

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

**Langerin**, 500 mg, tabletki powlekane

**Langerin**, 850 mg, tabletki powlekane

**Langerin**, 1000 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Langerin, 500 mg, tabletki powlekane:

Każda tabletki powlekane zawiera 500 mg metforminy chlorowodoru, co odpowiada 390 mg metforminy

Langerin, 850 mg, tabletki powlekane:

Każda tabletki powlekane zawiera 850 mg metforminy chlorowodoru, co odpowiada 662,9 mg metforminy

Langerin, 1000 mg, tabletki powlekane:

Każda tabletki powlekane zawiera 1000 mg metforminy chlorowodoru, co odpowiada 780 mg metforminy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Langerin, 500 mg, tabletki powlekane:

Biała, okrągła, obustronnie wypukła tabletki powlekane o średnicy 12 mm.

Langerin, 850 mg, tabletki powlekane:

Biała, owalna tabletki powlekane o wymiarach 18 x 9 mm, z linią podziału po jednej stronie. Linia podziału na tabletki ułatwia tylko rozkruszenie w celu ułatwienia połknięcia, a nie podział na równe dawki.

Langerin, 1000 mg, tabletki powlekane:

Biała, owalna tabletki powlekane o wymiarach 22 x 11 mm, z linią podziału po obu stronach tabletki. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

### 4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie cukrzycy typu 2, szczególnie u pacjentów z nadwagą, gdy za pomocą leczenia dietetycznego i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać odpowiedniej kontroli glikemii.

- Pacjenci dorośli: produkt leczniczy Langerin może być stosowany w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z innymi doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi lub z insuliną.
- Dzieci w wieku powyżej 10 roku życia i młodzież: produkt leczniczy Langerin może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z insuliną.

U dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 z nadwagą leczonych metforminą jako lekiem pierwszego rzutu po nieskutecznym leczeniu dietą, wykazano zmniejszenie powikłań cukrzycy (patrz punkt 5.1).

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

## Dawkowanie

### **Dorośli z prawidłową czynnością nerek (GFR $\geq$ 90 ml/min)**

#### **Monoterapia i leczenie skojarzone z innymi doustnymi preparatami przeciwcukrzycowymi:**

- Zazwyczaj stosowana dawka początkowa to 500 mg lub 850 mg metforminy chlorowodorku, 2 lub 3 razy na dobę, podawane w trakcie lub po posiłkach.
- Po 10 do 15 dniach leczenia należy dostosować dawkę na podstawie pomiarów stężenia glukozy we krwi. Stopniowe zwiększanie dawki może poprawić tolerancję leku ze strony przewodu pokarmowego.
- U pacjentów przyjmujących duże dawki metforminy chlorowodorku (2 do 3 g na dobę), możliwe jest zastąpienie dwóch tabletek powlekanych metforminy chlorowodorku 500 mg jedną tabletką powlekaną metforminy chlorowodorku 1000 mg. Maksymalna zalecana dawka metforminy chlorowodorku to 3 g na dobę, podawane w 3 dawkach podzielonych.
- Jeśli jest planowana zamiana z innego doustnego preparatu przeciwcukrzycowego, należy odstawić poprzednio stosowany lek i rozpocząć leczenie metforminą zgodnie z dawkowaniem wskazanym powyżej.

#### **Leczenie skojarzone z insuliną:**

W celu uzyskania lepszej kontroli stężenia glukozy we krwi, metformina i insulina mogą być stosowane jednocześnie. Zazwyczaj dawka początkowa metforminy chlorowodorku to 500 mg lub 850 mg, podawane 2 lub 3 razy na dobę, natomiast dawkę insuliny ustala się na podstawie stężenia glukozy we krwi.

#### **Pacjenci w podeszłym wieku:**

U pacjentów w podeszłym wieku, ze względu na możliwość pogorszenia czynności nerek, dawkowanie metforminy powinno być ustalone na podstawie oceny czynności nerek. Podczas leczenia konieczne jest regularne kontrolowanie czynności nerek (patrz „Zaburzenie czynności nerek” poniżej oraz punkt 4.4).

#### **Zaburzenie czynności nerek**

Wartość GFR należy oznaczyć przed rozpoczęciem leczenia produktem zawierającym metforminę, 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 dobową (w 2-3 dawkach podzielonych na dobę)	Dodatkowe okoliczności
60-89	3000 mg	Można rozważyć zmniejszenie dawki w reakcji na pogarszającą się czynność 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.

## **Dzieci i młodzież**

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

- Produkt leczniczy Langerin można stosować u dzieci w wieku powyżej 10 lat oraz u młodzieży.

- Zazwyczaj dawka początkowa to jedna tabletkę 500 mg lub 850 mg metforminy chlorowodoru, jeden raz na dobę, podawana w trakcie lub po posiłkach.
- Po 10 do 15 dniach leczenia należy dostosować dawkę na podstawie pomiaru stężenia glukozy we krwi. Stopniowe zwiększanie dawki może poprawić tolerancję leku ze strony przewodu pokarmowego. Maksymalna zalecana dawka metforminy chlorowodoru wynosi 2 g na dobę, podawane w 2 lub 3 dawkach podzielonych.

#### 4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub 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) lub zaburzenia czynności nerek
- ostre stany, które mogą doprowadzić do zaburzeń czynności nerek, takie jak:
  - odwodnienie
  - ciężkie zakażenie
  - wstrząs
- Choroby, które mogą spowodować niedotlenienie tkanek (szczególnie choroby o ostrym przebiegu lub pogorszenie chorób przewlekłych), takie jak:
  - niewyrównana niewydolność serca lub niewydolność oddechowa
  - niedawno przebyty zawał serca
  - wstrząs
- niewydolność wątroby, ostre zatrucie alkoholem, alkoholizm

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

##### **Kwasica 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 ciężko zaburzyć czynność nerek (takimi jak leki przeciwnadciśnieniowe, moczopędne lub 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.

W przypadku wystąpienia kwasicy mleczanowej, należy natychmiast poddać pacjenta hospitalizacji (patrz punkt 4.9).

##### **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.

Pogorszenie czynności nerek u pacjentów w podeszłym wieku występuje często i bezobjawowo.

### **Czynność serca**

Pacjenci z niewydolnością serca są bardziej narażeni na niedotlenienie i niewydolność nerek. U pacjentów ze stabilną, przewlekłą niewydolnością serca można stosować metforminę jeśli regularnie kontroluje się czynności serca i nerek.

U pacjentów z ostrą i niestabilną niewydolnością serca metformina jest przeciwwskazana (patrz punkt 4.3).

### **Podawanie środków kontrastowych 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).

### **Zabiegi chirurgiczne**

Stosowanie produktu leczniczego Langerin 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.

### **Dzieci i młodzież**

Przed rozpoczęciem leczenia metforminą należy potwierdzić rozpoznanie cukrzycy typu 2. W kontrolowanych badaniach klinicznych trwających jeden rok, nie wykazano wpływu podawania metforminy na rozwój i dojrzewanie, niemniej jednak brak jest badań długoterminowych dotyczących tego zagadnienia. W związku z powyższym, zaleca się uważną obserwację wpływu metforminy na wymienione parametry u dzieci leczonych tym produktem, zwłaszcza u dzieci przed okresem dojrzewania.

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

Do kontrolowanych badań klinicznych prowadzonych u dzieci i młodzieży włączono tylko 15 pacjentów w wieku od 10 do 12 lat. Chociaż skuteczność i bezpieczeństwo stosowania metforminy u tych dzieci nie różni się od skuteczności i bezpieczeństwa u starszych dzieci i młodzieży, zaleca się szczególną ostrożność przy stosowaniu metforminy u dzieci w wieku od 10 do 12 lat.

### **Inne środki ostrożności**

- W trakcie stosowania metforminy wszyscy pacjenci powinni przestrzegać zaleceń diety dotyczących regularnego przyjmowania węglowodanów w ciągu całego dnia. Pacjenci z nadwagą powinni stosować dietę niskokaloryczną.
- Rutynowe badania laboratoryjne zalecane w cukrzycy należy wykonywać regularnie.
- Metformina stosowana w monoterapii nigdy nie wywołuje hipoglikemii, jednak zaleca się ostrożność w przypadku, kiedy jest stosowana jednocześnie z insuliną lub innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (np. pochodnymi sulfonilomocznika lub meglitynidami).
- Długotrwałe leczenie metforminą zostało powiązane ze spadkiem stężenia witaminy B<sub>12</sub> w surowicy, co może powodować neuropatię obwodową. Zalecane jest monitorowanie stężenia witaminy B<sub>12</sub>.

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

**Nie zaleca się jednoczesnego stosowania metforminy z następującymi substancjami:**

*Alkohol*

Zatrucie alkoholem związane jest ze zwiększonym ryzykiem kwasicy mleczanowej, szczególnie w przypadkach głodzenia, niedożywienia lub zaburzeń czynności wątroby. Należy unikać spożywania alkoholu i produktów zawierających alkohol.

#### *Środki kontrastowe zawierające jod*

Stosowanie metforminy musi być przerwane przed badaniem lub podczas badania obrazowego; nie wolno wznawiać 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).

#### **Metforminę należy stosować ostrożnie z następującymi substancjami:**

##### *Produktami leczniczymi wpływającymi na czynność nerek*

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.

##### *Produktami leczniczymi o wewnętrznej aktywności hiperglikemicznej (np. glikokortykosteroidy (podawane ogólnoustrojowo i miejscowo) i sympatykomimetyki):*

Konieczna może być częstsza kontrola stężenia glukozy we krwi, szczególnie na początku leczenia. W razie potrzeby należy indywidualnie dostosować dawkę metforminy w czasie jednoczesnego stosowania odpowiedniego produktu leczniczego oraz po jego odstawieniu.

##### *Nośniki kationu organicznego (OCT)*

Metformina jest substratem obu nośników OCT1 i OCT2.

Łączne 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, trymetoprim, 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 metforminy przez nerki.

Zaleca się zachowanie ostrożności, szczególnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, ponieważ w przypadku stosowania tych produktów jednocześnie z metforminą stężenie metforminy w osoczu może się zwiększyć. Należy rozważyć dostosowanie dawki metforminy, ponieważ inhibitory/induktory OCT mogą wpłynąć na skuteczność metforminy.

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

### Ciąża

Złe wyrównana cukrzyca podczas ciąży (cukrzyca ciężarnych lub cukrzyca utrwalona) jest związana z podwyższonym ryzykiem wad wrodzonych i umieralności okołoporodowej.

Ograniczona ilość danych dotyczących stosowania metforminy u kobiet ciężarnych nie wskazuje na zwiększone ryzyko występowania wad wrodzonych. Badania na zwierzętach nie wskazują na szkodliwe działanie na ciążę, rozwój zarodka lub płodu, poród i rozwój dziecka po urodzeniu (patrz punkt 5.3).

Jeśli pacjentka planuje ciążę lub jest w ciąży, nie zaleca się leczenia cukrzycy metforminą. Cukrzycę u ciężarnych należy leczyć insuliną, w celu utrzymania stężenia glukozy we krwi w zakresie możliwie najbliższym wartościom prawidłowym, co zmniejsza ryzyko wad rozwojowych u płodu.

### Karmienie piersią

Metformina wydzielana jest do mleka matki. Nie zaobserwowano działań niepożądanych u noworodków i (lub) niemowląt karmionych piersią. Jednak, ponieważ dostępne dane są ograniczone, podczas karmienia piersią nie zaleca się leczenia metforminą. Decyzję o tym, czy zaprzestać karmienia piersią należy podjąć, biorąc pod uwagę potencjalne korzyści z karmienia piersią i potencjalne ryzyko działań niepożądanych u dziecka.

### Płodność

Nie stwierdzono wpływu metforminy na płodność samców ani samic szczura przy podawaniu metforminy w dawkach do 600 mg/kg/dobę, czyli w dawkach około 3 razy większych od maksymalnej zalecanej dawki dobowej u człowieka, w przeliczeniu na powierzchnię ciała.

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

Metformina stosowana w monoterapii nie wywołuje hipoglikemii i dlatego nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

Należy jednak zwrócić uwagę pacjenta na ryzyko wystąpienia hipoglikemii w przypadku stosowania metforminy w leczeniu skojarzonym z innymi lekami przeciwcukrzycowymi (insulina, pochodne sulfonylomocznika lub meglitynidy).

## **4.8 Działania niepożądane**

W trakcie rozpoczynania leczenia najczęstszymi działaniami niepożądanymi są nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha i utrata apetytu, które w większości przypadków ustępują samoistnie. W celu zapobiegania ich wystąpieniu zaleca się przyjmowanie metforminy w 2 lub 3 dawkach na dobę i powolne zwiększanie dawek.

W czasie leczenia metforminą mogą wystąpić następujące działania niepożądane. Częstość ich występowania określono następująco: bardzo często  $>1/10$ ; 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  $< 1/10\ 000$ . Nieznana (nie można być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

### Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

*Bardzo rzadko:*

- Kwasicca mleczanowa (patrz punkt 4.4).
- Zmniejszenie wchłaniania 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.

### Zaburzenia układu nerwowego:

*Często:*

- Zaburzenia 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. Stopniowe zwiększanie dawki może poprawić tolerancję leku ze strony przewodu pokarmowego.

### Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

*Bardzo rzadko:*

- Pojedyncze przypadki nieprawidłowych wyników badań czynnościowych wątroby lub zapalenie wątroby, ustępujące po przerwaniu leczenia metforminą.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

*Bardzo rzadko:*

- Reakcje skórne, takie jak rumień, świąd i pokrzywka.

Dzieci i młodzież

Z danych opublikowanych po wprowadzeniu leku do obrotu i kontrolowanych badań klinicznych na ograniczonej populacji dziecięcej w wieku od 10 do 16 lat leczonych przez rok metforminą wynika, że charakter i nasilenie działań niepożądanych jest podobne jak w grupie 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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego w Polsce.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Po dawkach metforminy chlorowodoru w dawce do 85 g nie obserwowano hipoglikemii, chociaż w takich przypadkach występowała kwasica mleczanowa. Znaczne przedawkowanie metforminy lub współistniejące czynniki ryzyka mogą prowadzić do kwasicy mleczanowej. Kwasica mleczanowa wymaga natychmiastowej pomocy medycznej i musi być leczona w szpitalu. Najskuteczniejszą metodą usunięcia mleczanów i metforminy jest hemodializa.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Doustne leki hipoglikemizujące; Pochodne biguanidu.

Kod ATC: A10BA02

Mechanizm działania

Metformina jest pochodną biguanidu o właściwościach przeciwhiperglikemicznych, zmniejszającą stężenie glukozy we krwi zarówno na czczo, jak i po posiłku. Nie stymuluje wydzielania insuliny, w związku z czym nie wywołuje hipoglikemii.

Metformina może działać poprzez 3 mechanizmy:

1. zmniejszenie wytwarzania glukozy w wątrobie poprzez zahamowanie glukoneogenezy i glikogenolizy;
2. w mięśniach, poprzez zwiększenie wrażliwości receptorów na insulinę, poprawę obwodowego wychwytywania glukozy i jej zużycia;
3. opóźnienie wchłaniania glukozy w jelitach.

Metformina pobudza wewnątrzkomórkową syntezę glikogenu poprzez wpływ na syntezę glikogenu.

Metformina zwiększa zdolność transportu wszystkich znanych dotychczas rodzajów błonowych transporterów glukozy (GLUT).

#### Działanie farmakodynamiczne

W klinicznym badaniu użycie metforminy łączyło się ze stabilizacją lub umiarkowanym spadkiem masy ciała.

U ludzi, niezależnie od wpływu na glikemię, metformina wywiera korzystne działanie na metabolizm lipidów. W średniookresowych i długookresowych kontrolowanych badaniach klinicznych wykazano, że metformina w dawkach terapeutycznych zmniejsza stężenie cholesterolu całkowitego, frakcji LDL cholesterolu i triglicerydów.

#### Skuteczność kliniczna:

W prospektywnym, randomizowanym badaniu (UKPDS) udowodniono długotrwałą korzyść wynikającą z intensywnej kontroli stężenia glukozy we krwi u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2. Analiza wyników uzyskanych u pacjentów z nadwą leczonych metforminą, u których leczenie za pomocą samej diety było nieskuteczne, wykazała:

- znaczące zmniejszenie całkowitego ryzyka powikłań cukrzycy w grupie leczonej metforminą (29,8 przypadków/1000 pacjento-lat) w odniesieniu do grupy pacjentów stosujących tylko dietę (43,3 przypadków/1000 pacjento-lat),  $p=0,0023$ , jak też w odniesieniu do grup pacjentów leczonych pochodnymi sulfonilomocznika i insuliną w monoterapii (40,1 przypadków/1000 pacjento-lat),  $p=0,0034$ ;
- znaczące zmniejszenie całkowitego ryzyka śmiertelności związanej z cukrzycą: w przypadku grupy leczonej metforminą 7,5 przypadków/1000 pacjento-lat, w grupie stosującej tylko dietę 12,7 przypadków/1000 pacjento-lat,  $p=0,017$ ;
- znaczące zmniejszenie całkowitego ryzyka śmiertelności ogólnej: w grupie pacjentów leczonych metforminą 13,5 przypadków/1000 pacjento-lat, w odniesieniu do grupy stosującej tylko dietę 20,6 przypadków/1000 pacjento-lat, ( $p=0,011$ ), jak też w odniesieniu do grup pacjentów leczonych połączeniem pochodnych sulfonilomocznika i insuliny w monoterapii - 18,9 przypadków/1000 pacjento-lat, ( $p=0,021$ );
- znaczące zmniejszenie całkowitego ryzyka zawału serca: w grupie leczonej metforminą 11 przypadków/1000 pacjento-lat, w grupie stosującej tylko dietę 18 przypadków/1000 pacjento-lat, ( $p=0,01$ ).

Nie wykazano korzyści klinicznych w leczeniu metforminą jako lekiem drugiego rzutu w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem.

W cukrzycy typu 1 leczenie metforminą w skojarzeniu z insuliną zastosowano w wybranych przypadkach, ale nie ustalono klinicznych korzyści wynikających z tego skojarzenia.

#### Dzieci i młodzież

Z kontrolowanych badań klinicznych wynika, że w ograniczonej populacji dzieci w wieku od 10 do 16 lat leczonych metforminą przez okres roku, kontrola glikemii była podobna, jak w grupie dorosłych.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

#### Wchłanianie

Po podaniu doustnym metforminy chlorowodoru w postaci tabletek maksymalne stężenie w osoczu krwi ( $C_{max}$ ) występuje po około 2,5 godzinach ( $t_{max}$ ). Całkowita biodostępność po podaniu tabletek zawierających 500 mg lub 850 mg metforminy chlorowodoru w postaci tabletek u zdrowych ochotników wynosi w przybliżeniu 50 - 60 %. Po podaniu doustnym około 20 - 30 % jest wydalane z kałem jako frakcja niewchłonięta.

Po podaniu doustnym wchłanianie metforminy ulega wysyceniu i nie jest całkowite. Przyjmuje się, iż farmakokinetyka wchłaniania metforminy jest nieliniowa.

W trakcie stosowania metforminy w zalecanych dawkach i schematach dawkowania stężenie w osoczu krwi w stanie stacjonarnym występuje w ciągu 24 do 48 godzin i jest zazwyczaj mniejsze niż 1  $\mu\text{g/ml}$ . W kontrolowanych badaniach klinicznych, maksymalne stężenie metforminy w osoczu krwi ( $C_{max}$ ) nie przekraczało 5  $\mu\text{g/ml}$ , nawet w przypadku dawek maksymalnych.



Pokarm zmniejsza i nieznacznie opóźnia wchłanianie metforminy. Po podaniu dawki 850 mg metforminy obserwowano zmniejszenie stężenia maksymalnego w osoczu krwi o 40 %, zmniejszenie AUC (pole pod krzywą) o 25 % i wydłużenie czasu do wystąpienia stężenia maksymalnego o 35 minut. Znaczenie kliniczne 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 stężenie maksymalne w osoczu i występuje prawie w jednakowym czasie. Najprawdopodobniej krwinki czerwone reprezentują drugi kompartment dystrybucji. Średnia objętość dystrybucji ( $V_d$ ) mieści się w zakresie 63 - 276 litrów.

#### Metabolizm

Metformina jest wydalana w postaci niezmienionej z moczem. U ludzi nie zidentyfikowano żadnych metabolitów.

#### Eliminacja

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

W przypadku zaburzonej czynności nerek, klirens nerkowy zmniejsza się proporcjonalnie do klirensu kreatyniny, w wyniku tego okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wydłuża się, prowadząc do zwiększenia stężenia metforminy w osoczu krwi.

#### 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).

##### Dzieci i młodzież

Badania z dawką pojedynczą : po podaniu pojedynczej dawki 500 mg metforminy chlorowodoru u dzieci wykazano, że profil farmakokinetyczny jest podobny, jak u zdrowych dorosłych.

Badania z dawką wielokrotną: dane pochodzą z jednego badania. Po wielokrotnym podaniu dawki 500 mg dwa razy na dobę przez 7 dni u dzieci maksymalne stężenie w osoczu ( $C_{max}$ ) i ekspozycja ogólnoustrojowa (AUC<sub>0-t</sub>) były mniejsze odpowiednio o 33% i 40% w porównaniu do wartości u dorosłych z cukrzycą, otrzymujących wielokrotne dawki 500 mg dwa razy na dobę przez 14 dni. Ponieważ dawkę leku ustala się indywidualnie, w zależności od stężenia glukozy we krwi, dane te mają ograniczone znaczenie kliniczne.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane przedkliniczne uzyskane w konwencjonalnych badaniach dotyczących bezpieczeństwa stosowania, farmakologii, toksyczności po wielokrotnym podaniu, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na reprodukcję u ludzi nie wskazują na niebezpieczeństwo stosowania u ludzi.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### *Rdzeń tabletki:*

Karboksymetyloskrobia sodowa (typu A)

Powidon 40 (E1201)

Krzemionka koloidalna, bezwodna  
Skrobia kukurydziana  
Magnezu stearynian (E572)  
*Otoczka tabletki:*  
Makrogol 6000  
Sepifilm 752 white, zawierający:  
    Hypromeloza (E464)  
    Celuloza mikrokrystaliczna (E460)  
    Makrogolu stearynian 2000 (E431)  
    Tytanu dwutlenek (E171)

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

5 lat.

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

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry PVC/PE/PVDC//Al w tekturowym pudełku  
Wielkości opakowania: 30, 60 i 90 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Brak szczególnych wymagań.

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

Zentiva a.s., Einsteinova 24, 851 01 Bratislava, Republika Słowacka

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

Langerin, 500 mg: pozwolenie nr 20026  
Langerin, 850 mg: pozwolenie nr 20027  
Langerin, 1000 mg: pozwolenie nr 20028

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

23.04.2012

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU**

## **CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

04/2018