

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Metfogamma 500, 500 mg, tabletki powlekane
(*Metformini hydrochloridum*)

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

1 tabletka powlekana zawiera 500 mg chlorowodorku metforminy (*Metformini hydrochloridum*), co odpowiada 390 mg metforminy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie cukrzycy typu 2. (insulioniezależnej) u osób dorosłych, szczególnie u pacjentów otyłych, kiedy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można utrzymać prawidłowego stężenia glukozy we krwi.

Preparat Metfogamma 500 może być stosowany w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub z insuliną.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zazwyczaj dawka początkowa to 1 tabletka powlekana 500 mg chlorowodorku metforminy stosowana od 2 do 3 razy w ciągu doby, podczas lub po posiłku. Po 10 – 15 dniach dawkę należy ustalić na podstawie wartości stężenia glukozy we krwi. Powolne zwiększanie dawki może poprawić tolerancję leku ze strony przewodu pokarmowego.

Maksymalna zalecana dawka dobową chlorowodorku metforminy wynosi 3 g na dobę.

Jeśli planowane jest zastąpienie innego doustnego leku przeciwcukrzycowego metforminą, należy odstawić poprzednio stosowany lek i rozpocząć leczenie chlorowodorkiem metforminy w wyżej podanych dawkach.

Leczenie w skojarzeniu z insuliną

W celu uzyskania lepszej kontroli stężenia glukozy we krwi, chlorowodorek metforminy i insulina mogą być stosowane jednocześnie. Zazwyczaj dawka początkowa to 500 mg chlorowodorku metforminy stosowane od 2 do 3 razy w ciągu doby, natomiast dawkę insuliny ustala się na podstawie wyników badania stężenia glukozy we krwi.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku ze względu na ryzyko wystąpienia zaburzeń czynności nerek, dawkowanie chlorowodoru metforminy powinno być ustalone na podstawie oceny czynności nerek. Podczas leczenia chlorowodoru metforminy konieczne jest regularne kontrolowanie czynności nerek (patrz punkt 4.4).

Dzieci: z uwagi na brak odpowiednich danych, preparatu Metfogamma 500 nie należy stosować u dzieci.

4.3 Przeciwwskazania

Przeciwwskazania do stosowania preparatu to:

- nadwrażliwość na chlorowodorek metforminy lub którąkolwiek z substancji pomocniczych zawartą w preparacie;
- kwasica ketonowa (ketoza), stan przedśpiączkowy w cukrzycy;
- niewydolność nerek lub zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny < 60 ml/min);
- ostre stany mogące prowadzić do zaburzenia czynności nerek, np:
 - odwodnienie (biegunka, wymioty),
 - ciężkie zakażenia,
 - wstrząs,
- badania radiologiczne, w których konieczne jest donaczyniowe podanie środków kontrastujących zawierających jod (patrz punkt 4.4),
- ostre lub przewlekłe choroby, które mogą spowodować niedotlenienie tkanek:
 - niewydolność serca lub oddechowa,
 - świeżo 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 rzadkim lecz ciężkim powikłaniem metabolicznym, wiąże się z dużą śmiertelnością w przypadku nie zastosowania w porę odpowiedniego leczenia. Występuje ona z powodu nagromadzenia metforminy. Zgłoszone przypadki kwasicy mleczanowej u pacjentów leczonych chlorowodoru metforminy dotyczyły głównie osób z niewydolnością nerek. Występowaniu kwasicy mleczanowej należy zapobiegać kontrolując również inne czynniki ryzyka takie jak: źle kontrolowana cukrzyca, kwasica ketonowa, długotrwałe głodzenie, nadmierne spożywanie alkoholu, niewydolność wątroby oraz jakiegokolwiek stany niedotlenienia.

Rozpoznanie

Kwasica mleczanowa charakteryzuje się występowaniem duszności, przyspieszonego oddechu, bólów brzucha, osłabienia, hipotermii i następującą po niej śpiączką. W badaniach laboratoryjnych stwierdza się zmniejszenie pH krwi, zwiększenie stężenia mleczanów w osoczu powyżej 5 mmol/l, zwiększenie luki anionowej oraz zwiększenie stosunku mleczanów do stężenia pirogronianów. W przypadku podejrzenia kwasicy metabolicznej, należy przerwać podawanie preparatu Metfogamma 500 i natychmiast umieścić pacjenta w szpitalu.

Czynność nerek

Ponieważ metformina jest wydalana przez nerki, przed rozpoczęciem leczenia należy oznaczyć w surowicy stężenie kreatyniny, a następnie regularnie je kontrolować:

- co najmniej raz w roku u pacjentów z prawidłową czynnością nerek,
- co najmniej dwa do czterech razy w roku u pacjentów, u których stężenie kreatyniny jest bliskie górnej granicy normy i u osób w podeszłym wieku.

U pacjentów w podeszłym wieku pogorszenie czynności nerek występuje często i bezobjawowo. Szczególną ostrożność należy zachować w sytuacjach, w których może dojść do zaburzenia czynności nerek, np. kiedy

rozpoczyna się stosowanie leku obniżającego ciśnienie lub leku moczopędnego, lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

Środki kontrastujące zawierające jod

W przypadku badań radiologicznych z zastosowaniem środków kontrastujących zawierających jod, podawanych donaczyniowo (np. urografia, angiografia), chlorowodorek metforminy należy odstawić przed badaniem lub na czas badania. Podawanie metforminy można wznowić nie wcześniej niż po 48 godzinach po badaniu i tylko po ocenie czynności nerek i stwierdzeniu, że jest prawidłowa.

Zabiegi chirurgiczne

Podawanie chlorowodoru metforminy należy przerwać na 48 godzin przed planowanym zabiegiem chirurgicznym w znieczuleniu ogólnym. Podawanie chlorowodoru metforminy można wznowić nie wcześniej niż po 48 godzinach po zabiegu.

Inne środki ostrożności

- Podczas stosowania metforminy należy przestrzegać zaleceń diety cukrzycowej regulującej codzienne przyjmowanie węglowodanów. Pacjenci z nadwagą powinni ponadto przestrzegać diety niskokalorycznej.
- Należy regularnie wykonywać rutynowe badania laboratoryjne w celu kontrolowania cukru.
- Chlorowodorek metforminy nie wywołuje hipoglikemii, jednak w terapii skojarzonej z insuliną lub pochodnymi sulfonilomocznika należy zachować szczególną ostrożność.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Chlorowodoru metforminy nie należy stosować z substancjami, takimi jak:

- alkohol

W przypadkach ostrego zatrucia alkoholem, występuje zwiększone ryzyko kwasicy mleczanowej, szczególnie jeśli dodatkowo występuje:

- niedożywienie lub głódzenie
- zaburzenie czynności wątroby

Należy unikać spożywania alkoholu oraz leków zawierających alkohol.

- środki kontrastujące zawierające jod

Donaczyniowe podawanie środków kontrastujących zawierających jod może prowadzić do niewydolności nerek, w wyniku czego dochodzi do nagromadzenia metforminy i zwiększenia ryzyka kwasicy mleczanowej. Podawanie preparatu Metfogamma 500 należy przerwać przed badaniem lub na czas badania. Ponownie można je wznowić nie wcześniej niż po 48 godzinach po badaniu i tylko po ocenie czynności nerek i upewnieniu się, że jest ona prawidłowa.

Chlorowodorek metforminy należy stosować ostrożnie z następującymi lekami, takimi jak:

- glikokortykosteroidy (podawane ogólnie i miejscowo), leki pobudzające receptory β_2 -adrenergiczne, leki moczopędne

Leki te wykazują wewnętrzną aktywność hiperglikemiczną. Należy poinformować o tym pacjenta i wykonywać częste pomiary stężenia glukozy we krwi, szczególnie na początku leczenia. Jeśli jest to konieczne, należy indywidualnie dostosować dawkę chlorowodoru metforminy podczas jednoczesnego stosowania tych leków oraz po ich odstawieniu.

- inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE)

Leki te mogą powodować zmniejszenie stężenia glukozy we krwi. Jeśli jest to konieczne, należy indywidualnie dostosować dawkę chlorowodoru metforminy podczas stosowania tych leków oraz po ich odstawieniu.

4.6 Cięża i laktacja

Obecnie nie ma danych epidemiologicznych. Badania na zwierzętach nie wykazują szkodliwego działania chlorowodoru metforminy na przebieg ciąży, rozwój zarodka i płodu, poród i rozwój dziecka po urodzeniu (patrz punkt 5.3).

Pacjentki z cukrzycą, które planują ciążę lub są w ciąży nie powinny przyjmować chlorowodoru metforminy. Cukrzycę należy wówczas leczyć insuliną, aby uzyskać stężenia glukozy we krwi jak najbliższe wartości prawidłowych i zmniejszyć ryzyko wad rozwojowych płodu powstałych w wyniku nieprawidłowych stężeń glukozy we krwi.

W okresie ciąży u kobiet z cukrzycą lekiem z wyboru jest insulina.

Metformina przenika do mleka samic szczurów w okresie laktacji. Podobne dane u ludzi nie są dostępne.

Oceniając znaczenie stosowania leku dla pacjentek karmiących piersią, należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy odstawić chlorowodorek metforminy.

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

Preparat Metfogamma 500 stosowany w monoterapii nie wywołuje hipoglikemii i w związku z tym nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn. Jednak należy poinformować pacjenta, że chlorowodorek metforminy stosowany w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi (sulfonilomocznik, insulina, repaglinid) może wywołać hipoglikemię.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane pogrupowano następująco według częstości występowania:

- bardzo częste ($\geq 1/10$),
- częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- niezbyt częste ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$),
- rzadkie ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$),
- bardzo rzadkie ($< 10\ 000$), z pojedynczymi przypadkami.

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo częste: nudności, wymioty, biegunka, bóle brzucha, utrata apetytu. Te objawy niepożądane występują często na początku terapii i ustępują samoistnie. W celu zapobieżenia im, należy zażywać chlorowodorek metforminy podczas posiłków lub po posiłkach w dwóch lub trzech dawkach podzielonych. Powolne zwiększanie dawki może również zmniejszyć nietolerancję leku ze strony układu pokarmowego.

Zaburzenia układu nerwowego

Częste: zaburzenia smaku.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo rzadkie: reakcje skórne takie jak rumień, swędzenie, pokrzywka.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo rzadkie: u pacjentów długo przyjmujących chlorowodorek metforminy może wystąpić zmniejszenie wchłaniania witaminy B12 i zmniejszenie jej stężenia w surowicy. Może to być przyczyną anemii megaloblastycznej.

Bardzo rzadkie: kwasica mleczanowa (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo rzadkie: nieprawidłowości w badaniach czynności wątroby, zapalenia wątroby, przemijające po przerwaniu podawania chlorowodoru metforminy.

4.9 Przedawkowanie

Po jednorazowym zażyciu 85 g chlorowodoru metforminy nie obserwowano hipoglikemii chociaż w takich przypadkach może rozwinąć się kwasica mleczanowa. Przedawkowanie chlorowodoru metforminy lub współistnienie innych czynników ryzyka może spowodować kwasicę mleczanową. Kwasica mleczanowa jest stanem nagłym i wymaga natychmiastowego leczenia szpitalnego. Najbardziej skuteczną metodą usunięcia mleczanów i metforminy jest hemodializa.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: doustny lek przeciwcukrzycowy.
Kod ATC: A10BA02

Chlorowodorek metforminy jest lekiem przeciwcukrzycowym z grupy biguanidów, zmniejszającym stężenie glukozy we krwi zarówno na czczo jak i po posiłku. Nie pobudza on wydzielania insuliny, dlatego nie powoduje hipoglikemii.

Mechanizm działania chlorowodoru metforminy polega na:

- (1) zmniejszeniu wytwarzania glukozy w wątrobie przez zahamowanie glukogenezy i glikogenolizy,
- (2) zwiększeniu wrażliwości na insulinę w mięśniach i wzmożenie obwodowego wychwytu glukozy i jej zużycia,
- (3) opóźnieniu absorpcji glukozy w jelitach.

Chlorowodorek metforminy pobudza wewnątrzkomórkową syntezę glikogenu przez działanie na syntazę glikogenu. Chlorowodorek metforminy zwiększa zdolność do transportu wszystkich rodzajów nośników glukozy przez błony komórkowe (GLUT).

Niezależnie od wpływu na stężenie cukru we krwi, chlorowodorek metforminy wpływa korzystnie na metabolizm lipidów. Stosując chlorowodorek metforminy w dawkach leczniczych w kontrolowanych średnio i długotrwałych badaniach, wykazano że zmniejsza on stężenie cholesterolu całkowitego, 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 badań pacjentów z nadwagą leczonych chlorowodorkiem metforminy, u których sama dieta była niewystarczająca, wykazała:

- znaczące zmniejszenie ryzyka stwierdzonych powikłań cukrzycowych w grupie leczonej chlorowodorkiem metforminy (29,8 zdarzeń na 1000 pacjento-lat) w porównaniu do grupy leczonej wyłącznie dietą (43,3 zdarzeń na 1000 pacjento-lat) oraz w porównaniu do grup leczonych w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem lub insuliną w monoterapii (40,1 zdarzeń na 1000 pacjento-lat), $p=0,0034$;
- znaczące zmniejszenie całkowitego ryzyka śmiertelności spowodowanej cukrzycą: chlorowodorek metforminy – 7,5 zdarzeń na 1000 pacjento-lat, w porównaniu ze stosowaniem samej diety – 12,7 zdarzeń na 1000 pacjento-lat; $p=0,017$;
- znaczące zmniejszenie ryzyka całkowitej śmiertelności ogólnej: chlorowodorek metforminy - 13,5 zdarzeń na 1000 pacjento-lat w porównaniu do grupy leczonej wyłącznie dietą - 20,6 zdarzeń na 1000 pacjento-lat ($p=0,011$) oraz w porównaniu do grup leczonych w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem lub insuliną w monoterapii - 18,9 zdarzeń na 1000 pacjento-lat ($p=0,021$);

- znaczące zmniejszenie całkowitego ryzyka zawału mięśnia sercowego: chlorowodorek metforminy - 11 zdarzeń na 1000 pacjento-lat, sama dieta - 18 zdarzeń na 1000 pacjento-lat ($p=0,01$).

Nie stwierdzono zwiększenia korzystnego działania w czasie stosowania chlorowodoru metforminy jako leku drugiego rzutu równocześnie z sulfonilomocznikiem.

W cukrzycy typu 1. u niektórych pacjentów stosowano chlorowodorek metforminy w skojarzeniu z insuliną, jednak nie wykazano klinicznych korzyści takiego leczenia.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie:

Po doustnym podaniu chlorowodoru metforminy, stężenie maksymalne (T_{max}) występuje po 2,5 godzinach. Całkowita biodostępność 500 mg lub 850 mg chlorowodoru metforminy po podaniu doustnym ludziom zdrowym wynosi około 50 – 60%. Po doustnym podaniu metformina jest wydalana w postaci niezmienionej z kałem w około 20 – 30%.

Po podaniu doustnym absorpcja metforminy nie jest całkowita. Przyjmuje się, że farmakokinetyka absorpcji metforminy nie jest liniowa.

W przypadku zalecanych i zwykle stosowanych dawek stężenie chlorowodoru metforminy w osoczu w stanie stacjonarnym występuje w czasie od 24 do 48 godzin po podaniu i zwykle jest mniejsze niż 1 $\mu\text{g/ml}$. W kontrolowanych badaniach klinicznych maksymalne stężenie metforminy w osoczu (C_{max}) nie przekracza 4 $\mu\text{g/ml}$, nawet po zastosowaniu dawek maksymalnych. Pokarm zmniejsza i nieznacznie opóźnia absorpcję metforminy. Po podaniu 850 mg chlorowodoru metforminy obserwowano o 40% mniejsze stężenie maksymalne w osoczu, o 25% mniejszą powierzchnię pod krzywą (AUC) i wydłużenie o 35 minut czasu wystąpienia stężenia maksymalnego. Kliniczne znaczenie tych zmian nie jest znane.

Dystrybucja:

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

Metabolizm:

Metformina jest wydalana w moczu w postaci niezmienionej. U ludzi nie zostały zidentyfikowane żadne metabolity.

Wydalanie:

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, co prowadzi do zwiększenia stężenia metforminy w osoczu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania przedkliniczne oparte na konwencjonalnych badaniach farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności dawki wielokrotnej, genotoksyczności, karcinogenności i toksycznego wpływu na rozród nie wykazały niebezpieczeństwa stosowania u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Karboksymetyloskrobia sodowa, skrobia kukurydziana, powidon, krzemionka koloidalna bezwodna, magnezu stearynian, hypromeloza, glikol propylenowy, makrogol 6000, tytanu dwutlenek, talk.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Lek należy przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/PVDC/Al, w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania:

30 tabletek powlekanych (3 blistry po 10 tabletek),
120 tabletek powlekanych (12 blistrów po 10 tabletek),
600 tabletek powlekanych (60 blistrów po 10 tabletek),
1200 tabletek powlekanych (120 blistrów po 10 tabletek),
4800 tabletek powlekanych (480 blistrów po 10 tabletek).

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG
Calwer Str. 7
71 034 Böblingen
Niemcy

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

10330

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

5 kwietnia 2004/08.12.2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

09.03.2011