe stężenie maksymalne w osoczu, o 25% mniejszą powierzchnię pola pod krzywą (AUC) oraz wydłużenie o 35 minut czasu wystąpienia stężenia maksymalnego w osoczu. Kliniczne znaczenie tych zmian jest nieznane.

Dystrybucja

Wiązanie z białkami osocza jest bardzo nieznaczne. Metformina przenika do erytrocytów. Maksymalne stężenie produktu leczniczego we krwi jest mniejsze niż w osoczu i występuje mniej więcej w tym samym czasie. Krwinki czerwone stanowią prawdopodobnie drugi kompartment dystrybucji. Średnia objętość dystrybucji (V_d) wynosi 63-276 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 na to, 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 zmniejsza się proporcjonalnie do klirensu kreatyniny, w związku z czym okres półtrwania eliminacji jest wydłużony, co prowadzi 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)

Dzieci i młodzież:

Badania z dawką pojedynczą: po podaniu pojedynczej dawki metforminy chlorowodoru 500 mg u dzieci obserwowano podobny profil farmakokinetyczny jak u zdrowych osób dorosłych.

Badania z dawką wielokrotną: dostępne są dane tylko z jednego badania. Po wielokrotnym stosowaniu dawki 500 mg dwa razy na dobę przez 7 dni u dzieci maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) i narażenie

układowe (AUC_{0-t}) były mniejsze odpowiednio o 33% i 40% w porównaniu z dorosłymi osobami chorymi na cukrzycę, u których stosowano dawki wielokrotne 500 mg dwa razy na dobę przez 14 dni. W związku z tym, że dawkę leku ustala się indywidualnie na podstawie stężenia glukozy we krwi, dane te mają ograniczone znaczenie kliniczne.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na rozród nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń:

Powidon

Magnezu stearynian

Otoczka:

Hypromeloza

Makrogol

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

20, 28, 30, 40, 42, 50, 56, 60, 70, 80, 84, 90, 98, 100, 120, 200, 300 lub 400 tabletek powlekanych w blistrach (PVC/PVDC/Aluminium) po 10 lub 14 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bluefish Pharmaceuticals AB
P.O. Box 49013
100 28 Stockholm

Szwecja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

15496

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29 kwietnia 2009

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13 maja 2013

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

17/03/2025