

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ranmet XR, 500 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Ranmet XR, 750 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Ranmet XR, 1000 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 500 mg metforminy chlorowodoru, co odpowiada 390 mg metforminy.
Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 750 mg metforminy chlorowodoru, co odpowiada 585 mg metforminy.
Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 1000 mg metforminy chlorowodoru, co odpowiada 780 mg metforminy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych: patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

Ranmet XR, 500 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu to białe lub białawe tabletki niepowlekane w kształcie kapsułki, długości 16,5 mm, szerokości 8,2 mm, z wytłoczeniem „XR500” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

Ranmet XR, 750 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu to białe lub białawe tabletki niepowlekane w kształcie kapsułki, długości 19,6 mm, szerokości 9,3 mm, z wytłoczeniem „XR750” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

Ranmet XR, 1000 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu to białe lub białawe tabletki niepowlekane w kształcie kapsułki, długości 21,1 mm, szerokości 10,1 mm, z wytłoczeniem „XR1000” po jednej stronie i gładkie 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 prawidłowej kontroli glikemii. Metforminę w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub z insuliną.

Wyniki badań dotyczące wpływu na kontrolę glikemii i powikłania cukrzycowe, 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

Zwykle dawka początkowa to jedna tabletko o przedłużonym uwalnianiu produktu leczniczego Ranmet XR, 500 mg, stosowana raz na dobę podczas wieczornego posiłku.

Po 10 do 15 dniach należy ustalić dawkę na podstawie wartości stężenia glukozy we krwi. Powolne zwiększanie dawki może poprawić tolerancję produktu leczniczego ze strony przewodu pokarmowego. Maksymalna zalecana dawka to 4 tabletki produktu Ranmet XR, 500 mg na dobę podczas wieczornego posiłku.

Dawkę należy zwiększać o 500 mg co 10 do 15 dni, aż do dawki maksymalnej 2000 mg, stosowanej raz na dobę razem z wieczornym posiłkiem. Jeżeli nie uzyska się kontroli glikemii stosując dawkę 2000 mg raz na dobę, należy rozważyć zastosowanie 1000 mg dwa razy na dobę, przy czym obie dawki należy podawać z jedzeniem, podając jedną dawkę podczas porannego, a drugą podczas wieczornego posiłku. Jeśli w dalszym ciągu nie uzyskano kontroli glikemii, pacjentów należy przestawić na metforminę w postaci standardowych tabletek w maksymalnej dawce 3000 mg na dobę.

U pacjentów już leczonych metforminą, dawka początkowa produktu Ranmet XR powinna być równoważna dawce dobowej metforminy w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu. U pacjentów leczonych metforminą w dawce powyżej 2000 mg na dobę, nie zaleca się zamiany na produkt Ranmet XR.

Produkt Ranmet XR, 750 mg i 1000 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, przeznaczone są do leczenia podtrzymującego pacjentów leczonych obecnie metforminą (w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu lub tabletek o natychmiastowym uwalnianiu).

Dawka produktu Ranmet XR, 750 mg lub 1000 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, powinna odpowiadać dawce dobowej metforminy w tabletkach (o przedłużonym uwalnianiu lub o natychmiastowym uwalnianiu), aż do maksymalnej dawki 1500 mg lub 2000 mg, podawanej z wieczornym posiłkiem. Po 10 do 15 dniach, zaleca się potwierdzenie na podstawie pomiarów stężenia glukozy we krwi, czy dawka produktu Ranmet XR, 750 mg lub 1000 mg jest odpowiednia.

W przypadku zmiany z innego doustnego leku przeciwcukrzycowego: należy przerwać stosowanie innego produktu leczniczego i przed zamianą na produkt Ranmet XR, 750 mg lub Ranmet XR, 1000 mg, rozpocząć stopniowe dostosowanie dawki od produktu Ranmet XR, 500 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu jak wskazano powyżej.

W skojarzeniu z insuliną

Metformina i insulina mogą być stosowane jednocześnie w celu uzyskania lepszej kontroli stężenia glukozy we krwi. Zwykle dawka początkowa metforminy to jedna tabletko o przedłużonym uwalnianiu 500 mg stosowana raz na dobę podczas wieczornego posiłku, natomiast dawkę insuliny ustala się na podstawie wyników oznaczenia stężenia glukozy we krwi. Po ustaleniu dawki można rozważyć zastosowanie produktu Ranmet XR 1000 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

U pacjentów już leczonych jednocześnie metforminą i insuliną, dawka produktu Ranmet XR, 750 mg lub 1000 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, powinna odpowiadać już stosowanej dawce dobowej metforminy w tabletkach standardowych, aż do maksymalnej dawki 1500 mg lub 2000 mg, podawanej razem z wieczornym posiłkiem, podczas, gdy dawka insuliny powinna być ustalona na podstawie wyników oznaczenia stężenia glukozy we krwi.

Zaburzenie czynności nerek

Wartość GFR należy oznaczyć przed rozpoczęciem leczenia produktem Ranmet XR, 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 dobowo	Dodatkowe okoliczności
------------	-----------------------------------	------------------------

60-89	2000 mg	Można rozważyć zmniejszenie dawki w reakcji na pogarszającą się czynność nerek. W przypadku pacjentów z GFR 60-89 ml/min, całkowita maksymalna dawka dobową jest obecnie zatwierdzoną dawką dla dorosłych z prawidłową czynnością 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.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Dzieci i młodzież

Z powodu braku odpowiednich danych, produktu Ranmet XR nie należy stosować u dzieci.

Sposób podawania

Tabletek nie należy żuć, dzielić ani kruszyć. Należy połykać je w całości, popijając szklanką wody.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną 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 ml/min).
- Ostre stany chorobowe, które wiążą się z ryzykiem zaburzeń czynności nerek, takie jak:
 - odwodnienie
 - ciężkie zakażenie
 - wstrząs
- Choroby, które mogą prowadzić do 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 stosowaniaKwasica 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 spowodować ostrą niewydolność nerek (takimi jak leki przeciwnadciśnieniowe, moczopędne lub niesteroidowe leki przeciwzapalne (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 mmol/l) oraz zwiększenie luki anionowej i stosunku mleczanów do pirogronianów.

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 nerek.

Metformina jest przeciwwskazana u pacjentów z ostrą i niestabilną niewydolnością serca (patrz punkt 4.3).

Stosowanie środków kontrastujących 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).

Zabieg chirurgiczny

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.

Inne ostrzeżenia

Wszyscy pacjenci powinni przestrzegać zaleceń dietetycznych, obejmujących regularne spożywanie węglowodanów w ciągu dnia. Pacjenci z nadwagą powinni ponadto kontynuować dietę niskokaloryczną.

Należy regularnie wykonywać badania laboratoryjne typowe dla cukrzycy.

Sama metformina nie wywołuje hipoglikemii, ale zaleca się ostrożność, gdy jest stosowana jednocześnie z insuliną lub innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (np. pochodne sulfonilomocznika lub meglitynidy).

Resztki tabletki mogą być widoczne w stolcu. Należy poinformować pacjenta, że jest to normalne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Niezalecane jednoczesne stosowanie:

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).

Skojarzenia leków wymagające środków ostrożności podczas stosowania:

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 w skojarzeniu z metforminą, konieczne jest dokładne monitorowanie czynności nerek.

Produkty lecznicze o wewnętrznej aktywności hiperglikemicznej, np. glikokortykosteroidy (podawane ogólnie i miejscowo) i sympatykomimetyki. Konieczna może być częstsza kontrola stężenia glukozy we krwi, zwłaszcza na początku leczenia. W razie potrzeby, w czasie leczenia produktem leczniczym z wyżej wymienionych grup i po jego odstawieniu należy zmodyfikować dawkę metforminy.

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. Jeśli konieczne, 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 występująca w czasie ciąży (cukrzyca ciężarnych lub cukrzyca) wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wad wrodzonych i śmiertelności okołoporodowej.

Ograniczone dane dotyczące stosowania metforminy u kobiet w ciąży nie wskazują na zwiększone ryzyko występowania wad wrodzonych. Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka lub płodu, przebieg porodu czy rozwój dziecka po urodzeniu (patrz punkt 5.3).

W przypadku planowania ciąży oraz w czasie ciąży, zaleca się leczenie cukrzycy insuliną, a nie metforminą i dążenie do utrzymania stężeń glukozy we krwi w zakresie jak najbardziej zbliżonym do prawidłowego, aby zmniejszyć ryzyko wad rozwojowych u płodu.

Karmienie piersią

Metformina przenika do mleka kobiecego. U noworodków/niemowląt karmionych piersią nie obserwowano żadnych działań niepożądanych. Ponieważ dostępne są jedynie ograniczone dane, podczas leczenia metforminą nie zaleca się karmienia piersią. Decyzję o tym, czy przerwać karmienie piersią, należy podjąć po rozważeniu korzyści wynikających z karmienia piersią i potencjalnego ryzyka działań niepożądanych u dziecka.

Płodność

Nie stwierdzono wpływu metforminy na płodność samców ani samic szczura podczas podawania dawek metforminy nawet do 600 mg/kg mc. na dobę, czyli około 3 razy większych od maksymalnej zalecanej dawki dobowej u człowieka, porównując dawki w przeliczeniu na powierzchnię ciała.

Niektóre badania kliniczne sugerują, że metformina może zwiększać płodność u kobiet z zespołem policystycznych jajników (PCOS). Jednak do tej pory nie ma dowodów na to, że metformina zwiększa liczbę żywych urodzeń u kobiet z PCOS.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

Nie mniej jednak należy zwrócić uwagę pacjenta na ryzyko wystąpienia hipoglikemii w przypadku stosowania metforminy w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi (np. pochodne sulfonylomocznika, insulina lub meglitynidy).

4.8 Działania niepożądane

Z danych po wprowadzeniu produktu do obrotu oraz w kontrolowanych badaniach klinicznych, zgłaszane działania niepożądane u pacjentów leczonych metforminą w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu miały podobny charakter i nasilenie, jak u pacjentów leczonych metforminą w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu.

Podczas rozpoczynania leczenia, najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi są: nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha i utrata apetytu, które w większości przypadków ustępują samoistnie.

W czasie leczenia metforminą mogą wystąpić niżej wymienione działania niepożądane.

Częstość ich występowania zdefiniowano następująco: 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

Bardzo rzadko: kwasica mleczanowa (patrz punkt 4.4).

Zmniejszenie wchłaniania witaminy B₁₂ ze zmniejszeniem jej stężenia w surowicy podczas długotrwałego stosowania metforminy. Taką etiologię należy rozważyć u pacjenta z niedokrwistością megaloblastyczną.

Zaburzenia układu nerwowego

Często: zmienione odczuwanie smaku

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: zaburzenia żołądkowo-jelitowe, takie jak: nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha i utrata apetytu. Te objawy niepożądane występują najczęściej na początku leczenia i w większości przypadków ustępują samoistnie. Aby zapobiec tym objawom, zalecane jest podawanie metforminy w 2 lub 3 dawkach na dobę w czasie lub po posiłkach. Powolne zwiększanie dawki może poprawić tolerancję leku w przewodzie pokarmowym.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo rzadko: pojedyncze przypadki nieprawidłowych parametrów czynności wątroby lub zapalenie wątroby, ustępujące po odstawieniu metforminy.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

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

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

Nie obserwowano hipoglikemii podczas stosowania metforminy chlorowodoru w dawkach do 85 g, jednakże w takich przypadkach występowała kwasica mleczanowa. Znaczne przedawkowanie metforminy lub współistnienie innych czynników ryzyka może prowadzić do kwasicy mleczanowej. 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: Leki stosowane w cukrzycy; leki hipoglikemizujące, inne niż insuliny.
Kod ATC: A10BA02

Metformina jest lekiem przeciwcukrzycowym z grupy pochodnych biguanidów, który obniża stężenie glukozy w osoczu na czczo i po posiłkach. Nie stymuluje wydzielania insuliny i dzięki temu nie powoduje hipoglikemii.

Mechanizm działania

Metformina może działać za pomocą trzech mechanizmów:

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

Metformina pobudza wewnątrzkomórkową syntezę glikogenu wpływając na syntazę glikogenu.

Metformina zwiększa zdolności transportowe wszystkich poznanych dotychczas rodzajów błonowych

transporterów glukozy (GLUT, ang. *glucose transporters*).

Działanie farmakodynamiczne

W badaniach klinicznych, głównym działaniem, które nie wpływa na glikemię, była stabilizacja lub niewielka utrata masy ciała.

U ludzi, niezależnie od wpływu na glikemię, metformina w postaci o natychmiastowym uwalnianiu wywiera korzystny wpływ na metabolizm lipidów. W kontrolowanych średnio- i długoterminowych badaniach klinicznych wykazano, że metformina w dawkach terapeutycznych w postaci o natychmiastowym uwalnianiu zmniejsza stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL i trójglicerydów. Podobne działanie nie zostało wykazane w przypadku postaci o przedłużonym uwalnianiu i prawdopodobnie z powodu wieczornej pory podawania może wystąpić zwiększenie stężenia trójglicerydów.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Prospektywne, randomizowane badanie (UKPDS, ang. *United Kingdom Prospective Diabetes Study*) wykazało długotrwałe korzyści z intensywnej kontroli glikemii u pacjentów dorosłych z cukrzycą typu 2 i nadwagą, przyjmujących metforminę w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu w leczeniu pierwszego rzutu po nieskutecznym leczeniu samą dietą. Analiza wyników uzyskanych u pacjentów z nadwagą leczonych metforminą, po nieskutecznym leczeniu samą dietą wykazała:

- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka powikłań cukrzycowych w grupie leczonej metforminą (29,8 zdarzeń na 1000 pacjentolat) w porównaniu z grupą leczoną samą dietą (43,3 zdarzeń na 1 000 pacjentolat), $p=0,0023$ i w porównaniu z łącznymi wynikami dla grup leczonych pochodnymi sulfonilomocznika i insuliną w monoterapii (40,1 zdarzeń na 1 000 pacjentolat), $p=0,0034$.
- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka śmiertelności związanej z cukrzycą: w grupie leczonej metforminą 7,5 zdarzeń na 1 000 pacjentolat, w porównaniu ze stosowaniem samej diety 12,7 zdarzeń na 1 000 pacjentolat, $p=0,017$.
- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka śmiertelności ogólnej: w grupie leczonej metforminą 13,5 zdarzeń na 1 000 pacjentolat, w porównaniu z grupą leczoną samą dietą 20,6 zdarzeń na 1 000 pacjentolat ($p=0,011$), oraz w porównaniu z łącznymi wynikami grup leczonych pochodnymi sulfonilomocznika i insuliną w monoterapii 18,9 zdarzeń na 1 000 pacjentolat ($p=0,021$).
- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka zawału mięśnia sercowego: w grupie leczonej metforminą 11 zdarzeń na 1 000 pacjentolat, w grupie leczonej samą dietą 18 zdarzeń na 1 000 pacjentolat ($p=0,01$).

W przypadku stosowania metforminy jako leku drugiego rzutu w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika, nie wykazano korzyści dotyczących odległego rokowania.

W cukrzycy typu 1 u wybranych pacjentów stosowano metforminę w skojarzeniu z insuliną, ale klinicznie korzyści tego połączenia nie zostały oficjalnie ustalone.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po doustnym podaniu tabletki o przedłużonym uwalnianiu wchłanianie metforminy jest istotnie opóźnione w porównaniu z tabletkami o natychmiastowym uwalnianiu, a czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia, T_{max} wynosi 7 godz. (T_{max} dla postaci o natychmiastowym uwalnianiu wynosi 2,5 godziny).

W stanie stacjonarnym, podobnie jak w przypadku postaci o natychmiastowym uwalnianiu, C_{max} i AUC nie wzrastają proporcjonalnie do podanej dawki. Wartość AUC po podaniu doustnym jednorazowej dawki 2000 mg metforminy w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu jest podobna do wartości obserwowanej po podaniu 1000 mg metforminy w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu, dwa razy na dobę.

Zmienność wewnątrzosobnicza C_{max} i AUC dla metforminy w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, jest porównywalna do zmienności wewnątrzosobniczej obserwowanej przy podawaniu metforminy w tabletkach o natychmiastowym uwalnianiu.

W przypadku podawania tabletek o przedłużonym uwalnianiu na czczo AUC zmniejsza się o 30% (bez wpływu zarówno na C_{max} i T_{max}).

Skład posiłków nie ma prawie żadnego wpływu na średnie wchłanianie metforminy z produktu o przedłużonym uwalnianiu.

Po wielokrotnym podawaniu metforminy w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, w dawkach do 2000 mg, nie obserwowano żadnej kumulacji leku.

Po podaniu po posiłku pojedynczej dawki 1000 mg metforminy w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, średnie maksymalne stężenie w osoczu wynosi 1214 ng/ml i uzyskuje się je średnio w ciągu 5 godzin (zakres od 4 do 10 godzin).

Wykazano biorównoważność metforminy 1000 mg w postaci tabletki o przedłużonym uwalnianiu do metforminy 500 mg w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu podawanych w dawce 1000 mg, w odniesieniu do C_{max} i AUC u zdrowych ochotników po posiłku i na czczo.

W przypadku metforminy 1000 mg w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, podawanych po posiłku, AUC zwiększa się o 77% (C_{max} zwiększa się o 26% i T_{max} jest nieznacznie wydłużone o około 1 godzinę).

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 są prawdopodobnie drugim kompartmentem 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.

Wydalenie

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 okres półtrwania wynosi około 6,5 godz.

W przypadku zaburzenia 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.

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).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne uzyskane na podstawie 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

Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna, bezwodna
Powidon K30
Hypromeloza K100M

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

14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 180, 600 tabletek o przedłużonym uwalnianiu zapakowanych w blistry z folii PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą się znajdować w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Ranbaxy (Poland) Sp. z o.o.
ul. Kubickiego 11
02-954 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

500 mg : 22127
750 mg : 22128
1000 mg : 22129

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08.10.2014

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

07.05.2022