

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Metformax SR 500,
500 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 500 mg chlorowodorku metforminy, co odpowiada 390 mg metforminy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o przedłużonym uwalnianiu

Owalna, biała lub prawie biała tabletki, z wytłoczonym napisem "93" po jednej stronie i "7267" po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie cukrzycy typu 2 u dorosłych, zwłaszcza u pacjentów z nadwagą, gdy za pomocą diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi. Produkt leczniczy Metformax SR 500 może być stosowany w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub z insuliną.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Monoterapia i leczenie skojarzone z innymi doustnymi produktami leczniczymi przeciwcukrzycowymi

- Zazwyczaj dawka początkowa to 1 tabletki stosowana raz na dobę.
- Po 10 do 15 dniach leczenia należy dostosować dawkę na podstawie pomiaru stężenia glukozy we krwi. Powolne zwiększanie dawki może poprawić tolerancję produktu leczniczego w przewodzie pokarmowym. Maksymalna zalecana dawka dobową to 4 tabletki.
- Dawkę należy zwiększać o 500 mg metforminy chlorowodorku co 10-15 dni, aż do maksymalnej dawki 2000 mg raz na dobę, przyjmowanej w trakcie kolacji. Jeśli po zastosowaniu produktu leczniczego Metformax SR 500 w dawce 2000 mg raz na dobę nie uzyska się właściwej kontroli stężenia glukozy, należy rozważyć podawanie produktu Metformax SR 500 w dawce 1000 mg dwa razy na dobę, przy czym obie dawki należy przyjmować z pożywieniem. Jeśli nadal nie uzyska się właściwego stężenia glukozy, pacjenta można przestawić na stosowanie standardowej tabletki metforminy w maksymalnej dawce 3000 mg na dobę.
- W przypadku pacjentów uprzednio leczonych metforminą w tabletkach, początkowa dawka produktu Metformax SR 500 powinna odpowiadać dobowej dawce metforminy w tabletkach o natychmiastowym uwalnianiu. W przypadku pacjentów przyjmujących uprzednio tabletki metforminy w dawce powyżej 2000 mg na dobę, nie zaleca się ich zamiany na Metformax SR 500.
- W przypadku przechodzenia z innego doustnego leku przeciwcukrzycowego należy odstawić ten lek i rozpocząć podawanie produktu leczniczego Metformax SR 500 w dawce zalecanej powyżej.

Leczenie skojarzone z insuliną:

Metformina i insulina mogą być stosowane w leczeniu skojarzonym w celu osiągnięcia lepszej kontroli stężenia glukozy we krwi. Początkowa dawka produktu leczniczego Metformax SR 500 to zazwyczaj 1 tabletka na dobę, a dawka insuliny jest dostosowywana na podstawie pomiarów stężenia glukozy we krwi.

Pacjenci w podeszłym wieku: Z powodu potencjalnych zaburzeń czynności nerek u pacjentów w podeszłym wieku, należy dostosować dawkę metforminy w zależności od czynności nerek. Konieczna jest systematyczna ocena czynności nerek (patrz punkt 4.4).

Dzieci: Ze względu na brak odpowiednich danych, nie należy stosować produktu Metformax SR 500 u dzieci.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na chlorowodorek metforminy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Cukrzycowa kwasica ketonowa, cukrzycowy stan przedśpiączkowy.
- Niewydolność lub zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny < 60 ml/min).
- Ostre stany mogące prowadzić do zaburzenia czynności nerek, takie jak:
 - odwodnienie,
 - ciężkie zakażenie,
 - wstrząs,
 - donaczyniowe podanie środków kontrastujących zawierających jod (patrz punkt 4.4).
- Ostre lub przewlekłe choroby, które mogą powodować niedotlenienie tkanek, takie jak:
 - niewydolność serca lub niewydolność oddechowa,
 - niedawno przebyty zawał serca,
 - wstrząs.
- Niewydolność wątroby, ostre zatrucie alkoholem, alkoholizm.
- Laktacja (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Kwasica mleczanowa

Kwasica mleczanowa jest rzadkim ale ciężkim (wysoka śmiertelność w przypadku braku odpowiedniego leczenia) powikłaniem metabolicznym, które może wystąpić z powodu kumulacji metforminy. Zgłoszone przypadki kwasicy mleczanowej u pacjentów leczonych metforminą występowały głównie u osób z cukrzycą i ciężką niewydolnością nerek. Częstość występowania kwasicy mleczanowej można i należy zmniejszyć poprzez ocenę innych współistniejących czynników ryzyka, jak źle kontrolowana cukrzyca, ketoza, przedłużone głodzenie, nadmierne spożycie alkoholu, niewydolność wątroby i wszystkie stany przebiegające z niedotlenieniem.

Rozpoznanie:

Ryzyko kwasicy mleczanowej należy rozważyć w przypadku nieswoistych objawów, takich jak skurcze mięśni, zaburzenia trawienia, takie jak bóle brzucha i silne osłabienie.

Charakterystyczne objawy kwasicy mleczanowej to: duszność kwasicza, bóle brzucha i hipotermia, a następnie śpiączka. W badaniach laboratoryjnych stwierdza się zmniejszenie pH krwi, stężenie mleczanów w osoczu powyżej 5 mmol/l, zwiększoną lukę anionową oraz zwiększony stosunek stężenia mleczanów do pirogronianów. Jeśli podejrzewa się kwasicę metaboliczną, należy przerwać podawanie metforminy i pacjent powinien być natychmiast hospitalizowany (patrz punkt 4.9).

Czynność nerek

Ponieważ metformina jest wydalana przez nerki, przed rozpoczęciem leczenia należy oznaczyć klirens kreatyniny (może być oznaczony ze stężenia kreatyniny w surowicy metodą Cockcrofta-Gaulta) i regularnie powtarzać te badania w trakcie leczenia:

- co najmniej raz w roku u pacjentów z prawidłową czynnością nerek,

- co najmniej 2 do 4 razy w roku u pacjentów ze stężeniem kreatyniny w surowicy w dolnej granicy normy i u pacjentów w podeszłym wieku.

Zmniejszenie czynności nerek u pacjentów w podeszłym wieku występuje często i jest bezobjawowe. Należy zachować szczególną ostrożność w sytuacjach, gdy czynność nerek może być zaburzona, np. podczas rozpoczynania terapii przeciwnadciśnieniowej, leczenia produktami leczniczymi moczopędnymi lub rozpoczynania leczenia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ).

Podawanie środków kontrastujących zawierających jod

Donaczyniowe podanie środków kontrastujących zawierających jod w trakcie badań radiologicznych może powodować niewydolność nerek, dlatego należy przerwać podawanie metforminy przed badaniem lub w momencie wykonywania badania. Podawanie metforminy można wznowić nie wcześniej niż po 48 godzinach po badaniu, i tylko po oznaczeniu parametrów czynnościowych nerek i upewnieniu się, że są prawidłowe (patrz punkt 4.5).

Zabiegi chirurgiczne

Podawanie chlorowodorku metforminy należy przerwać na 48 godzin przed planowym zabiegiem chirurgicznym wykonywanym w znieczuleniu ogólnym, dordzeniowym lub zewnątrzoponowym. Leczenie można wznowić nie wcześniej niż 48 godzin po zabiegu i po rozpoczęciu spożywania pokarmów oraz pod warunkiem, że oznaczono parametry czynnościowe nerek.

Inne środki ostrożności:

- Wszyscy pacjenci powinni kontynuować dietę z regularnym przyjmowaniem węglowodanów podczas dnia. Pacjenci z nadwagą powinni kontynuować dietę z ograniczoną podażą kalorii.
- Należy regularnie wykonywać badania laboratoryjne rutynowo stosowane w celu kontroli cukrzycy.
- Sama metformina nie powoduje hipoglikemii, ale zalecana jest ostrożność w przypadku leczenia skojarzonego metforminą z insuliną lub innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (tj. pochodne sulfonilomocznika lub meglitynidy).
- Otoczki tabletek mogą być obecne w kale. Należy poinformować pacjentów, że jest to prawidłowe.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie zaleca się jednoczesnego podawania

Alkohol

Ostre zatrucie alkoholem jest związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia kwasicy mleczanowej, szczególnie w przypadku głodzenia lub niedożywienia oraz niewydolności wątroby.

Należy unikać spożywania alkoholu i leków zawierających alkohol.

Środki kontrastujące zawierające jod

Donaczyniowe podanie środków kontrastujących zawierających jod może powodować niewydolność nerek, prowadzącą do kumulacji metforminy i zwiększenia ryzyka kwasicy mleczanowej.

Należy przerwać podawanie metforminy przed badaniem lub w momencie wykonywania badania, i nie należy ponownie rozpoczynać leczenia wcześniej niż po upływie 48 godzin po badaniu i tylko po ocenie parametrów czynności nerek i upewnieniu się, że są prawidłowe (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne podanie z zachowaniem środków ostrożności

Produkty lecznicze wykazujące wewnętrzną aktywność hiperglikemiczną, takie jak glikokortykosteroidy (systemowe lub miejscowe) i sympatomimetyki. Konieczne może być częstsze badanie stężenia glukozy we krwi, w szczególności na początku leczenia. Jeśli to konieczne, należy odpowiednio dostosować dawkę metforminy w czasie leczenia poszczególnymi produktami leczniczymi.

Leki moczopędne, zwłaszcza diuretyki pętłowe, mogą zaburzać czynność nerek i przez to zwiększyć ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej.

Inhibitory konwertazy angiotensyny (inhibitory ACE) mogą zmniejszać stężenie glukozy we krwi. Jeśli jest to konieczne, należy dostosować dawkę leku przeciwcukrzycowego podczas skojarzonej terapii z innym lekiem i po jego odstawieniu.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Niekontrolowana cukrzyca w ciąży (ciążowa lub trwała) jest związana ze zwiększonym ryzykiem wad wrodzonych i umieralności okołoporodowej.

Ograniczona ilość danych dotyczących stosowania metforminy u kobiet w ciąży nie wskazuje na zwiększone ryzyko wad wrodzonych. Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka lub płodu, przebieg porodu lub rozwój po porodzie. Zaleca się, aby pacjentki planujące ciążę i w trakcie ciąży, nie leczyły cukrzycy metforminą, ale jeżeli to możliwe, stosowały insulinę do utrzymania prawidłowego poziomu cukru we krwi, aby zmniejszyć ryzyko wad rozwojowych płodu.

Laktacja

Metformina przenika do mleka karmiących kobiet. Nie obserwowano działań niepożądanych u karmionych piersią noworodków i (lub) niemowląt. Jednak dostępne dane są ograniczone, dlatego nie zaleca się stosowania metforminy w trakcie karmienia piersią. Należy podjąć decyzję o zaprzestaniu stosowania metforminy, biorąc pod uwagę korzyści wynikające z karmienia piersią i ryzyko wystąpienia działań niepożądanych u dziecka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Monoterapia produktem Metformax SR 500 nie powoduje hipoglikemii i dlatego nie wywiera wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Jednakże, należy powiadomić pacjentów o ryzyku wystąpienia hipoglikemii w przypadku stosowania metforminy w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi (pochodne sulfonilomocznika, insulina, lub meglitynidy).

4.8 Działania niepożądane

Zgłoszenia działań niepożądanych u pacjentów leczonych produktem leczniczym Metformax SR 500, pochodzące z danych po wprowadzeniu leku do obrotu oraz z kontrolowanych badań klinicznych, mają charakter i nasilenie podobne do działań niepożądanych obserwowanych u pacjentów leczonych metforminą w postaci o natychmiastowym uwalnianiu.

W trakcie leczenia metforminą mogą wystąpić wymienione poniżej działania niepożądane. Częstość występowania działań niepożądanych jest definiowana jako występujące: bardzo często: >1/10; często: >1/100, <1/10; niezbyt często: >1/1000, <1/100; rzadko: >1/10 000, <1/1000; bardzo rzadko: <1/10 000, nie znane (nie można ocenić na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo rzadko: podczas długotrwałego stosowania metforminy opisano zmniejszenie wchłaniania witaminy B₁₂ ze zmniejszeniem jej stężenia w surowicy. Zaleca się rozważenie takiej etiologii u pacjentów z niedokrwistością megaloblastyczną.

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. Takie działania niepożądane występują najczęściej na początku leczenia i w większości przypadków ustępują samoistnie. Aby im zapobiec zaleca się stosowanie metforminy w 2 lub 3 dawkach dobowych w trakcie lub po posiłku. Powolne zwiększanie dawki może poprawiać tolerancję żołądkowo-jelitową.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo rzadko: Pojedyncze doniesienia o nieprawidłowych wynikach badań czynnościowych wątroby lub zapaleniu wątroby, ustępujące po przerwaniu leczenia metforminą.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo rzadko: Reakcje skórne, np. rumień, świąd, pokrzywka.

4.9 Przedawkowanie

Podczas podawania dawek metforminy do 85 g nie stwierdzono występowania hipoglikemii, aczkolwiek opisano w takich przypadkach występowanie kwasicy mleczanowej. Znaczne przedawkowanie metforminy lub współistniejące czynniki ryzyka mogą powodować kwasicę mleczanową. Kwasica mleczanowa jest stanem zagrożenia życia i musi być leczona w szpitalu. Najbardziej skuteczną metodą usuwania mleczanów i metforminy jest hemodializa.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: doustne leki przeciwcukrzycowe, biguanidy
Kod ATC: A 10 BA 02

Metformina jest biguanidem o działaniu przeciwhiperglikemicznym, zmniejszającym zarówno podstawowe i poposiłkowe stężenie glukozy we krwi. Produkt leczniczy nie pobudza wydzielania insuliny i dlatego nie powoduje hipoglikemii.

Metformina ma prawdopodobnie trzy mechanizmy działania:

- (1) zmniejszenie wątrobowej produkcji glukozy poprzez zahamowanie glukoneogenezy i glikogenolizy,
- (2) w mięśniach, poprzez zwiększenie wrażliwości receptorów na insulinę i poprawę obwodowego pobierania glukozy i jej zużycia,
- (3) opóźnienie wchłaniania glukozy w jelitach.

Metformina pobudza wewnątrzkomórkową syntezę glikogenu poprzez wpływ na syntezę glikogenu. Metformina zwiększa zdolność transportu wszystkich rodzajów nośników błonowych glukozy (GLUT).

U ludzi, niezależnie od wpływu na glikemię, metformina w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu ma korzystny wpływ na metabolizm lipidów.

Zostało to potwierdzone dla dawek terapeutycznych metforminy w kontrolowanych, badaniach klinicznych o średnim czasie obserwacji oraz w długotrwałej obserwacji: metformina w postaci o natychmiastowym uwalnianiu zmniejsza stężenie cholesterolu całkowitego, LDL cholesterolu i triglicerydów. Podobnego działania nie stwierdzono w przypadku stosowania produktu leczniczego o przedłużonym uwalnianiu, prawdopodobnie z powodu podawania leku w porze wieczornej, możliwe jest natomiast zwiększenie stężenia triglicerydów.

Skuteczność kliniczna:

W prospektywnym randomizowanym badaniu (UKPDS) wykazano długotrwałe korzyści z intensywnej kontroli stężenia glukozy we krwi u pacjentów z nadwagą, z cukrzycą typu 2, którym - po nieskutecznym leczeniu samą dietą - w ramach leczenia pierwszego rzutu podawano metforminę o natychmiastowym uwalnianiu. Analiza wyników dla pacjentów z nadwagą leczonych metforminą po nieskutecznym leczeniu samą dietą wykazała:

- istotne zmniejszenie całkowitego ryzyka wszystkich związanych z cukrzycą powikłań w grupie leczonej metforminą (29,8 zdarzeń/1000 pacjento-lat) w porównaniu do samej diety (43,3 zdarzeń/1000 pacjento-lat), $p=0,0023$, oraz w porównaniu z łącznymi wynikami dla grup leczonych w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika lub samą insuliną (40,1 zdarzeń/1000 pacjento-lat), $p=0,0034$;
- istotne zmniejszenie całkowitej umieralności związanej z cukrzycą: metformina 7,5 zdarzeń/1000 pacjento-lat w porównaniu do samej diety 12,7 zdarzeń/1000 pacjento-lat, $p=0,017$;
- istotne zmniejszenie całkowitej umieralności z jakiegokolwiek przyczyny: metformina 13,5 zdarzeń/1000 pacjento-lat w porównaniu z grupą stosującą samą dietę 20,6 zdarzeń/1000 pacjento-lat ($p=0,011$) oraz w porównaniu z łącznymi wynikami dla grup leczonych w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika i samą insuliną 18,9 zdarzeń/1000 pacjento-lat ($p=0,021$);
- istotne zmniejszenie całkowitego ryzyka wystąpienia zawału serca: metformina 11 zdarzeń/1000 pacjento-lat w porównaniu do samej diety 18 zdarzeń/1000 pacjento-lat ($p=0,01$).

W przypadku stosowania metforminy jako leczenia drugiego rzutu w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika, nie wykazano korzyści w zakresie klinicznych punktów końcowych.

W cukrzycy typu 1 skojarzone leczenie metforminą i insuliną zastosowano w wybranych przypadkach, ale nie ustalono klinicznych korzyści wynikających z takiego skojarzonego leczenia.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po doustnym podaniu leku w postaci tabletki o przedłużonym uwalnianiu, wchłanianie metforminy jest znacznie wolniejsze niż po podaniu tabletki o natychmiastowym uwalnianiu, a T_{max} występuje po 7 godzinach (T_{max} po podaniu tabletki o natychmiastowym uwalnianiu wynosi 2,5 godziny).

W stanie stacjonarnym, podobnie jak w przypadku stosowania leku w postaci o natychmiastowym uwalnianiu, C_{max} i AUC nie zwiększają się proporcjonalnie do podanej dawki. Po pojedynczej doustnej dawce 2000 mg tabletek Metformax SR 500 o przedłużonym uwalnianiu wartość AUC jest zbliżona do wartości występującej po podawaniu dwa razy na dobę tabletek 1000 mg chlorowodorku metforminy o natychmiastowym uwalnianiu.

Wewnątrzsobnicza zmienność C_{max} i AUC dla produktu Metformax SR 500 o przedłużonym uwalnianiu jest porównywalna ze zmiennością obserwowaną w przypadku stosowania produktu zawierającego metforminę o natychmiastowym uwalnianiu.

Po podaniu tabletki o przedłużonym uwalnianiu na czczo, AUC zmniejsza się o 30% (C_{max} i T_{max} pozostają niezmienione).

Skład posiłku nie ma wpływu na wchłanianie metforminy z produktu o przedłużonym uwalnianiu.

Po wielokrotnym podawaniu metforminy w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, w dawce do 2000 mg, nie zaobserwowano kumulacji leku.

Dystrybucja

Wiązanie z białkami osocza jest nieznaczne. Metformina przenika do erytrocytów. Maksymalne stężenie we krwi jest mniejsze niż maksymalne stężenie w osoczu, występuje natomiast w przybliżeniu w tym samym czasie. Krwinki czerwone stanowią prawdopodobnie drugi przedział dystrybucji. Średnia objętość dystrybucji (V_d) mieści się w zakresie od 63 do 276 l.

Metabolizm

Metformina jest wydalana w postaci nie zmienionej z moczem. Nie stwierdzono obecności żadnych metabolitów u ludzi.

Wydalanie

Klirens nerkowy metforminy wynosi >400 ml/min, co wskazuje, że metformina jest wydalana w wyniku przesączania kłębuszkowego i wydzielania kanalikowego. Po podaniu dawki doustnej pozorny końcowy okres półtrwania wynosi około 6,5 godziny.

W przypadku zaburzenia czynności nerek klirens nerkowy ulega zmniejszeniu proporcjonalnie do klirensu kreatyniny i z tego powodu okres półtrwania jest dłuższy, powodując zwiększenia stężenia metforminy w osoczu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne, uwzględniające wyniki konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Hypromeloza (E454)
Etyloceluloza
Celuloza mikrokryształiczna
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych zaleceń dotyczących warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry Aluminium-Aluminium.
Opakowania zawierające 1, 20, 28, 30, 56, 60, 90 i 120 tabletek o przedłużonym uwalnianiu.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.
W Polsce dostępne są opakowania:
30 tabletek (3 blistry po 10 sztuk) w tekturowym pudełku

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
ul. Emilii Plater 53
00-113 Warszawa
Polska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

14684

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

30.06.2008 r.

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

4.11.2010