

1. NAZWA PROUKTU LECZNICZEGO

METFORMIN GALENA
850 mg tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka zawiera 850 mg *Metformini hydrochloridum* (chlorowodorku metforminy), co odpowiada 662,9 mg metforminy.

Wykaz substancji pomocniczych: patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Leczenie cukrzycy typu 2 (niezależna od insuliny), zwłaszcza u pacjentów otyłych, gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi.

Preparat Metformin Galena można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli

W monoterapii lub w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi:

Zazwyczaj dawka początkowa to 850 mg chlorowodorku metforminy (1 tabletka) 2 lub 3 razy na dobę w czasie lub po posiłku. Po 10-15 dniach należy ustalić dawkę na podstawie stężenia glukozy we krwi. Powolne zwiększanie dawki może poprawić tolerancję leku ze strony przewodu pokarmowego. Maksymalna zalecana dawka chlorowodorku metforminy wynosi 3 g na dobę.

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

W skojarzeniu z insuliną:

Chlorowodorek metforminy i insulina mogą być stosowane jednocześnie w celu uzyskania lepszej kontroli stężenia glukozy we krwi. Chlorowodorek metforminy stosuje się zwykle w dawce początkowej 850 mg (1 tabletka) od 2 do 3 razy na dobę, natomiast dawkę insuliny ustala się na podstawie wyników badania stężenia glukozy we krwi.

Pacjenci w podeszłym wieku:

Z uwagi na ryzyko zaburzeń czynności nerek u pacjentów w podeszłym wieku dawkę chlorowodorku metforminy należy ustalić na podstawie parametrów czynności nerek. Podczas leczenia konieczna jest regularna kontrola czynności nerek (patrz punkt 4.4).

Dzieci:

Nie zaleca się stosowania u dzieci.

4.3. Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na chlorowodorek metforminy lub którąkolwiek substancję pomocniczą preparatu.
- Cukrzycowa kwasica ketonowa, stan przedśpiączkowy w cukrzycy.
- Niewydolność nerek (klirens kreatyniny <60 ml/min).
- Ostre choroby wiążące się z ryzykiem niewydolności nerek:
 - odwodnienie
 - ciężkie zakażenie
 - wstrząs
 - donaczyniowe podanie środków kontrastujących zawierających jod (patrz punkt 4.4).
- Ostre lub przewlekłe choroby mogące być przyczyną niedotlenienia tkanek:
 - niewydolność serca lub niewydolność oddechowa
 - niedawno przebyty zawał mięśnia sercowego
 - wstrząs
- Niewydolność wątroby, ostre zatrucie alkoholem, alkoholizm.
- Karmienie piersią.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Kwasica mleczanowa:

Kwasica mleczanowa jest rzadko występującym ale groźnym (z wysoką śmiertelnością w razie braku natychmiastowego leczenia) powikłaniem metabolicznym mogącym powstać w wyniku kumulacji metforminy. Zgłoszone przypadki kwasicy mleczanowej u chorych leczonych metforminą występowały przede wszystkim u osób ze znaczną niewydolnością nerek. Ryzyko kwasicy mleczanowej można i należy zmniejszyć poprzez dokładną ocenę również innych czynników ryzyka sprzyjających kwasicy mleczanowej, do których należą: źle kontrolowana glikemia, ketoza, długotrwałe głodzenie, nadużywanie alkoholu, niewydolność wątroby i inne stany związane z niedotlenieniem.

Rozpoznanie

Kwasica mleczanowa charakteryzuje się występowaniem duszności, przyspieszonego oddechu, bólu brzucha, hipotermii a następnie śpiączki. W badaniach laboratoryjnych stwierdza się zmniejszenie pH krwi, zwiększenie stężenia mleczanów we krwi powyżej 5 mmol/l, zwiększenie luki anionowej oraz zwiększenie stosunku stężenia mleczanów do stężenia pirogronianów we krwi. W przypadku podejrzenia kwasicy metabolicznej chlorowodorek metforminy należy odstawić a pacjenta natychmiast umieścić w szpitalu (patrz punkt 4.9).

Czynność nerek:

Ponieważ metformina jest wydalana przez nerki, przed rozpoczęciem leczenia oraz regularnie w czasie leczenia należy oznaczać stężenie kreatyniny w surowicy:

- u pacjentów z prawidłową czynnością nerek przynajmniej raz w roku,
- przynajmniej 2-4 razy w roku u pacjentów, u których stężenia kreatyniny są na górnej granicy normy oraz u osób w podeszłym wieku.

Zaburzenie czynności nerek u osób w podeszłym wieku występuje często i jest bezobjawowe. Szczególną ostrożność należy zachować w sytuacjach, w których czynność nerek może być zaburzona, np. na początku stosowania leków hipotensyjnych, moczopędnych oraz niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

Stosowanie środków kontrastujących zawierających jod:

Ponieważ donaczyniowe podanie środków kontrastujących zawierających jod podczas badań radiologicznych może być przyczyną niewydolności nerek, chlorowodorek metforminy należy

odstawić przed badaniem lub na czas badania. Leczenie można wznowić nie wcześniej niż po 48 godzinach po badaniu i tylko po ocenie czynności nerek i stwierdzeniu, że jest prawidłowa (patrz: punkt 4.5).

Zabiegi chirurgiczne:

Chlorowodorek metforminy należy odstawić na 48 godzin przed planowanym zabiegiem chirurgicznym w znieczuleniu ogólnym. Podawanie leku można wznowić nie wcześniej niż po 48 godzinach od zabiegu.

Inne ostrzeżenia

Podczas stosowania chlorowodoru metforminy należy przestrzegać zaleceń diety cukrzycowej i przyjmowanie węglowodanów w ciągu dnia. Pacjenci z nadwagą powinni ponadto kontynuować dietę niskokaloryczną.

Należy regularnie wykonywać typowe badania laboratoryjne wykonywane zwykle w celu kontrolowania cukrzycy.

Chlorowodorek metforminy nie wywołuje hipoglikemii, ale zaleca się ostrożność w razie stosowania jej w skojarzeniu z insuliną lub pochodnymi sulfonilomocznika.

4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania chlorowodoru metforminy z następującymi substancjami:

Alkohol

Podczas ostrego zatrucia alkoholem istnieje zwiększone ryzyko kwasicy mleczanowej, szczególnie w przypadku: głodzenia lub niedożywienia, niewydolności wątroby.

Należy unikać spożywania alkoholu i leków zawierających alkohol.

Środki kontrastujące zawierające jod (patrz: punkt 4.4):

Donaczyniowe podanie środków kontrastujących zawierających jod może prowadzić do niewydolności nerek, a w jej wyniku do kumulacji metforminy co zwiększa ryzyko kwasicy mleczanowej.

Przed badaniem lub na czas badania chlorowodorek metforminy należy odstawić. Leczenie można wznowić nie wcześniej niż po 48 godzinach po badaniu i tylko po ocenie czynności nerek i stwierdzeniu że jest prawidłowa.

Chlorowodorek metforminy należy stosować ostrożnie z następującymi lekami:

Glikokortykosteroidy (podawanie ogólne i miejscowe), leki pobudzające receptory β_2 -adrenergiczne i leki moczopędne

Leki te wykazują wewnętrzną aktywność hiperglikemiczną. Pacjenta należy poinformować o konieczności częstej kontroli stężenia glukozy we krwi, szczególnie na początku leczenia. W razie potrzeby należy indywidualnie dostosować dawkę leku przeciwcukrzycowego w czasie jednoczesnego stosowania takich leków oraz po ich odstawieniu.

Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE)

Leki te mogą zmniejszać stężenie glukozy we krwi. W razie potrzeby należy indywidualnie dostosować dawkę leku przeciwcukrzycowego w czasie jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE oraz po ich odstawieniu.

4.6. Ciąża i laktacja

Nie ma dotychczas odpowiednich danych epidemiologicznych. Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu metforminy na ciążę, rozwój zarodka i płodu, przebieg porodu czy rozwój dziecka po urodzeniu (patrz również punkt 5.3).

W razie planowania ciąży jak i w czasie ciąży nie należy stosować chlorowodoru metforminy. Cukrzycę należy wówczas leczyć insuliną, aby uzyskać stężenia glukozy we krwi jak najbliższe wartości prawidłowych i zmniejszyć ryzyko wad rozwojowych płodu związanych z nieprawidłowym stężeniem glukozy we krwi.

Metformina przenika do mleka samic szczura. Dane na ten temat u ludzi nie są dostępne. Decyzję o tym, czy odstawić chlorowodorek metforminy czy przerwać karmienie piersią należy podjąć indywidualnie oceniając znaczenie stosowania leku u danej kobiety.

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

Preparat Metformin Galena stosowany w monoterapii nie powoduje hipoglikemii i tym samym nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

Należy jednak zwrócić pacjentowi uwagę na ryzyko wystąpienia hipoglikemii w przypadku stosowania chlorowodoru metforminy jednocześnie z innymi lekami przeciwcukrzycowymi (pochodne sulfonilomocznika, insulina, repaglinid).

4.8. Działania niepożądane

W czasie leczenia chlorowodorkiem metforminy mogą wystąpić niżej wymienione działania niepożądane. Działania niepożądane mogą występować bardzo często: $>1/10$; często: $\geq 1/100$, $<1/10$; niezbyt często: $\geq 1/1000$, $<1/100$; rzadko $\geq 1/10\ 000$, $<1/1000$; bardzo rzadko: $<1/10\ 000$ i w pojedynczych przypadkach.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Bardzo rzadko: zmniejszenie wchłaniania witaminy B12 i zmniejszenie jej stężenia w surowicy podczas długotrwałego leczenia chlorowodorkiem metforminy. Jeśli u chorego stwierdza się niedokrwistość megaloblastyczną, należy wziąć pod uwagę taką etiologię.

Bardzo rzadko: kwasica mleczanowa (patrz: punkt 4.4).

Zaburzenia układu nerwowego:

Często: zaburzenia smaku

Zaburzenia żołądka i jelit:

Bardzo często: zaburzenia żołądkowo-jelitowe, jak nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha i utrata apetytu. Te objawy niepożądane występują najczęściej na początku leczenia i w większości przypadków przemijają samoistnie. Aby im zapobiec, zaleca się przyjmowanie metforminy w 2 lub 3 dawkach na dobę w czasie lub po posiłku. Powolne zwiększanie dawki może poprawić tolerancję leku ze strony przewodu pokarmowego.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Pojedyncze doniesienia: nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby lub zapalenie wątroby ustępujące po odstawieniu chlorowodoru metforminy

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo rzadko: reakcje skórne takie jak rumień, świąd skóry, pokrzywka.

4.9. Przedawkowanie

Po jednorazowym przyjęciu 85 g chlorowodoru metforminy nie obserwowano hipoglikemii, jednakże w takich przypadkach może wystąpić kwasica mleczanowa. Przedawkowanie metforminy

lub współistnienie innych czynników ryzyka może spowodować kwasicę mleczanową. 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: doustne leki przeciwcukrzycowe; pochodne biguanidu

Kod ATC: A 10 BA 02

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

Chlorowodorek metforminy ma trzy mechanizmy działania przeciwcukrzycowego:

- (1) zmniejsza wytwarzanie glukozy w wątrobie poprzez hamowanie glukoneogenezy i glikogenolizy,
- (2) w mięśniach zwiększa wrażliwość na insulinę wzmagając obwodowy wychwyt glukozy i jej zużycie,
- (3) opóźnia absorpcję glukozy w jelicie.

Chlorowodorek metforminy pobudza wewnątrzkomórkową syntezę glikogenu działając na syntazę glikogenu.

Chlorowodorek metforminy zwiększa zdolności transportowe wszystkich rodzajów nośników glukozy przez błony komórkowe (GLUT).

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

Skuteczność kliniczna:

Prospektywne randomizowane badania UKPDS wykazały długotrwałe korzyści z intensywnej kontroli glikemii u dorosłych chorych na cukrzycę typu 2.

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

- Istotne zmniejszenie całkowitego ryzyka powikłań cukrzycowych w grupie leczonej chlorowodorkiem metforminy (29,8 zdarzeń/1000 pacjento-lat) w porównaniu z grupą leczoną samą dietą (43,3 zdarzeń/1000 pacjento-lat), $p=0,0023$ i w porównaniu z grupą chorych leczonych insuliną w monoterapii lub w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika (40,1 zdarzeń/1000 pacjento-lat), $p=0,0034$;
- Istotne zmniejszenie całkowitego ryzyka śmiertelności związanej z cukrzycą: chlorowodorek metforminy 7,5 zdarzeń/1000 pacjento-lat, sama dieta 12,7 zdarzeń/1000 pacjento-lat, $p=0,017$;
- Istotne zmniejszenie całkowitego ryzyka śmiertelności ogólnej: chlorowodorek metforminy 13,5 zdarzeń/1000 pacjento-lat w porównaniu z grupą leczoną samą dietą 20,6 zdarzeń/1000 pacjento-lat ($p=0,011$) oraz w porównaniu z grupą chorych leczonych insuliną w monoterapii lub w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika 18,9 zdarzeń/1000 pacjento-lat ($p=0,021$);
- Istotne zmniejszenie całkowitego ryzyka 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 leku drugiego rzutu w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika nie wykazano korzyści dotyczących odległego rokowania.

W cukrzycy typu 1 u niektórych chorych stosowano metforminę z insuliną, ale kliniczne korzyści tego połączenia nie zostały oficjalnie ustalone.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie:

Po doustnym podaniu chlorowodoru metforminy maksymalne stężenie występuje po 2,5 godzinach (T_{max}). U zdrowych ochotników całkowita biodostępność po podaniu tabletki 500 mg lub 850 mg chlorowodoru metforminy sięga 50-60%. Około 20-30% dawki doustnej jest wydalane z kałem w stanie niezmienionym.

Po podaniu doustnym absorpcja metforminy może ulec wysyceniu i nie jest całkowita. Uważa się, że farmakokinetyka absorpcji metforminy jest nieliniowa.

W przypadku zwykle stosowanych dawek chlorowodoru 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 4 µg/ml, nawet po zastosowaniu dawek maksymalnych.

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

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 stanowią prawdopodobnie drugi kompartment dystrybucji metforminy. 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.

Wydalanie:

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

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.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne pochodzące z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku, toksyczności dawki wielokrotnej, genotoksyczności, karcynogenności i toksycznego wpływu na rozród, nie wykazały niebezpieczeństwa stosowania u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A), skrobia kukurydziana, powidon, krzemionka koloidalna bezwodna, magnezu stearynian.

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

5 lat.

6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Produkt leczniczy nie wymaga specjalnych warunków przechowywania.
Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry w folii PVC/PVDC/AL, w tekturowym pudełku.

Dostępne opakowania:

- 2 blistry po 15 tabletek, w tekturowym pudełku,
- 3 blistry po 10 tabletek, w tekturowym pudełku.

6.6. Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Farmaceutyczna Spółdzielnia Pracy „Galena”
Ul. Krucza 62
50-984 Wrocław

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

9280

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

27 marca 2002/ 17 stycznia 2007/ 17 lipca 2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

23.06.2010

Kierownik Działu Badań i Rozwoju
FSP „Galena”


mgr Ludwik Jujeczka

