

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Metfogamma 500, 500 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletkę powlekana zawiera 500 mg metforminy chlorowodorku, co odpowiada 389,9 mg metforminy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych: patrz punkt 6.1

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Białe okrągłe tabletki powlekane o gładkiej, błyszczącej powierzchni.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie cukrzycy typu 2, zwłaszcza u pacjentów z nadwagą, gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi.

- U dorosłych produkt Metfogamma 500 można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną.
- U dzieci w wieku od 10 lat i młodzieży produkt Metfogamma 500 może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z insuliną.

U dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 i nadwagą leczonych metforminą jako lekiem pierwszego rzutu w razie nieskuteczności diety 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):*

##### **W monoterapii i w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi**

Zazwyczaj dawka początkowa to 500 mg lub 850 mg metforminy chlorowodorku, podawana 2 lub 3 razy na dobę w czasie lub po posiłku.

Po 10-15 dniach należy dostosować dawkę na podstawie stężenia glukozy we krwi. Powolne zwiększanie dawki może poprawić tolerancję produktu w przewodzie pokarmowym .

Maksymalna zalecana dawka metforminy chlorowodorku wynosi 3 g na dobę, przyjmowana w 3 podzielonych dawkach.

W przypadku planowanej zamiany innego doustnego leku przeciwcukrzycowego, należy odstawić poprzednio stosowany produkt leczniczy i zastosować metforminę w wyżej podanych dawkach.

### **W skojarzeniu z insuliną**

Metformina i insulina mogą być stosowane jednocześnie w celu uzyskania lepszej kontroli stężenia glukozy we krwi.

Metforminy chlorowodorek stosuje się zwykle w dawce początkowej 500 mg lub 850 mg podawanej 2 lub 3 razy na dobę, natomiast dawkę insuliny ustala się na podstawie wyników badania stężenia glukozy we krwi.

#### *Osoby w podeszłym wieku*

Z uwagi na ryzyko zaburzeń czynności nerek u pacjentów w podeszłym wieku dawkę metforminy należy dostosować na podstawie parametrów czynności nerek. Z tego powodu podczas leczenia konieczna jest regularna kontrola czynności nerek (patrz 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.

<i>GFR ml/min</i>	<i>Całkowita maksymalna dawka dobową (w 2-3 dawkach podzielonych na dobę)</i>	<i>Dodatkowe okoliczności</i>
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*

### **W monoterapii i w skojarzeniu z insuliną**

- Metfogamma 500 można stosować u dzieci w wieku od 10 lat i u młodzieży.
- Zwykle dawka początkowa to 500 mg lub 850 mg metforminy chlorowodoru raz na dobę w czasie lub po posiłku.

Po 10 do 15 dniach należy dostosować dawkę na podstawie wartości stężenia glukozy we krwi. Powolne zwiększanie dawki może poprawić tolerancję produktu w przewodzie pokarmowym. Maksymalna zalecana dawka metforminy chlorowodoru to 2 g na dobę, przyjmowana w 2 lub 3 podzielonych dawkach.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na metforminę 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 wiążące się z ryzykiem zaburzeń czynności nerek, takie, jak odwodnienie, ciężkie zakażenie, wstrząs.
- Choroby mogące być przyczyną niedotlenienia tkanek (szczególnie choroby o ostrym przebiegu lub zaostrzenie chorób przewlekłych) takie, jak niewyrównana niewydolność serca, 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, 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.

##### 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 serca

Pacjenci z niewydolnością serca są bardziej narażeni na wystąpienie niedotlenienia i niewydolności nerek. Metformina może być stosowana u chorych ze stabilną, przewlekłą niewydolnością serca, jeżeli regularnie kontroluje się czynność serca i funkcje nerek.

Metformina jest przeciwwskazana u chorych z ostrą lub niestabilną niewydolnością serca (patrz punkt 4.3).

##### Stosowanie 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

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.

#### Dzieci i młodzież

Przed rozpoczęciem leczenia metforminą należy potwierdzić rozpoznanie cukrzycy typu 2.

W kontrolowanych badaniach klinicznych trwających rok nie stwierdzono wpływu metforminy na wzrost i dojrzewanie, jednakże nie ma długoterminowych badań dotyczących tego zagadnienia. Dlatego zaleca się staranną obserwację skutków leczenia metforminą dzieci, szczególnie przed okresem dojrzewania, z uwzględnieniem wpływu metforminy na wymienione parametry.

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

Przeprowadzono kontrolowane badania kliniczne z udziałem jedynie 15 osób w wieku od 10 do 12 lat. Choć skuteczność i bezpieczeństwo metforminy u tych dzieci nie różniły się od skuteczności i bezpieczeństwa leczenia u starszych dzieci i młodzieży, zaleca się szczególną ostrożność stosując ten produkt leczniczy u dzieci w wieku od 10 do 12 lat.

#### Inne ostrzeżenia

Wszyscy pacjenci powinni przestrzegać zaleceń diety z regularnym przyjmowaniem węglowodanów w ciągu dnia. Pacjenci z nadwagą powinni ponadto kontynuować dietę niskokaloryczną.

Należy regularnie wykonywać kontrolne badania laboratoryjne typowe dla cukrzycy.

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

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na jednostkę dawkowania, to znaczy jest zasadniczo „wolny od sodu”

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

#### Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z następującymi substancjami

##### *Alkohol*

Zatrucie alkoholem wiąże się ze zwiększonym ryzykiem kwasicy mleczanowej, szczególnie w przypadku głodzenia się, 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) II, 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, szczególnie na początku leczenia. W razie potrzeby, w czasie leczenia jednym z w/w produktem leczniczym i po jego odstawieniu należy zmodyfikować dawkę metforminy.

Transportery kationów organicznych (OCT)

Metformina jest substratem zarówno transporterów OCT1, jak i OCT2.

Jednoczesne podawanie metforminy z

- Inhibitorami OCT1 (takimi jak werapamil) może zmniejszać skuteczność metforminy.
- Induktorami OCT1 (takimi jak ryfampicyna) może zwiększać wchłanianie z przewodu pokarmowego i skuteczność metforminy.
- Inhibitorami OCT2 (takimi jak cymetydyna, dolutegrawir, ranolazyna, trimetoprym, wandetanib, izawukonazol) może zmniejszać nerkową eliminację metforminy, a tym samym prowadzić do wzrostu stężenia metforminy w osoczu.
- Inhibitorami zarówno OCT1, jak i OCT2 (takimi jak kryzotynib, olaparyb) może zmieniać skuteczność i wydalanie metforminy przez nerki.

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. Należy rozważyć dostosowanie dawki metforminy, ponieważ inhibitory i(lub) induktory OCT mogą zmieniać skuteczność metforminy.

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

##### Ciąża

Niekontrolowana cukrzyca w czasie ciąży (cukrzyca ciężarnych lub cukrzyca stała) wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wad wrodzonych i zwiększoną śmiertelnością okołoporodową.

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 pourodzeniowy (patrz punkt 5.3).

W razie planowania ciąży jak i w czasie ciąży, zaleca się, aby cukrzycy nie leczyć metforminą, ale stosować insulinę i dążyć do utrzymania stężenia glukozy we krwi w zakresie jak najbardziej zbliżonym do prawidłowego, aby zmniejszyć ryzyko wad rozwojowych u płodu.

##### Karmienie piersią

Metformina przenika do mleka ludzkiego. U noworodków/niemowląt karmionych piersią nie obserwowano żadnych działań niepożądanych. Z uwagi na dostępność jedynie ograniczonych danych, nie zaleca się karmienia piersią w czasie leczenia metforminą. Decyzję o tym, czy przerwać karmienie piersią, należy podjąć po rozważeniu korzyści wynikających z karmienia piersią i potencjalnego ryzyka występowania działań niepożądanych u dziecka.

##### Płodność

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

#### **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.

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

## 4.8 Działania niepożądane

Na początku 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 dawki.

W czasie leczenia metforminą mogą wystąpić niżej wymienione działania niepożądane.

Częstość ich występowania zdefiniowano następująco: bardzo często >1/10; często >1/100, <1/10; niezbyt często >1/1000, <1/100; rzadko >1/10 000, <1/1000; bardzo rzadko <1/10 000.

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

Klasyfikacja SOC	Działanie niepożądane	Częstość występowania
<u>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kwasica mleczanowa (patrz punkt 4.4).</li> </ul>	<i>Bardzo rzadko</i>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zmniejszenie wchłaniania witaminy B<sub>12</sub> ze zmniejszeniem jej stężenia w surowicy podczas długotrwałego stosowania metforminy. U pacjenta z niedokrwistością megaloblastyczną, należy rozważyć taką etiologię.</li> </ul>	
<u>Zaburzenia układu nerwowego</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zaburzenia smaku.</li> </ul>	<i>Często</i>
<u>Zaburzenia żołądka i jelit</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, takie jak: nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha i utrata apetytu. Te działania niepożądane występują najczęściej na początku leczenia i w większości przypadków ustępują samoistnie. Aby im zapobiec, zaleca się przyjmowanie metforminy w 2 lub 3 dawkach na dobę w czasie posiłku lub po posiłku. Stopniowe zwiększanie dawki może poprawić tolerancję produktu ze strony przewodu pokarmowego.</li> </ul>	<i>Bardzo często</i>
<u>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pojedyncze zgłoszenia dotyczyły nieprawidłowych wyników badań czynności wątroby lub zapalenia wątroby ustępujące po odstawieniu metforminy.</li> </ul>	<i>Bardzo rzadko</i>

<u>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reakcje skórne takie, jak rumień, świąd skóry, pokrzywka.</li> </ul>	<i>Bardzo rzadko</i>
--	---	----------------------

## **Dzieci i młodzież**

Dane z publikacji, z obserwacji po wprowadzeniu leku na rynek oraz z kontrolowanych badań klinicznych na ograniczonej populacji dziecięcej w wieku od 10 do 16 lat leczonej przez 1 rok wskazują, że działania niepożądane mają podobny charakter i nasilenie jak w populacji 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 181 C  
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**

Po dawkach metforminy chlorowodoru do 85 g nie obserwowano hipoglikemii, jednak w takich przypadkach występowała kwasica mleczanowa. Znaczne przedawkowanie metforminy lub współistnienie innych czynników ryzyka może spowodować kwasicę mleczanową. Kwasica mleczanowa jest stanem zagrażającym zdrowiu lub życiu i wymaga leczenia szpitalnego. Najskuteczniejszą metodą usuwania mleczanów i metforminy z organizmu jest hemodializa.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: doustne leki przeciwcukrzycowe. Pochodne biguanidu.  
Kod ATC: A10BA02

#### *Mechanizm działania*

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

Metformina wykazuje działanie przeciwcukrzycowe w następujących trzech mechanizmach działania:

- zmniejszając wytwarzanie glukozy w wątrobie poprzez hamowanie glukoneogenezy i glikogenolizy,
- zwiększając w mięśniach wrażliwość na insulinę wzmagając obwodowy wychwyty glukozy i jej zużycie,
- opóźniając absorpcję glukozy w jelicie.

Metformina pobudza wewnątrzkomórkową syntezę glikogenu działając na syntazę glikogenu.

Metformina zwiększa zdolności transportowe wszystkich poznanych dotychczas rodzajów nośników glukozy przez błony komórkowe (ang. glucose transporters - GLUTs).

## *Działanie farmakodynamiczne*

W badaniach klinicznych zastosowanie metforminy łączyło się ze stabilizacją lub umiarkowanym spadkiem masy ciała.

U ludzi, niezależnie od wpływu na glikemię, metformina wywiera korzystny wpływ 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*

Prospektywne randomizowane badanie (ang. United Kingdom Prospective Diabetes Study – UKPDS) wykazało długotrwałe korzyści z intensywnej kontroli glikemii u pacjentów dorosłych chorych na cukrzycę typu 2.

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

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

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

U wybranych pacjentów z cukrzycą typu 1, stosowano metforminę w skojarzeniu z insuliną, ale kliniczne korzyści tego połączenia nie zostały oficjalnie ustalone.

## Dzieci i młodzież

Kontrolowane badania kliniczne w ograniczonej populacji dziecięcej w wieku 10-16 lat, leczonej przez 1 rok, wykazały zbliżony stopień kontroli glikemii jak obserwowany u pacjentów dorosłych.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Po doustnym podaniu tabletki metforminy chlorowodoru, maksymalne stężenie w osoczu ( $C_{max}$ ) występuje po około 2,5 godzinach ( $t_{max}$ ). U zdrowych ochotników całkowita biodostępność po podaniu tabletki metforminy chlorowodoru 500 mg lub 850 mg wynosi w przybliżeniu 50-60%.

Okolo 20-30% dawki doustnej jest wydalane z kałem jako frakcja niewchłonięta.

Po podaniu doustnym absorpcja metforminy może ulec wysyceniu i nie jest całkowita. Uważa się, że farmakokinetyka absorpcji metforminy jest nieliniowa.

W przypadku zwykle stosowanych dawek metforminy i schematów dawkowania stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym występuje po 24 do 48 godzinach i zwykle jest mniejsze niż 1 mikrogram/ml. W kontrolowanych badaniach klinicznych maksymalne stężenie metforminy w osoczu ( $C_{max}$ ) nie przekraczało 5 mikrogramów/ml, nawet po zastosowaniu dawek maksymalnych.



Pokarm zmniejsza i nieznacznie opóźnia absorpcję metforminy. Po doustnym podaniu tabletki 850 mg, obserwowano o 40% mniejsze stężenie maksymalne leku w osoczu, o 25% mniejszą powierzchnię pola pod krzywą (AUC) oraz wydłużenie o 35 minut czasu wystąpienia stężenia maksymalnego w osoczu. Kliniczne znaczenie tych zmian jest nieznanne.

### Dystrybucja

Produkt 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. Krwinki czerwone są prawdopodobnie drugim kompartmentem dystrybucji. Średnia objętość dystrybucji ( $V_d$ ) mieści się w zakresie 63-276 l.

### Biotransformacja

Metformina jest wydalana z moczem w postaci niezmienionej. Nie zidentyfikowano żadnych metabolitów metforminy u ludzi.

### Wydalanie

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 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. Prowadzi to 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 z dawką pojedynczą: po podaniu pojedynczej dawki metforminy chlorowodoru 500 mg u dzieci obserwowano podobny profil farmakokinetyczny jak u zdrowych osób dorosłych.

Badania z dawką wielokrotną: dostępne są dane tylko z jednego badania. Po stosowaniu dawki 500 mg dwa razy na dobę przez 7 dni u dzieci maksymalne stężenie produktu w osoczu ( $C_{max}$ ) i ekspozycja układowa (AUC<sub>0-t</sub>) były mniejsze odpowiednio o 33% i 40% w porównaniu z dorosłymi osobami chorymi na cukrzycę, u których stosowano wielokrotne dawki 500 mg dwa razy na dobę przez 14 dni. W związku z tym, że dawkę leku ustala się indywidualnie na podstawie stężenia glukozy we krwi, dane te mają ograniczone znaczenie kliniczne.

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

Dane przedkliniczne uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu, toksyczności dawki wielokrotnej, genotoksyczności, karcynogenności i toksycznego wpływu na rozród nie wykazały niebezpieczeństwa stosowania u ludzi.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Karboksymetyloskrobia sodowa, skrobia kukurydziana, powidon, krzemionka koloidalna bezwodna, magnezu stearynian, hypromeloza, glikol propylenowy, makrogol 6000, tytanu dwutlenek (E 171), talk.

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

4 lata

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

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

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

Blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.  
30, 120, 600, 1200 lub 4800 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania**

Brak szczególnych wymagań.

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

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG  
Calwer Str. 7  
71 034 Böblingen  
Niemcy

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 10330

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 5.04.2004 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22.01.2015

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

Wrzesień 2020