

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Metfogamma 1000, 1000 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletkę powlekana zawiera 1000 mg metforminy chlorowodoru (*Metformini hydrochloridum*), co odpowiada 780 mg metforminy.

Szczegółowy wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Białe podłużne tabletki powlekane, z zaznaczoną linią podziału na jednej stronie i głęboką linią podziału po drugiej. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1. Wskazania do stosowania

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

- u osób dorosłych produkt leczniczy Metfogamma 1000 może być stosowany w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub z insuliną.
- u dzieci w wieku od 10 lat oraz u młodzieży, produkt leczniczy Metfogamma 1000 może być stosowany w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z insuliną.

U dorosłych z nadwagą i z cukrzycą typu 2, leczonych metforminą jako lekiem pierwszego wyboru wykazano zmniejszenie częstości powikłań wywołanych cukrzycą (patrz punkt 5.1).

#### 4.2. Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Dorośli z normalną czynnością nerek (GFR>90ml/min)

*Monoterapia i leczenie skojarzone z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi:*

Zazwyczaj dawka początkowa wynosi 500 mg do 850 mg metforminy chlorowodoru stosowane dwa lub trzy razy na dobę, 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 za strony przewodu pokarmowego.

U pacjentów otrzymujących duże dawki metforminy chlorowodoru (2 do 3 gramów na dobę) można zamienić dwie tabletki powlekane produktu Metfogamma 500 mg na jedną tabletkę powlekaną produktu leczniczego Metfogamma 1000.

Maksymalna zalecana dawka metforminy chlorowodoru wynosi 3 g na dobę w trzech dawkach podzielonych.

Jeśli planowane jest zastąpienie innego doustnego leku przeciwcukrzycowego metforminą, należy odstawić poprzednio stosowany lek i rozpocząć leczenie metforminą zgodnie z zalecanym dawkowaniem.

#### *Leczenie skojarzone z insuliną:*

W celu uzyskania lepszej kontroli stężenia glukozy we krwi, metformina i insulina mogą być stosowane jednocześnie. Zazwyczaj stosowana dawka początkowa wynosi 500 mg lub 850 mg 2 lub 3 razy na dobę, podczas gdy dawkę insuliny ustala się na podstawie wyników badania stężenia glukozy we krwi.

#### Pacjenci w podeszłym wieku:

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

#### Niewydolność nerek

Przed rozpoczęciem leczenia z zastosowaniem produktów leczniczych zawierających metforminę należy dokonać oceny GFR (wielkość przesączania kłębuszkowego), a następnie w co najmniej corocznych odstępach. U pacjentów, u których występuje zwiększone ryzyko niewydolności nerek oraz u osób starszych, czynność nerek należy oceniać częściej, np. co 3 do 6 miesięcy.

GFR ml/min	Całkowita dawka dobową (może być podzielona na 2-3 dawki dobowe)	Dodatkowe wnioski
60-89	3000 mg	Można rozważyć zmniejszenie dawki w zależności od stopnia upośledzenia czynności nerek
45-59	2000 mg	Przed wprowadzeniem metforminy należy rozpatrzyć czynniki, które mogą zwiększać ryzyko kwasicy mleczanowej (patrz punkt 4.4)
30-44	1000 mg	Dawka początkowa wynosi najwyżej połowę maksymalnej dawki.
<30	-	Metformina jest przeciwwskazana

#### Dzieci i młodzież:

##### *Monoterapia i leczenie skojarzone z insuliną*

- Produkt leczniczy Metfogamma 1000 może być stosowany u dzieci w wieku od 10 lat i u młodzieży.
- Zazwyczaj stosowana dawka początkowa wynosi 500 mg lub 850 mg metforminy chlorowodoru raz na dobę podawana podczas lub po posiłku.

Po 10-15 dniach dawkowanie powinno być dostosowane do poziomu stężenia glukozy we krwi. Powolne zwiększanie dawki może poprawić tolerancję leku za strony przewodu pokarmowego. Maksymalna zalecana dawka to 2 g metforminy chlorowodoru na dobę, podawane w 2 lub 3 dawkach podzielonych.

#### **4.3. Przeciwwskazania**

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- jakiegokolwiek rodzaj ostrej kwasicy metabolicznej (jak kwasica mleczanowa, kwasica ketonowa);
- stan przedśpiączkowy w cukrzycy

- ciężka niewydolność nerek (GFR < 30 ml/min);
- ostre choroby mogące prowadzić do zaburzenia czynności nerek np.:
  - odwodnienie,
  - ciężkie zakażenia,
  - wstrząs,
- Choroby, które mogą spowodować niedotlenienie tkanek (szczególnie ostre choroby lub pogorszenie chorób przewlekłych):
  - niewyrównana niewydolność serca, niewydolność oddechowa, świeżo przebyty zawał serca, wstrząs
- niewydolność wątroby, ostre zatrucie alkoholem, alkoholizm.

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

##### Kwasica mleczanowa

Kwasica mleczanowa jest bardzo rzadkim lecz ciężkim powikłaniem metabolicznym występującym najczęściej w przypadku ostrego pogorszenia czynności nerek, zaburzeń układu sercowo-oddechowego lub posocznicy. Nagromadzenie metforminy występuje podczas ostrego pogorszenia czynności nerek i zwiększa ryzyko kwasicy mleczanowej. W przypadku odwodnienia (ciężka biegunka lub wymioty, gorączka lub zmniejszone przyjmowanie płynów) należy czasowo odstawić metforminę i skontaktować się z lekarzem.

U pacjentów przyjmujących metforminę należy zachować ostrożność wprowadzając produkty lecznicze, które mogą spowodować ostrą niewydolność nerek (jak np. leki przeciwnadciśnieniowe, diuretyki i NLPZ). Inne czynniki ryzyka sprzyjające wystąpieniu kwasicy mleczanowej to nadmierne spożywanie alkoholu, niewydolność wątroby, niedostatecznie kontrolowana cukrzyca, ketoza, długotrwałe głodzenie, niedotlenienie oraz jednoczesne stosowanie produktów leczniczych, które mogą powodować kwasice mleczanową (patrz punkt 4.3 i 4.5).

Należy poinformować pacjentów i (lub) ich opiekunów o ryzyku wystąpienia kwasicy mleczanowej. Kwasica mleczanowa charakteryzuje się dusznością związaną z kwasicą, bólami brzucha, hipotermią i następującą po niej śpiączką. W przypadku wystąpienia powyższych objawów, należy przerwać przyjmowanie metforminy i bezzwłocznie udać się do lekarza. W badaniach laboratoryjnych stwierdza się obniżone pH krwi (7,35), zwiększone stężenie mleczanów w osoczu (5 mmol / l) oraz zwiększenie luki anionowej oraz stosunek mleczan / pirogronian.

##### Czynność nerek:

Należy ocenić GFR przed rozpoczęciem leczenia i następnie w regularnych odstępach podczas leczenia, patrz punkt 4.2.

Metformina jest przeciwwskazana u pacjentów z GFR < 30 ml/min i należy ją odstawić czasowo w przypadku wystąpienia zaburzenia czynności nerek, patrz punkt 4.3.

##### Czynność serca

U pacjentów z niewydolnością serca występuje zwiększone ryzyko niedotlenienia i niewydolności nerek. U pacjentów z ustabilizowaną przewlekłą niewydolnością serca można stosować metforminę pod warunkiem regularnego kontrolowania czynności serca i nerek.

U pacjentów z ostrą, niestabilną niewydolnością serca, stosowanie metforminy jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

##### Środki kontrastujące zawierające jod:

Dożylnie podanie środków kontrastujących zawierających jod może prowadzić do nefropatii powodującej nagromadzenie metforminy i do zwiększonego ryzyka kwasicy mleczanowej. Metforminę należy odstawić przed lub w czasie badania obrazującego i nie należy jej wznawiać przed upływem co najmniej 48 godzin, pod warunkiem, że czynność nerek została poddana ocenie i uznana za stabilną, patrz punkty 4.2 i 4.5.

##### Zabiegi chirurgiczne:

Należy przerwać podawanie metforminy w czasie zabiegu w znieczuleniu ogólnym, podpajęczynówkowym lub zewnątrzoponowym. Terapię można wznowić nie wcześniej niż 48 godzin po zabiegu lub wznowieniu normalnego odżywiania pacjenta pod warunkiem, że czynność nerek została poddana ocenie i uznana za stabilną.

#### Dzieci i młodzież:

Należy potwierdzić rozpoznanie cukrzycy typu 2. przed rozpoczęciem terapii metforminą.

Podczas trwających rok kontrolowanych badań klinicznych nie stwierdzono wpływu metforminy na wzrost i dojrzewanie, jednakże nie były prowadzone badania długoterminowe. Z tego powodu zaleca się dokładne monitorowanie wpływu metforminy na te parametry u dzieci leczonych metforminą, szczególnie w przypadku dzieci przed okresem dojrzewania.

#### *Dzieci w wieku od 10 do 12 lat:*

W badaniach klinicznych przeprowadzonych wśród dzieci i młodzieży było tylko 15 dzieci w wieku 10-12 lat. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania metforminy u dzieci w wieku poniżej 12 lat nie różni się od skuteczności i bezpieczeństwa podawania metforminy u starszych dzieci i młodzieży. Zaleca się szczególnie ostrożnie przepisywać metforminę dzieciom w wieku 10-12 lat.

#### Inne środki ostrożności:

- Wszyscy pacjenci powinni przestrzegać zaleceń diety regulującej regularne przyjmowanie węglowodanów w ciągu dnia. Pacjenci z nadwagą powinni przestrzegać diety niskokalorycznej.
- Należy regularnie wykonywać badania laboratoryjne charakterystyczne dla cukrzycy.
- Metformina nie wywołuje hipoglikemii, jednak należy zachować szczególną ostrożność w razie stosowania jej w skojarzeniu z insuliną lub innymi doustnymi produktami przeciwcukrzycowymi (np. pochodnymi sulfonylomocznika lub meglitynidami).

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

#### Metforminy nie należy stosować jednocześnie z następującymi substancjami:

##### *Alkohol:*

Ostre zatrucie alkoholem związane jest ze zwiększonym ryzykiem kwasicy mleczanowej, szczególnie w przypadku głodzenia się, niedożywienia lub zaburzenia czynności wątroby.

##### *Środki kontrastujące zawierające jod:*

Metforminę należy odstawić przed lub w czasie badania obrazującego i nie należy jej wznawiać przed upływem co najmniej 48 godzin, pod warunkiem, że czynność nerek została poddana ocenie i uznana za stabilną, patrz punkty 4.2 i 4.4.

#### Skojarzenia wymagające szczególnej ostrożności:

Niektóre produkty lecznicze mogą niekorzystnie wpływać na czynność nerek, co może zwiększać ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej, np. NLPZ, w tym selektywne cyklooksygenazy (COX) inhibitory II, inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny II i leki moczopędne, zwłaszcza diuretyki pętlowe. Podczas stosowania tych produktów w skojarzeniu z metforminą konieczny jest dokładny monitoring czynności nerek.

##### *Produkty lecznicze wykazujące wewnętrzną aktywność hiperglikemiczną ( np. glikokortykosteroidy (podawane ogólnie lub miejscowo) i sympatykomimetyki):*

Pomiary stężenia glukozy we krwi powinny być wykonywane częściej, szczególnie na początku leczenia. Jeśli jest to konieczne, należy indywidualnie dostosować dawkę metforminy podczas stosowania tych leków oraz po ich odstawieniu.

Transportery kationów organicznych (OCT)

Metformina jest substratem zarówno transporterów OCT1, jak i OCT2.

Jednoczesne podawanie metforminy z

- Inhibitorami OCT1 (takimi jak werapamil) może prowadzić do zmniejszenia skuteczności metforminy.
- Induktorami OCT1 (takimi jak ryfampicyna) może prowadzić do zwiększenia wchłaniania z przewodu pokarmowego i skuteczności metforminy.
- Inhibitorami OCT2 (takimi jak cymetydyna, dolutegrawir, ranolazyna, trimetoprym, wandetanib, izawukonazol) może prowadzić do zmniejszenia nerkowej eliminacji metforminy, a tym samym prowadzić do wzrostu stężenia metforminy w osoczu.
- Inhibitorami zarówno OCT1, jak i OCT2 (takie jak kryzotynib, olaparyb) może zmieniać skuteczność i wydalanie metforminy przez nerki.

Dlatego zaleca się ostrożność, szczególnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, gdy leki te są podawane jednocześnie z metforminą, ponieważ stężenie metforminy w osoczu może wzrosnąć. W razie potrzeby można rozważyć dostosowanie dawki metforminy, ponieważ inhibitory / induktory OCT mogą zmieniać skuteczność metforminy.

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

##### Ciąża

Niekontrolowana cukrzyca w okresie ciąży (ciążowa lub nie) powiązana jest ze zwiększonym ryzykiem wad wrodzonych i umieralności okołoporodowej.

Ograniczone dane dotyczące stosowania metforminy u kobiet ciężarnych nie wykazują zwiększonego ryzyka powstawania wad wrodzonych. Badania na zwierzętach nie wykazują szkodliwego działania na przebieg ciąży, rozwój zarodka i płodu, poród i rozwój dziecka po urodzeniu (patrz punkt 5.3).

Pacjentki z cukrzycą planujące ciążę lub które są w ciąży, nie powinny przyjmować metforminy. W takich przypadkach, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia wad rozwojowych płodu powstałych w wyniku nieprawidłowych stężeń glukozy we krwi, prawidłowe stężenie glukozy we krwi powinno być utrzymywane za pomocą insuliny.

##### Karmienie piersią

Metformina przenika do mleka kobiecego. Nie obserwowano działań niepożądanych u noworodków i dzieci karmionych piersią. Jednak z powodu braku wystarczających danych nie zaleca się karmienia piersią podczas stosowania metforminy. Decyzję czy przerwać karmienie piersią należy podjąć biorąc pod uwagę pozytywny wpływ karmienia piersią oraz możliwe ryzyko dla dziecka.

##### Płodność

Nie wykazano wpływu na płodność u samic i samców szczurów po dawkach do 600 mg/ kg/dobę, co odpowiada w przybliżeniu trzykrotnej zalecanej dawce dobowej u ludzi w porównaniu do powierzchni ciała.

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

Monoterapia metforminą nie wywołuje hipoglikemii i w związku z tym nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn.

Jednak należy poinformować pacjenta, że metformina stosowana w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi (np. sulfonilomocznik, insulina, lub meglitynidy) może wywołać ryzyko hipoglikemii.

#### **4.8. Działania niepożądane**

Podczas rozpoczynania leczenia najczęściej występujące działania niepożądane to nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha i utrata apetytu, które ustępują samoczynnie w większości przypadków. Aby zapobiec

występowaniu tych działań niepożądanych zaleca się przyjmowanie metforminy w 2 lub 3 dawkach dobowych i stopniowe zwiększanie dawki.

Niżej wymienione działania niepożądane wystąpiły w czasie terapii metforminą.

W ocenie działań niepożądanych zastosowano następujące częstotliwości:

bardzo często ( $\geq 1/10$ ),

często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ),

niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ),

rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ),

bardzo rzadko ( $< 10\ 000$ ),

częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstotliwości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

<b>Klasyfikacja Układu inarządów</b>	<b>Działanie niepożądane</b>	<b>Częstość</b>
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:</i>	Kwasica mleczanowa (patrz punkt 4.4).	Bardzo rzadko
	Zmniejszenie wchłaniania witaminy B12 i zmniejszenie jej stężenia w surowicy występowało u pacjentów	Bardzo rzadko
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Zaburzenia smaku	Często
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, jak: nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha, utrata apetytu. Te objawy niepożądane występują najczęściej na początku leczenia i w większości przypadków przemijają samoistnie. Aby im zapobiec, zaleca się przyjmowanie metforminy w czasie posiłku lub po posiłku. Powolne zwiększanie dawki może poprawić tolerancję leku ze strony przewodu pokarmowego	Bardzo często
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	Pojedyncze przypadki nieprawidłowości w badaniach czynności wątroby lub zapalenie wątroby przemijające po przerwaniu leczenia metforminą	Bardzo rzadko
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	Reakcje skórne takie jak: rumień, świąd skóry, pokrzywka	Bardzo rzadko

#### Dzieci i młodzież

W opublikowanych danych z badań postmarketingowych i kontrolowanych badań klinicznych w ograniczonej grupie pacjentów pediatrycznych w wieku 10-16 lat przyjmujących metforminę przez okres 1 roku, działania niepożądane wykazują podobną częstotliwość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych jak u 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 181 C  
02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

fax: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9. Przedawkowanie**

Po jednorazowym zażyciu 85 g metforminy chlorowodoru nie obserwowano hipoglikemii chociaż w takich przypadkach może rozwinąć się kwasica mleczanowa. Silne przedawkowanie metforminy lub produktu podawanego w leczeniu skojarzonym może prowadzić do kwasicy mleczanowej. Kwasica mleczanowa jest nagłym przypadkiem i wymaga leczenia szpitalnego. Najbardziej efektywną metodą usunięcia z organizmu mleczanu i metforminy jest hemodializa.

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1. Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki zmniejszające stężenie glukozy we krwi, pochodne biguanidu.

Kod ATC: A10BA02

#### Mechanizm działania:

Metformina jest pochodną biguanidu zmniejszającą stężenie glukozy w osoczu zarówno na czczo jak i po posiłku. Nie pobudza wydzielania insuliny, dlatego nie powoduje hipoglikemii.

Podstawą działania metforminy są prawdopodobnie trzy różne mechanizmy:

- (1) zmniejszenie wytwarzania glukozy w wątrobie poprzez hamowanie glukoneogenezy i glikogenolizy,
- (2) zwiększenie wrażliwości na insulinę w mięśniach i wzmożenie obwodowego wychwytu glukozy i jej zużycia,
- (3) opóźnienie absorpcji glukozy w jelitach.

Metformina pobudza wewnątrzkomórkową syntezę glikogenu przez działanie na syntazę glikogenu. Metformina zwiększa zdolności transportowe wszystkich poznanych dotychczas rodzajów nośników glukozy przez błony komórkowe (ang. glucose transporters - GLUT).

#### Farmakodynamika:

W badaniach klinicznych stwierdzono, że przy stosowaniu metforminy utrzymuje się stała masa ciała lub obserwowana jest niewielka utrata masy ciała.

U ludzi, niezależnie od wpływu na stężenie glukozy we krwi, metformina wpływa korzystnie 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 i bezpieczeństwo:

W prospektywnym badaniu randomizowanym (UKPDS) wykazano korzystne, długotrwałe działanie metforminy w kontroli stężenia glukozy we krwi w cukrzycy typu 2. u pacjentów dorosłych.

Analiza wyników badań pacjentów z nadwagą leczonych metforminą, u których sama dieta była niewystarczająca, doprowadziła do następujących wniosków:

- znaczące zmniejszenie ryzyka stwierdzonych powikłań w cukrzycy w grupie leczonej metforminą (29,8 przypadków na 1000 pacjentów rocznie),  $p=0,0023$ , w porównaniu do stosowania wyłącznie diety (43,3

- przypadki na 1000 pacjentów rocznie) oraz w porównaniu z łącznymi wynikami dla grup leczonych sulfonilomocznikiem i insuliną w monoterapii (40,1 przypadków na 1000 pacjentów rocznie),  $p=0,0034$ ;
- znaczące zmniejszenie ryzyka śmiertelności spowodowanej cukrzycą: metformina - 7,5 przypadków na 1000 pacjentów rocznie w porównaniu ze stosowaniem samej diety - 12,7 przypadków na 1000 pacjentów rocznie;  $p=0,017$ ;
  - znaczące zmniejszenie ryzyka śmiertelności ogólnej: metformina - 13,5 przypadków na 1000 pacjentów rocznie w porównaniu z grupą stosującą samą dietę - 20,6 przypadków na 1000 pacjentów rocznie ( $p=0,011$ ) oraz w porównaniu z łącznymi wynikami grup leczonych sulfonilomocznikiem i insuliną w monoterapii - 18,9 przypadków na 1000 pacjentów rocznie ( $p=0,021$ );
  - znaczące zmniejszenie ryzyka zawału mięśnia sercowego: metformina - 11 przypadków na 1000 pacjentów rocznie, sama dieta - 18 przypadków na 1000 pacjentów rocznie ( $p=0,01$ ).

Nie stwierdzono zwiększonego korzystnego działania metforminy w czasie równoczesnego podawania sulfonilomocznika.

W cukrzycy typu 1. u niektórych pacjentów stosowano metforminę w skojarzeniu z insuliną, jednak nie wykazano ostatecznie klinicznych korzyści takiego połączenia.

#### Dzieci i młodzież:

Kontrolowane badania kliniczne w ograniczonej populacji dzieci w wieku 10-16 lat podczas jednorocznej terapii, wykazały podobną odpowiedź na leczenie (kontrolę stężenia glukozy we krwi) jak u dorosłych.

## **5.2. Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Po doustnym podaniu tabletek metforminy chlorowodoru stężenie maksymalne w osoczu ( $C_{max}$ ) osiągnięte jest po około 2,5 godzinach ( $t_{max}$ ). Całkowita biodostępność 500 mg lub 850 mg metforminy chlorowodoru podanych w postaci tabletek powlekanych u ludzi zdrowych wynosi około 50-60%. Po doustnym podaniu, nie wchłonięta część wydalana jest z kałem i wynosi około 20-30%.

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

W przypadku zalecanych i zwykle stosowanych dawek, stężenie 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  $4-5 \mu\text{g/ml}$ , nawet po zastosowaniu dawek maksymalnych.

Pokarm zmniejsza i nieznacznie opóźnia absorpcję metforminy. Po podaniu tabletki 850 mg 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 we krwi jest mniejsze niż w osoczu i występuje mniej więcej w tym samym czasie. Czerwone krwinki są prawdopodobnie drugim kompartmentem dystrybucji metforminy. Średnia objętość dystrybucji ( $V_d$ ) mieści się w zakresie od 63 do 276 l.

### Biotransformacja:

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

### Wydalenie:

Klirens nerkowy metforminy jest większy niż  $400 \text{ ml/min}$ , 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.

### Szczególne grupy pacjentów

#### Niewydolność nerek:

Dostępne dane dotyczące pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek są niewystarczające. Brak wiarygodnego oszacowania 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).

#### Dzieci i młodzież:

Badania pojedynczej dawki: Po podaniu pojedynczej dawki 500 mg metforminy chlorowodoru u dzieci występuje podobny profil farmakokinetyczny jak u zdrowych dorosłych.

Badania wielokrotnej dawki: Dane ograniczają się do jednego badania. Po wielokrotnym podaniu dawki 500 mg chlorowodoru metforminy, dwa razy dziennie przez siedem dni u dzieci, maksymalne stężenie w osoczu (C<sub>max</sub>) oraz powierzchnia pod krzywą (AUC<sub>0-t</sub>) zmniejszyły się odpowiednio o około 33% i 40% w porównaniu z dorosłymi chorymi na cukrzycę, którzy otrzymali dawki 500 mg dwa razy na dobę przez 14 dni. Dawka jest ustalana indywidualnie, zależnie od stężenia glukozy we krwi, jest ograniczona stanem klinicznym.

### **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 u ludzi.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1. Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki:

Hypromeloza (15 000 mPas),  
Powidon (K25),  
Magnezu stearynian.

#### Otoczka:

Hypromeloza (5 m Pas),  
Makrogol 6000,  
Tytanu dwutlenek (E 171).

### **6.2. Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3. Okres ważności**

5 lat

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

Brak specjalnych zaleceń.

## **6.5. Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Opakowanie 15, 30, 60, 120 i 600 (20 x 30) tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

W Polsce są dostępne opakowania:

- 30 tabletek powlekanych (2 blistry po 15 sztuk),
- 120 tabletek powlekanych (8 blistrów po 15 sztuk).

## **6.6. Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania oraz inne zalecenia**

Niezużyty produkt musi zostać usunięty zgodnie z lokalnymi przepisami.

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

WÖRWAG Pharma GmbH & Co. KG

Calwer Str. 7

D-71 034 Böblingen

Niemcy

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

14747

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

21.07.2008/30.12.2011

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

Sierpień 2020