

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

---

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Metformin-1A Pharma, 500 mg, tabletki powlekane  
Metformin-1A Pharma, 850 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Tabletki 500 mg

Każda tabletki powlekana zawiera 500 mg metforminy chlorowodoru (*Metformini hydrochloridum*), co odpowiada 390 mg zasady metforminy.

Tabletki 850 mg

Każda tabletki powlekana zawiera 850 mg chlorowodoru metforminy (*Metformini hydrochloridum*), co odpowiada 662,90 mg zasady metforminy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Tabletki 500 mg

Biała, okrągła, obustronnie wypukła tabletki powlekana z wytłoczonym symbolem „M 500” po jednej stronie.

Tabletki 850 mg

Biała, owalna tabletki powlekana z rowkiem po jednej stronie i wytłoczonym symbolem „M 850” 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 samej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowej kontroli glikemii.

- U dorosłych Metformin-1A Pharma można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi bądź insuliną.
- U dzieci w wieku powyżej 10 lat i u młodzieży Metformin-1A Pharma można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z insuliną.

U pacjentów z cukrzycą typu 2 i z nadwagą, leczonych metforminą jako lekiem pierwszego rzutu po niepowodzeniu leczenia samą dietą, wykazano zmniejszenie częstości powikłań cukrzycy (patrz punkt 5.1).

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

### Dawkowanie

#### *Dorośli*

##### Stosowanie w monoterapii i w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi

- Najczęściej stosowaną dawką początkową jest 500 mg lub 850 mg metforminy chlorowodoru 2 lub 3 razy na dobę, podawanych podczas posiłków lub po posiłkach. Po upływie 10 do 15 dni należy ustalić dawkę na podstawie pomiarów stężenia glukozy we krwi. Powolne zwiększanie dawki może poprawiać tolerancję leku przez przewód pokarmowy. Maksymalna zalecana dawka metforminy chlorowodoru wynosi 3 g na dobę w trzech dawkach podzielonych.
- Jeśli planowana jest zmiana innego doustnego leku przeciwcukrzycowego na metforminę, poprzedni lek należy odstawić, a następnie rozpocząć podawanie metforminy w dawce podanej wyżej.

##### Stosowanie w skojarzeniu z insuliną

Metforminę i insulinę można stosować w terapii skojarzonej w celu uzyskania lepszej kontroli stężenia glukozy we krwi. Metforminy chlorowodorek podaje się w zwykłej dawce początkowej wynoszącej 500 mg lub 850 mg 2 lub 3 razy na dobę, a dawkowanie insuliny ustala się na podstawie pomiarów stężenia glukozy we krwi.

#### *Osoby w podeszłym wieku*

Ze względu na 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*

##### Stosowanie w monoterapii i w skojarzeniu z insuliną

Metforminę można stosować u dzieci w wieku powyżej 10 lat oraz u młodzieży.

- Najczęściej stosowaną dawką początkową jest jedna tabletką 500 mg lub 850 mg podawana raz na dobę podczas lub po posiłku.
- Po upływie 10 do 15 dni należy ustalić dawkę na podstawie pomiarów stężenia glukozy we krwi. Powolne zwiększanie dawki może poprawiać tolerancję leku przez przewód pokarmowy. Zalecana dawka maksymalna metforminy chlorowodoru wynosi 2 g na dobę w 2 lub 3 dawkach podzielonych.

## 4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na metforminę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Cukrzycowa kwasica ketonowa, stan przedśpiączkowy w cukrzycy.
- Niewydolność nerek lub zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny <60 ml/min), patrz punkt 4.4.
- Ostre stany, które mogą powodować zaburzenia czynności nerek, takie jak:
  - odwodnienie
  - ciężkie zakażenie
  - wstrząs
- Ostre lub przewlekłe choroby, które mogą spowodować niedotlenienie tkanek, takie jak:
  - niewydolność serca lub niewydolność oddechowa,
  - niedawno przeżyty zawał mięśnia sercowego,
  - wstrząs
- Niewydolność wątroby, ostre zatrucie alkoholem, alkoholizm.

#### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

##### **Kwasica mleczanowa**

Kwasica mleczanowa jest rzadko występującym, ale ciężkim powikłaniem metabolicznym (z dużą śmiertelnością w razie braku natychmiastowego leczenia), które może powstać na skutek kumulacji metforminy. Opisywane przypadki kwasicy mleczanowej u pacjentów leczonych metforminą dotyczyły przede wszystkim chorych z ciężką niewydolnością nerek. Częstość występowania kwasicy mleczanowej można i należy zmniejszyć, dokonując również oceny innych czynników ryzyka, takich jak źle kontrolowana cukrzyca, ketoza, długotrwałe głodzenie, nadużywanie alkoholu, niewydolność wątroby i wszystkie stany związane z niedotlenieniem.

##### *Rozpoznanie*

Ryzyko kwasicy mleczanowej trzeba brać pod uwagę w przypadku wystąpienia niespecyficznego objawów, takich jak kurcze mięśni z zaburzeniami trawienia (np. bólem brzucha) i ciężka astenia. Kwasica mleczanowa charakteryzuje się występowaniem duszności, bólu brzucha i hipotermii, po której następuje śpiączka. W badaniach laboratoryjnych stwierdza się zmniejszenie pH krwi, zwiększenie stężenia mleczanów w osoczu do wartości powyżej 5 mmol/l, zwiększenie luki anionowej i zwiększenie stosunku stężenia mleczanów do stężenia pirogronianów. W razie podejrzenia kwasicy metabolicznej metforminę należy odstawić, a pacjenta natychmiast umieścić w szpitalu (patrz punkt 4.9).

Należy ostrzec pacjentów o istniejącym ryzyku i poinformować o objawach kwasicy mleczanowej.

##### **Czynność nerek**

Metformina jest wydalana przez nerki, dlatego przed podjęciem leczenia, a następnie regularnie w trakcie leczenia należy oceniać klirens kreatyniny (którego wartość można obliczyć na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy, stosując wzór Cockcrofta-Gaulta):

- co najmniej jeden raz w roku u pacjentów z prawidłową czynnością nerek,
- co najmniej 2 do 4 razy w roku u pacjentów, u których klirens kreatyniny znajduje się w dolnej granicy normy oraz u pacjentów w podeszłym wieku.

U osób w podeszłym wieku zaburzenia czynności nerek występują często i bezobjawowo. Należy zachować szczególną ostrożność w sytuacjach, w których może dojść do zaburzeń czynności nerek, na przykład podczas rozpoczynania leczenia lekami przeciwnadciśnieniowymi, moczopędnymi lub niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ), patrz punkt 4.3.

##### **Podawanie środków kontrastujących zawierających jod**

Donaczyniowe podanie podczas badań radiologicznych środków kontrastujących zawierających jod może spowodować niewydolność nerek. W takim wypadku istnieje możliwość kumulacji metforminy i zwiększenia ryzyka rozwoju kwasicy mleczanowej. Metforminę należy odstawić przed badaniem lub w momencie badania i wznowić jej podawanie nie wcześniej niż po 48 godzinach od badania i tylko po ponownym stwierdzeniu, że czynność nerek jest prawidłowa (patrz punkt 4.5).

##### **Zabiegi chirurgiczne**

Metforminę należy odstawić na 48 godzin przed planowanym zabiegiem chirurgicznym w znieczuleniu ogólnym, przewodowym lub zewnątrzoponowym. Leczenie można wznowić nie wcześniej niż po 48 godzinach po zabiegu lub po wprowadzeniu żywienia doustnego i tylko pod warunkiem, że wynik badania czynności nerek jest prawidłowy.

##### **Inne środki ostrożności**

- Wszyscy pacjenci powinni kontynuować stosowanie diety z regularnym podziałem spożycia węglowodanów w ciągu doby. Pacjenci z nadwagą powinni stosować dietę niskoenergetyczną.
- Należy regularnie wykonywać badania laboratoryjne w celu kontroli cukrzycy.
- Sama metformina nie wywołuje hipoglikemii, ale zaleca się ostrożność podczas leczenia skojarzonego z insuliną lub innymi lekami przeciwcukrzycowymi (np. pochodnymi sulfonilomocznika lub meglitynidami).

### Dzieci i młodzież

Przed rozpoczęciem leczenia metforminą należy potwierdzić rozpoznanie cukrzycy typu 2. W kontrolowanych badaniach klinicznych trwających rok nie stwierdzono wpływu na wzrastanie i dojrzewanie. Ponieważ niedostępne są długookresowe dane dotyczące tych szczególnych parametrów, zaleca się dokładną obserwację dzieci leczonych metforminą, szczególnie przed okresem dojrzewania, z uwzględnieniem wpływu metforminy na wymienione parametry.

### Dzieci w wieku od 10 do 12 lat

Tylko 15 dzieci w wieku od 10 do 12 lat włączono do kontrolowanych badań klinicznych przeprowadzonych u dzieci i młodzieży. Wprawdzie nie stwierdzono różnic skuteczności i bezpieczeństwa stosowania metforminy u tych dzieci w porównaniu ze starszymi dziećmi i młodzieżą, ale zaleca się szczególną ostrożność, jeśli metformina przepisywana jest dzieciom w wieku 10-12 lat.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

### Jednoczesne stosowanie z metforminą nie jest zalecane

#### *Alkohol*

Ostre zatrucie alkoholem zwiększa ryzyko kwasicy mleczanowej, zwłaszcza w przypadku:

- głodzenia lub niedożywienia
- niewydolności wątroby.

Należy unikać spożywania alkoholu i produktów leczniczych zawierających alkohol.

#### *Środki kontrastujące zawierające jod*

Donaczyniowe podanie środków kontrastujących zawierających jod może prowadzić do niewydolności nerek, a w jej wyniku do kumulacji metforminy i zwiększonego ryzyka kwasicy mleczanowej (patrz punkt 4.4).

Metforminę należy odstawić przed badaniem lub w dniu jego wykonywania. Podawanie leku można wznowić nie wcześniej niż po 48 godzinach i tylko w przypadku, gdy ponownie zbadano czynność nerek i stwierdzono, że jest prawidłowa (patrz punkt 4.4).

### Jednoczesne stosowanie z metforminą wymagające ostrożności

- *Produkty lecznicze, które wykazują wewnętrzną aktywność hiperglikemiczną*, takie jak glikokortykosteroidy (do stosowania ogólnego i miejscowego) i sympatykomimetyki. Może być konieczne częstsze kontrolowanie glikemii, zwłaszcza na początku leczenia. W razie konieczności dawkę metforminy należy dostosować podczas jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych.
- *Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE)* mogą zmniejszać stężenie glukozy we krwi. W razie konieczności dawkę przeciwcukrzycowego produktu leczniczego należy dostosować podczas jednoczesnego stosowania inhibitora ACE oraz po jego odstawieniu.
- *Leki moczopędne, zwłaszcza diuretyki pętlowe* mogą zwiększać ryzyko kwasicy mleczanowej na skutek możliwości osłabienia czynności nerek.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

Niekontrolowana cukrzyca w czasie ciąży (cukrzyca ciążowa lub stała) wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju wad wrodzonych i umieralności okołoporodowej.

Ograniczona liczba danych dotyczących stosowania metforminy u kobiet w ciąży nie wskazuje na zwiększone ryzyko rozwoju wad wrodzonych. Badania na zwierzętach nie wykazują szkodliwego wpływu metforminy na przebieg ciąży, rozwój zarodka lub płodu, przebieg porodu lub rozwój po urodzeniu (patrz także punkt 5.3).

Cukrzycy nie należy leczyć metforminą u pacjentek, które planują ciążę lub są w ciąży. Stosując insulinę należy dążyć do utrzymania stężenia glukozy najbardziej zbliżonego do wartości prawidłowych, aby zmniejszyć ryzyko wad rozwojowych u płodu, związanych z nieprawidłowym stężeniem glukozy we krwi.

#### Karmienie piersią

Metformina przenika do mleka kobiecego. Nie obserwowano działań niepożądanych u noworodków i niemowląt karmionych piersią. Jednak ze względu na ograniczoną ilość dostępnych danych, nie zaleca się karmienia piersią podczas leczenia metforminą. Decyzję o zaprzestaniu karmienia piersią należy podjąć z uwzględnieniem korzyści z naturalnego karmienia i potencjalnego ryzyka działań niepożądanych u dziecka.

#### Płodność

Metformina nie wpływała na płodność samic lub samców szczura, gdy podawana była w dawkach wynoszących 600 mg/kg mc./dobę, czyli w przybliżeniu 3-krotnie większych niż maksymalna dawka dobową zalecaną u ludzi (w przeliczeniu na powierzchnię ciała).

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Metformina stosowana w monoterapii nie wywołuje hipoglikemii, dlatego nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy jednak zwrócić uwagę pacjentów na ryzyko hipoglikemii podczas stosowania metforminy z innymi lekami przeciwcukrzycowymi (pochodnymi sulfonylomocznika, insuliną lub meglitynidami).

### **4.8 Działania niepożądane**

Podczas leczenia metforminą mogą występować opisane niżej działania niepożądane. Ich częstość określa się następująco:

bardzo często:  $\geq 1/10$ ;

często:  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ;

niezbyt często:  $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ;

rzadko:  $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ;

bardzo rzadko:  $< 1/10\ 000$ , częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

#### *Zaburzenia metabolizmu i odżywiania*

*Bardzo rzadko:*

- zmniejszone wchłanianie witaminy B<sub>12</sub> ze zmniejszeniem jej stężenia w surowicy podczas długotrwałego stosowania metforminy. 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 żołądka i jelit, takie jak nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha i utrata apetytu. Działania te występują zwykle na początku leczenia i w większości przypadków ustępują samoistnie. Aby im zapobiec zaleca się przyjmowanie metforminy w 2 lub 3 dawkach podzielonych podczas posiłku lub po posiłku. Stopniowe zwiększanie dawki może również poprawić tolerancję produktu przez przewód pokarmowy.

#### *Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych*

*Bardzo rzadko:*

- pojedyncze przypadki nieprawidłowych wyników badań czynności wątroby lub zapalenia wątroby

przemijających po odstawieniu metforminy.

#### *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*

*Bardzo rzadko:*

- reakcje skórne, takie jak rumień, świąd, pokrzywka.

#### Dzieci i młodzież

Dane z publikacji, dane po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek oraz dane z kontrolowanych badań klinicznych przeprowadzonych u ograniczonej liczby pacjentów w wieku od 10 do 16 lat, leczonych przez rok wskazują, że charakter i ciężkość zgłaszanych działań niepożądanych były zbliżone do opisywanych u osób dorosłych.

#### 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

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

#### **4.9 Przedawkowanie**

Po przyjęciu metforminy chlorowodoru w dawkach do 85 g nie obserwowano hipoglikemii, choć w tych warunkach wystąpiła kwasica mleczanowa. Znaczne przedawkowanie metforminy lub współistnienie innych czynników ryzyka może wywołać kwasicę mleczanową. Kwasica mleczanowa jest stanem zagrażającym życiu i musi być leczona w szpitalu. Najbardziej skuteczną metodą usuwania mleczanów i metforminy z organizmu jest hemodializa.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: doustne leki hipoglikemizujące, pochodne biguanidu.

Kod ATC: A10BA02

Metformina jest lekiem z grupy biguanidów o działaniu hipoglikemizującym. Zmniejsza zarówno podstawowe, jak i poposiłkowe stężenie glukozy w osoczu. Nie pobudza wydzielania insuliny, dlatego nie powoduje hipoglikemii.

Metformina może działać w wyniku 3 mechanizmów:

1. zmniejszenia wytwarzania glukozy w wątrobie przez hamowanie glukoneogenezy i glikogenolizy,
2. zwiększenia wrażliwości na insulinę w mięśniach, co poprawia obwodowy wychwyt glukozy i jej zużycie,
3. opóźnienia wchłaniania glukozy w jelitach.

Metformina pobudza wewnątrzkomórkową syntezę glikogenu przez działanie na syntetazę glikogenu. Zwiększa zdolność transportową wszystkich poznanych dotychczas rodzajów nośników glukozy przez błony komórkowe (ang. glucose transporters - GLUT).

U ludzi metformina działa korzystnie na metabolizm lipidów, niezależnie od wpływu na glikemię. Jak wykazały średnio- i długotrwałe kontrolowane badania kliniczne, metformina w dawkach

terapeutycznych zmniejsza stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL i triglicerydów.

### Skuteczność kliniczna

Randomizowane badanie prospektywne UKPDS (ang. United Kingdom Prospective Diabetes Study) wykazało długotrwałe korzyści intensywnej kontroli stężenia glukozy we krwi u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2.

Analiza wyników u pacjentów z nadwagą leczonych metforminą po nieskutecznym leczeniu samą dietą wykazała:

- znaczące zmniejszenie bezwzględnego ryzyka wszystkich powikłań cukrzycy w grupie otrzymującej metforminę (29,8 zdarzenia/1000 pacjentolat) w porównaniu z grupą leczoną samą dietą (43,3 zdarzenia/1000 pacjentolat),  $p=0,0023$  i w porównaniu z łącznymi wynikami grupy otrzymującej pochodne sulfonylomocznika i grupy otrzymującej insulinę w monoterapii (40,1 zdarzenia/1000 pacjentolat),  $p=0,0034$ ;
- znaczące zmniejszenie bezwzględnego ryzyka zgonu spowodowanego cukrzycą: 7,5 zdarzenia/1000 pacjentolat w grupie otrzymującej metforminę i 12,7 zdarzenia/1000 pacjentolat w grupie leczonej samą dietą,  $p=0,017$ ;
- znaczące zmniejszenie bezwzględnego ryzyka zgonu z przyczyn ogólnych: 13,5 zdarzenia/1000 pacjentolat w grupie otrzymującej metforminę w porównaniu z grupą leczoną samą dietą (20,6 zdarzenia/1000 pacjentolat),  $p=0,011$  i w porównaniu z łącznymi wynikami grupy otrzymującej pochodne sulfonylomocznika i grupy otrzymującej insulinę w monoterapii (18,9 zdarzenia/1000 pacjentolat),  $p=0,021$ ;
- znaczące zmniejszenie bezwzględnego ryzyka zawału mięśnia sercowego: 11 zdarzeń/1000 pacjentolat w grupie otrzymującej metforminę i 18 zdarzeń/1000 pacjentolat ( $p=0,01$ ) w grupie leczonej samą dietą.

Nie wykazano korzyści ze stosowania metforminy jako leku drugiego wyboru w leczeniu skojarzonym z pochodnymi sulfonylomocznika.

U wybranych pacjentów z cukrzycą typu 1 stosowano metforminę w skojarzeniu z insuliną, ale korzyści wynikające z tego skojarzenia nie zostały formalnie ustalone.

Kontrolowane badania kliniczne u ograniczonej liczby dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 16 lat z cukrzycą typu 2 leczonych przez rok wykazały zbliżony stopień kontroli glikemii, jak obserwowany u pacjentów dorosłych.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### *Wchłanianie*

Po doustnym podaniu metforminy  $T_{max}$  wynosi 2,5 godziny. U osób zdrowych całkowita biodostępność po podaniu tabletki metforminy chlorowodoru o mocy 500 mg lub 850 mg wynosi około 50-60%. Około 20-30% dawki doustnej jest wydalane z kałem, jako frakcja niewchłonięta. Po podaniu doustnym wchłanianie metforminy ulega wysyceniu i nie jest całkowite. Przyjmuje się, że farmakokinetyka wchłaniania metforminy jest nieliniowa.

Po podaniu metforminy w zwykle stosowanych dawkach i według zwykłych schematów podawania jej stężenie osiąga stan stacjonarny w ciągu 24 do 48 godzin i zwykle ma wartość mniejszą niż 1 mikrogram/ml. W kontrolowanych badaniach klinicznych maksymalne stężenie metforminy w osoczu ( $C_{max}$ ) nie przekraczało 4 mikrogramów/ml, nawet po podaniu dawek maksymalnych. Pokarm zmniejsza i nieznacznie opóźnia wchłanianie metforminy. Po podaniu dawki 850 mg obserwowano zmniejszenie maksymalnego stężenia w osoczu o 40%, zmniejszenie o 25% wartości AUC (polea pod krzywą zależności stężenia od czasu) i wydłużenie o 35 minut czasu potrzebnego do wystąpienia maksymalnego stężenia w osoczu. Kliniczne znaczenie tych zmian jest nieznane.

### *Dystrybucja*

Wiązanie z białkami osocza jest nieznaczne. Metformina przenika do wnętrza erytrocytów. Maksymalne stężenie we krwi jest mniejsze niż maksymalne stężenie w osoczu i występuje mniej więcej w tym samym czasie. Krwinki czerwone są prawdopodobnie drugorzędym kompartmentem dystrybucji. Średnia wartość  $V_d$  mieści się w zakresie od 63 do 276 l.

### *Metabolizm*

Metformina jest wydalana w postaci niezmienionej w moczu. Nie zidentyfikowano żadnych metabolitów u człowieka.

### *Wydalenie*

Klirens nerkowy metforminy jest większy niż 400 ml/min, co wskazuje na to, że metformina jest wydalana w procesie przesączania kłębuszkowego i wydzielania kanalikowego. Po podaniu doustnym pozorny końcowy okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 6,5 godziny.

W zaburzeniach czynności nerek klirens nerkowy zmniejsza się proporcjonalnie do klirensu kreatyniny, dlatego okres półtrwania w fazie eliminacji wydłuża się. Prowadzi to do zwiększenia stężenia metforminy w osoczu.

### Dzieci i młodzież

Badanie z zastosowaniem pojedynczej dawki: po podaniu metforminy chlorowodoru w pojedynczych dawkach 500 mg profil farmakokinetyczny u dzieci był taki sam, jak u zdrowych osób dorosłych.

Badanie z zastosowaniem wielokrotnego dawkowania: dane ograniczają się do jednego badania. W przypadku powtarzanych dawek 500 mg, podawanych dwa razy na dobę przez 7 dni, maksymalne stężenie ( $C_{max}$ ) w osoczu i ekspozycja układowa ( $AUC_{0-t}$ ) u dzieci i młodzieży były mniejsze odpowiednio o 33% i 40% w porównaniu z dorosłymi chorymi na cukrzycę, którzy otrzymywali wielokrotne dawki 500 mg dwa razy na dobę przez 14 dni. Fakt ten ma niewielkie znaczenie kliniczne, ponieważ dawka zwiększana jest indywidualnie w zależności od stopnia kontroli glikemii.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne, 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 ludzi.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Powidon K-90  
Magnezu stearynian

#### Otoczka

Hypromeloza  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Makrogol 4000

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących warunków przechowywania.



## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Tabletki 500 mg

Blistry z folii PVC/Aluminium w tekturowym pudełku, zawierające 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 120, 180, 250, 270 tabletek powlekanych.

Pojemnik do tabletek z HDPE z wieczkiem z LDPE w tekturowym pudełku, zawierający 30, 60, 100, 250, 400, 500 tabletek powlekanych.

Tabletki 850 mg

Blistry z folii PVC/Aluminium w tekturowym pudełku, zawierające 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 120, 180, 250, 300 tabletek powlekanych.

Pojemnik do tabletek z HDPE z wieczkiem z LDPE w tekturowym pudełku, zawierający 30, 60, 100, 200, 250, 500 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

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

1A Pharma GmbH  
Keltenring 1+3  
82041 Oberhaching, Niemcy

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Tabletki 500 mg	Pozwolenie nr 15305
Tabletki 850 mg	Pozwolenie nr 15306

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 9.04.2009 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 25.02.2014 r.

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