



CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

METIFOR, 850 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki zawiera 850 mg metforminy chlorowodorku (*Metformini hydrochloridum*).
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki białe do jasnokremowych, podłużne, obustronnie wypukłe, z rowkiem dzielącym po obu stronach. Linia podziału na tabletkę ułatwia tylko jej rozkruszenie, w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

Metifor może być stosowany w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub z insuliną.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Jako dawkę początkową przeważnie stosuje się 850 mg chlorowodorku metforminy (1 tabletki) 2-3 razy na dobę. Dawkowanie należy ustalić po 10-15 dniach, biorąc pod uwagę wartości stężenia glukozy we krwi. Stopniowe zwiększanie dawki może poprawić tolerancję produktu leczniczego ze strony przewodu pokarmowego.

Maksymalna dawka chlorowodorku metforminy wynosi 3 g na dobę.

W przypadku zamiaru zastąpienia innego doustnego leku przeciwcukrzycowego metforminą, należy poprzednio stosowany produkt odstawić i rozpocząć terapię produktem leczniczym Metifor według zaleceń.

Produkt leczniczy należy przyjmować w trakcie lub po posiłku.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w tej grupie wiekowej (powyżej 65 lat) istnieje ryzyko zaburzeń czynności nerek. W tym przypadku dawkowanie należy ustalić na podstawie oceny czynności nerek.

W trakcie terapii produktem leczniczym Metifor konieczna jest regularna kontrola czynności nerek.

Dzieci

Produktu leczniczego Metifor nie należy podawać dzieciom z uwagi na brak odpowiednich danych dotyczących stosowania u dzieci.

Leczenie skojarzone z insuliną

Metifor i insulina mogą być stosowane jednocześnie. Leczenie skojarzone z insuliną pozwala na lepszą kontrolę stężenia glukozy we krwi.

Przeważnie stosuje się jako dawkę początkową 850 mg chlorowodorku metforminy (1 tabletki) 2-3 razy na dobę. Dawka insuliny zależy od wyników badań stężenia glukozy we krwi.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Kwasica ketonowa
- Stan przedśpiączkowy w cukrzycy
- Niewydolność nerek lub zaburzenia czynności nerek (stężenie kreatyniny $> 135 \mu\text{mol/l}$ u mężczyzn i $> 110 \mu\text{mol/l}$ u kobiet)
- Ostre stany mogące prowadzić do zaburzeń czynności nerek (odwodnienie, biegunka, wymioty), ciężkie zakażenia, wstrząs
- Badania radiologiczne, w których konieczne jest podanie środków cieniujących zawierających jod (patrz punkt 4.4)
- Ostre lub przewlekłe choroby, które mogą powodować niedotlenienie tkanek (niewydolność serca lub oddechowa, świeży zawał mięśnia sercowego, wstrząs)
- Niewydolność wątroby, ostre zatrucie alkoholem, alkoholizm

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Istnieje ryzyko kwasicy mleczanowej związanej z kumulacją metforminy w organizmie. Jest to ciężkie powikłanie metaboliczne występujące rzadko. W przypadku nie zastosowania w porę odpowiedniego leczenia często kończy się śmiercią.

Do grupy podwyższonego ryzyka należą pacjenci:

- z niewydolnością nerek;
- z nieodpowiednio kontrolowaną cukrzycą;
- z kwasicą ketonową.

Do innych czynników ryzyka należą:

- długotrwałe głodzenie się;
- nadmierne picie alkoholu;
- niewydolność wątroby;
- jakiegokolwiek stany niedotlenienia.

Kwasica mleczanowa

Kwasica mleczanowa charakteryzuje się występowaniem duszności, kwaśnego oddechu, bólów brzucha, kurczy mięśni, osłabienia, hipotermii, a następnie śpiączki.

W badaniach laboratoryjnych stwierdza się zmniejszenie odczynu pH krwi, zwiększenie stężenia mleczanów w osoczu (powyżej 5 mmol/l), zwiększenie luki anionowej oraz zwiększenie stosunku mleczanów do stężenia pirogronianów we krwi.

W przypadku podejrzenia kwasicy metabolicznej należy przerwać podawanie produktu leczniczego Metifor i natychmiast umieścić pacjenta w szpitalu.

Nerki

Metformina jest wydalana przez nerki.

Przed rozpoczęciem leczenia należy oznaczyć stężenie kreatyniny w surowicy. Kontrolne oznaczenia wykonuje się co najmniej raz w roku u pacjentów z prawidłową czynnością nerek i co najmniej dwa do czterech razy w roku u pacjentów, u których stężenie kreatyniny jest bliskie górnej granicy normy oraz u osób w podeszłym wieku (powyżej 65 lat).

U pacjentów w podeszłym wieku (powyżej 65 lat) pogorszenie czynności nerek jest powszechne i bezobjawowe.

Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku rozpoczęcia leczenia produktem obniżającym ciśnienie, produktem moczopędnym lub produktem z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych, z uwagi na ryzyko zaburzeń czynności nerek.

Środki cieniujące zawierające jod

W przypadku badań radiologicznych z zastosowaniem środków cieniujących zawierających jod podawanych dożylnie, takich jak urografia czy angiografia, Metifor należy odstawić przed badaniem na 48 godzin. Po upływie co najmniej 48 godzin od zabiegu leczenie produktem leczniczym Metifor można wznowić po stwierdzeniu, że czynność nerek jest prawidłowa.

W przypadku planowanego zabiegu chirurgicznego ze znieczuleniem ogólnym leczenie produktem leczniczym Metifor należy przerwać na 48 godzin przed planowanym zabiegiem. Przyjmowanie produktu można wznowić po upływie co najmniej 48 godzin od zabiegu.

W trakcie leczenia produktem leczniczym Metifor zaleca się regularne przyjmowanie węglowodanów oraz dietę niskokaloryczną u pacjentów z nadwagą.

Ponadto należy regularnie wykonywać rutynowe badania laboratoryjne charakterystyczne dla cukrzycy.

Zaleca się ostrożność w przypadku równoczesnego leczenia produktem leczniczym Metifor i insuliną oraz pochodnymi sulfonilomocznika.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Z uwagi na zwiększone ryzyko kwasicy mleczanowej należy unikać spożywania napojów alkoholowych i produktów zawierających alkohol z jednoczesnym przyjmowaniem produktu leczniczego Metifor.

Dożylne podanie środków cieniujących zawierających jod może być przyczyną niewydolności nerek co prowadzi do kumulacji metforminy zwiększając tym samym ryzyko kwasicy mleczanowej. Podawanie produktu Metifor należy przerwać przed badaniem. Leczenie można rozpocząć ponownie pod warunkiem prawidłowej czynności nerek po co najmniej 48 godzinach od badania.

Metforminę należy stosować ostrożnie:

- z glikokortykosteroidami (do podawania ogólnego oraz miejscowego), lekami pobudzającymi receptory β_2 -adrenergiczne i lekami moczopędnymi

Substancje te wykazują wewnętrzną aktywność hiperglikemizującą. Należy poinformować pacjenta o konieczności częstej kontroli stężenia glukozy we krwi. Szczególnie jest to wskazane na początku leczenia. Jeśli istnieje taka konieczność, dawkę produktu leczniczego Metifor należy dostosować w trakcie jak i po przerwaniu leczenia innym produktem.

- z inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACE)

Inhibitory konwertazy angiotensyny mogą powodować spadek stężenia glukozy we krwi. Jeśli istnieje taka potrzeba należy dostosować dawkę produktu leczniczego Metifor w czasie jednoczesnego leczenia innym produktem i po jego odstawieniu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Brak danych epidemiologicznych. Badania na zwierzętach nie wykazują szkodliwego oddziaływania metforminy na przebieg ciąży, rozwój zarodka i płodu, poród i rozwój dziecka po urodzeniu.

W przypadku planowania ciąży i w okresie ciąży nie należy stosować metforminy. W celu utrzymania stężenia glukozy we krwi jak najbardziej zbliżonego do wartości prawidłowych należy zastosować insulinę aby zmniejszyć ryzyko wad rozwojowych płodu powstałych w wyniku nieprawidłowego stężenia glukozy we krwi.

W okresie ciąży u kobiet z cukrzycą produktem leczniczym z wyboru jest insulina.

Metformina przenika do mleka samic szczurów w okresie laktacji. Podobne dane u ludzi nie są dostępne; należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy odstawić metforminę.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

Nie mniej jednak pacjenta należy ostrzec, że istnieje ryzyko hipoglikemii podczas równoczesnego przyjmowania metforminy i innych produktów przeciwcukrzycowych, m.in. pochodnych sulfonylomocznika, insuliny, repaglinidu.

4.8 Działania niepożądane

W trakcie terapii metforminą mogą wystąpić następujące działania niepożądane. Działania niepożądane mogą występować: 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 ($< 1/10\ 000$).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo rzadko: podczas długotrwałego stosowania metforminy może nastąpić zmniejszenie wchłaniania witaminy B₁₂ oraz zmniejszenie jej stężenia w surowicy krwi; stosowanie metforminy może w bardzo rzadkich przypadkach powodować kwasicę mleczanową (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia układu nerwowego

Często: zaburzenia smaku.

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: terapia metforminą może zaburzać czynność układu pokarmowego. Najczęściej występowały nudności, wymioty, biegunka, bóle brzucha, utrata apetytu. Te działania niepożądane pojawiały się w większości przypadków na początku leczenia i samoistnie ustępowały.

W celu zapobiegania wymienionym zaburzeniom zaleca się przyjmowanie metforminy 2 –3 razy na dobę podczas lub po posiłku a także stopniowe zwiększanie dawki.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo rzadko: reakcje skórne takie jak rumień, świąd, 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 {ul. Żąbkowska 41, 03-736 Warszawa, tel.: (22) 49 21 301, faks: (22) 49 21 309} e-mail: adr@urpl.gov.pl.

4.9 Przedawkowanie

Nie zanotowano hipoglikemii po jednorazowym zażyciu 85 g metforminy, jednak w takich przypadkach istnieje ryzyko kwasicy mleczanowej.

Kwasica mleczanowa jest poważnym powikłaniem i wymaga hospitalizacji. Najskuteczniejszą metodą usunięcia mleczanów jest hemodializa.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: doustne leki przeciwcukrzycowe; pochodne biguanidu.
Kod ATC: A10BA02

Metformina jest produktem przeciwcukrzycowym z grupy biguanidów powodującym zmniejszenie stężenia glukozy w osoczu. Nie stymuluje wydzielania insuliny, i tym samym nie wywołuje hipoglikemii.

Wyróżniamy 3 mechanizmy działania metforminy:

- (1) redukcja wytwarzania glukozy w wątrobie w wyniku zahamowania glukoneogenezy i glikogenolizy;
- (2) zwiększenie wrażliwości na insulinę w mięśniach (wzmaga obwodowy wychwyt glukozy i jej zużycie);
- (3) opóźnienie wchłaniania glukozy w jelitach.

Metformina stymuluje wewnątrzkomórkową syntezę glikogenu, zwiększa pojemność transportową wszystkich rodzajów nośników glukozy przez błonę, ma także pozytywny wpływ na metabolizm lipidów. Badania średnio i długookresowe potwierdziły redukcję stężenia całkowitego cholesterolu a także frakcji niskocząsteczkowej (LDL) i trójglicerydów.

Skuteczność kliniczna

Badania kliniczne dowiodły długotrwałej skuteczności w kontrolowaniu stężenia glukozy we krwi w cukrzycy typu 2.

W rezultacie badań na otyłych pacjentach leczonych metforminą, u których kontrolowanie stężenia glukozy dietą nie dawało pożądanych efektów zanotowano:

- znaczące zmniejszenie ryzyka powikłań w cukrzycy typu 2.;
- znaczące zmniejszenie ryzyka śmiertelności związanej z cukrzycą;
- znaczące zmniejszenie ryzyka śmiertelności ogólnej;
- znaczące zmniejszenie ryzyka zawału mięśnia serca.

Korzyści kliniczne ze stosowania metforminy w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika nie zostały potwierdzone.

Nie zostały ustalone korzyści ze stosowania metforminy w skojarzeniu z insuliną u pacjentów z cukrzycą typu 1.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po doustnym podaniu metforminy stężenie maksymalne występuje po 2,5 godziny (T_{max}). Całkowita biodostępność po podaniu tabletek zawierających 850 mg metforminy wynosi około 50-60%.

Metformina w ilości 20-30% jest wydalana z kałem w stanie niezmienionym.

Absorbcja metforminy przebiega nieliniowo (niecałkowicie wchłania się po podaniu doustnym).

Stężenie metforminy w osoczu w stanie równowagi utrzymuje się przez 24-48 godzin po podaniu.

Przeważnie jej stężenie nie przekracza 1 µg/ml. Kontrolowane badania kliniczne wykazały maksymalne stężenie metforminy w osoczu (C_{max}) nie większe niż 4 µg/ml, nawet po podaniu maksymalnych dawek.

Pokarm zmniejsza wchłanianie metforminy i nieznacznie je opóźnia. Po podaniu dawki 850 mg metforminy obserwowano zmniejszenie stężenia maksymalnego w osoczu o 40%, o 25% mniejsze AUC (pole pod krzywą) oraz wydłużenie o 35 minut czasu wystąpienia stężenia maksymalnego.

Kliniczne znaczenie tych zmian nie jest znane.

Dystrybucja

Metformina łączy się z białkami w nieznacznym stopniu.

Metformina przenika do erytrocytów. Stężenie maksymalne we krwi jest niższe niż stężenie maksymalne w osoczu i występuje mniej więcej w tym samym czasie. Krwinki czerwone najprawdopodobniej reprezentują kompartment tkankowy dystrybucji. Średnia objętość dystrybucji wynosi 63-276 l.

Metabolizm

Metformina wydalana jest z moczem w stanie niezmienionym. Metabolity metforminy u ludzi nie zostały zidentyfikowane.

Eliminacja

Metformina wydalana jest na drodze przesączania kłębuszkowego i wydzielania kanalikowego. Klirens nerkowy przekracza 400 ml/min. Rzeczywisty okres półtrwania po podaniu doustnym w fazie eliminacji wynosi około 6,5 godziny.

W przypadku zaburzonej czynności nerek klirens nerkowy zmniejsza się proporcjonalnie do klirensu kreatyniny. Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji ulega wydłużeniu, powodując zwiększenie stężenia metforminy w osoczu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Hypromeloza
Powidon K-25
Talk

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry Aluminium/PVC lub pojemnik PE z zakrętką z PE w tekturowym pudełku.

30 szt. – 3 blistry po 10 szt.

30 szt. – 1 pojemnik po 30 szt.

60 szt. – 6 blistrów po 10 szt.

60 szt. – 1 pojemnik po 60 szt.

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

Polfarmex S.A.

ul. Józefów 9
99-300 Kutno

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 11603

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29.04.2004 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 08.12.2008 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2013 -10- 2 4