

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Metcrean XR, 500 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Metcrean XR, 750 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Metcrean XR, 1000 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Metcrean XR, 500 mg: każda tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 500 mg metforminy chlorowodoru, co odpowiada 390 mg metforminy.

Metcrean XR, 750 mg: każda tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 750 mg metforminy chlorowodoru, co odpowiada 585 mg metforminy.

Metcrean XR, 1000 mg: każda tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 1000 mg metforminy chlorowodoru, co odpowiada 780 mg metforminy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych: patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

Metcrean XR, 500 mg: białe lub prawie białe tabletki o kształcie kapsułki, dwustronnie wypukłe z napisem „500” po jednej stronie.

Metcrean XR, 750 mg: białe lub prawie białe tabletki o kształcie kapsułki, dwustronnie wypukłe z napisem „750” po jednej stronie.

Metcrean XR, 1000 mg: białe lub prawie białe tabletki o owalnym kształcie, dwustronnie wypukłe z napisem „1000” po jednej stronie.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie cukrzycy typu 2 u dorosłych, zwłaszcza u pacjentów z nadwagą.

Metcrean XR można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną.

#### 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 w leczeniu cukrzycy typu 2**

– U pacjentów rozpoczynających leczenie metforminy chlorowodorkiem zazwyczaj dawka początkowa produktu Metcrean XR wynosi 500 mg lub 750 mg raz na dobę podczas wieczornego posiłku. Po 10-15 dniach należy dostosować dawkę na podstawie pomiarów stężenia glukozy we krwi. Stopniowe

zwiększanie dawki może poprawić tolerancję produktu leczniczego w przewodzie pokarmowym. Maksymalna zalecana dawka wynosi 2000 mg na dobę.

- Dawkę należy zwiększać o 500 mg w odstępach 10-, 15-dniowych do dawki maksymalnej 2000 mg stosowanej raz na dobę razem z wieczornym posiłkiem.
- U pacjentów już leczonych metforminą dawka początkowa produktu Metcrean XR powinna być równoważna dawce dobowej metforminy w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu.
- Metcrean XR 1000 mg jest wskazany w leczeniu podtrzymującym u pacjentów aktualnie leczonych metforminy chlorowodorkiem w dawce 1000 mg lub 2000 mg. Metcrean XR 1000 mg należy przyjmować raz na dobę podczas wieczornego posiłku. Maksymalna zalecana dawka wynosi 2000 mg na dobę.
- Jeśli podawanie metforminy chlorowodorku o przedłużonym uwalnianiu w dawce 2000 mg raz na dobę nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii, można zamienić produkt na standardowy metforminy chlorowodorek o natychmiastowym uwalnianiu, w maksymalnej dawce 3000 mg na dobę.
- U pacjentów leczonych metforminą w dawce powyżej 2000 mg na dobę w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu nie zaleca się zamiany na Metcrean XR.
- W przypadku zamiany innego doustnego leku przeciwcukrzycowego na Metcrean XR należy odstawić poprzednio stosowany lek i zastosować Metcrean XR w dawce określonej powyżej.

### **W skojarzeniu z insuliną**

Metformina i insulina mogą być stosowane jednocześnie w celu uzyskania lepszej kontroli stężenia glukozy we krwi. Zwykle stosowana dawka początkowa produktu Metcrean XR to 500 mg (1 tabletką Metcrean XR, 500 mg) stosowana raz na dobę podczas wieczornego posiłku, natomiast dawkę insuliny ustala się na podstawie wyników badania stężenia glukozy we krwi.

Po ustaleniu dawki można rozważyć zastosowanie Metcrean XR 750 mg lub 1000 mg.

W przypadku pacjentów już leczonych insuliną i metforminą dawka Metcrean XR powinna być równoważna dawce dobowej metforminy w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu, do maksymalnej dawki 2000 mg stosowanej raz na dobę z wieczornym posiłkiem. Dawkę insuliny ustala się na podstawie wyników badania stężenia glukozy we krwi.

### *Pacjenci w podeszłym wieku*

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

### *Pacjenci z zaburzeniami 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 dobowa	Dodatkowe okoliczności
60–89	2000 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*

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

#### Sposób podawania

Metcrean XR należy przyjmować podczas posiłku. Tabletki połykać w całości. Tabletek nie należy żuć, dzielić ani kruszyć.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na metforminę lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku 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 przebyty 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 mięśnia sercowego

Pacjenci z niewydolnością serca są bardziej narażeni na wystąpienie niedotlenienia i niewydolności nerek. Metformina może być stosowana u pacjentów ze stabilną, przewlekłą niewydolnością serca, jeżeli regularnie kontroluje się czynność serca i nerek. Metformina jest przeciwwskazana u pacjentów z ostrą i niewyrównaną niewydolnością serca (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).

#### Zabieg chirurgiczny

Podawanie metforminy musi być przerwane bezpośrednio przed zabiegiem chirurgicznym w znieczuleniu ogólnym, podpajęczynówkowym lub zewnątrzoponowym. Leczenie można wznowić nie wcześniej niż po 48 godzinach po zabiegu chirurgicznym lub wznowieniu odżywiania doustnego oraz dopiero po ponownej ocenie czynności nerek i stwierdzeniu, że jest stabilna.

#### Inne ostrzeżenia

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

Należy regularnie wykonywać badania laboratoryjne typowe dla cukrzycy.

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

Otoczka tabletki może być widoczna w stolcu. Należy poinformować pacjenta o tym, że jest to normalne.

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

##### Niezalecane jednoczesne stosowanie:

###### *Alkohol*

Zatrucie alkoholem związane jest ze zwiększonym ryzykiem kwasicy mleczanowej, szczególnie w przypadkach głodzenia, niedożywienia lub zaburzeń czynności wątroby.

###### *Środki kontrastowe zawierające jod*

Stosowanie metforminy musi być przerwane przed badaniem lub podczas badania obrazowego; nie wolno wznowiać jej stosowania przez co najmniej 48 godzin po badaniu, po czym można wznowić podawanie metforminy pod warunkiem ponownej oceny czynności nerek i stwierdzeniu, że jest ona stabilna (patrz punkty 4.2 i 4.4).

##### Skojarzenia leków wymagające środków ostrożności podczas stosowania:

Pewne produkty lecznicze mogą wywierać niekorzystne działanie na czynność nerek, co może zwiększać ryzyko kwasicy mleczanowej, np. niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym selektywne inhibitory cyklooksigenazy (COX) 2, inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny II i leki moczopędne, w szczególności pętlowe. W razie rozpoczynania stosowania lub stosowania takich produktów w skojarzeniu z metforminą, konieczne jest dokładne monitorowanie czynności nerek.

###### *Produkty lecznicze o wewnętrznej aktywności hiperglikemicznej (np. glikokortykosteroidy (podawane ogólnie i miejscowo) i sympatykomimetyki)*

Konieczna może być częstsza kontrola stężenia glukozy we krwi, szczególnie na początku leczenia. W razie potrzeby w czasie leczenia wyżej wymienionymi produktami leczniczymi i po ich odstawieniu należy zmodyfikować dawkę metforminy.

###### *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 przez nerki metforminy.

Zaleca się zachowanie ostrożności, szczególnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, ponieważ w przypadku stosowania tych produktów jednocześnie z metforminą stężenie metformin 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

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).

Pacjentki z cukrzycą, które są w ciąży lub planują ciążę nie powinny przyjmować metforminy. Należy stosować insulinę i dążyć do utrzymania stężeń glukozy we krwi w zakresie jak najbardziej zbliżonym do prawidłowego, aby zmniejszyć ryzyko wad rozwojowych u płodu.

##### Laktacja

Metformina przenika do mleka matki. U noworodków i niemowląt karmionych piersią nie obserwowano żadnych działań niepożądanych. Ze względu na ograniczone dane, 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 objawów niepożądanych u dziecka.

##### Płodność

Nie stwierdzono wpływu metforminy na płodność samców ani samic szczura przy dawkowaniu metforminy 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 mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Należy jednak zwrócić uwagę pacjenta na ryzyko wystąpienia hipoglikemii w przypadku stosowania metforminy w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi (np. pochodne sulfonilomocznika, insulina lub meglitynydy).

#### **4.8 Działania niepożądane**

Dane z badań klinicznych oraz dane uzyskane po wprowadzeniu produktów zawierających metforminę do obrotu wskazują, że działania niepożądane u pacjentów leczonych metforminą w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu są podobne pod względem rodzaju i ciężkości do obserwowanych u pacjentów leczonych metforminą w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu.

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 powolne zwiększanie dawki.

W czasie leczenia metforminą mogą wystąpić niżej wymienione działania niepożądane. Częstość ich występowania zdefiniowano 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:  $< 1/10\ 000$

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

##### Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

*Bardzo rzadko:* kwasica mleczanowa (patrz: punkt 4.4), zmniejszenie wchłaniania witaminy B12 ze zmniejszeniem jej stężenia w surowicy podczas długotrwałego stosowania metforminy. U pacjenta z niedokrwistością megaloblastyczną należy rozważyć taką etiologię.

##### 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 działania 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 w przewodzie pokarmowym.

##### Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

*Bardzo rzadko:* pojedyncze zgłoszenia dotyczyły nieprawidłowych wyników badań czynności wątroby lub zapalenia wątroby, ustępujących po odstawieniu metforminy.

##### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

*Bardzo rzadko:* reakcje skórne takie jak rumień, świąd skóry, pokrzywka.

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane bezpośrednio do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.  
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

Nie obserwowano hipoglikemii podczas stosowania metforminy chlorowodoru w dawkach do 85 g, jednakże w takich przypadkach występowała kwasica mleczanowa. Znaczne przedawkowanie metforminy lub współistnienie innych czynników ryzyka może prowadzić do kwasicy mleczanowej. Kwasica mleczanowa jest stanem zagrażającym życiu i wymaga leczenia szpitalnego. Najskuteczniejszą metodą usuwania mleczanów i metforminy z organizmu jest hemodializa.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w cukrzycy; leki hipoglikemizujące, pochodne biguanidu.  
**Kod ATC:** A 10 BA 02

### 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 ma trzy mechanizmy działania przeciwcukrzycowego:

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

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

### Działanie farmakodynamiczne

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

U ludzi, niezależnie od wpływu na glikemię, metformina w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu wywiera korzystny wpływ na metabolizm lipidów. W kontrolowanych średnio- i długoterminowych badaniach klinicznych wykazano, że metformina w postaci o natychmiastowym uwalnianiu i w dawkach terapeutycznych zmniejsza stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu



frakcji LDL i trójglicerydów. Podobne działanie nie zostało wykazane w przypadku postaci o przedłużonym uwalnianiu. Prawdopodobnie z powodu wieczornej pory podawania może wystąpić zwiększenie stężenia trójglicerydów.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Prospektywne, randomizowane badanie (ang. United Kingdom Prospective Diabetes Study - UKPDS) wykazało długotrwałe korzyści z intensywnej kontroli glikemii u dorosłych pacjentów chorych na cukrzycę typu 2 i z nadwagą, przyjmujących metforminę w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu w leczeniu pierwszego rzutu po nieskutecznym leczeniu tylko dietą.

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 tylko dietą (43,3 zdarzeń/1000 pacjento-lat),  $p = 0,0023$  i w porównaniu z łącznymi wynikami w grupach 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 z grupą leczoną tylko dietą 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 samą 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, zastosowano metforminę w skojarzeniu z insuliną, ale nie potwierdzono oficjalnie korzyści klinicznych takiego skojarzonego leczenia.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Po doustnym podaniu tabletki o przedłużonym uwalnianiu wchłanianie metforminy jest istotnie opóźnione w porównaniu z tabletkami o natychmiastowym uwalnianiu, a maksymalne stężenie występuje po 7 godz. ( $T_{max}$ ). Maksymalne stężenie metforminy podawanej w tabletkach o natychmiastowym uwalnianiu występuje po 2,5 godz. ( $T_{max}$ ).

W stanie stacjonarnym, podobnie jak w przypadku produktu o natychmiastowym uwalnianiu,  $C_{max}$  i AUC) nie wzrastają proporcjonalnie do podanej dawki. Wartość AUC po jednorazowym podaniu doustnym 2000 mg metforminy chlorowodoru w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu jest

podobna do wartości obserwowanej po podaniu 1000 mg metforminy chlorowodoru w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu dwa razy na dobę.

Zmienność wewnątrzsobnicza  $C_{\max}$  i AUC metforminy chlorowodoru w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu jest porównywalna do zmienności wewnątrzsobniczej obserwowanej przy podawaniu metforminy chlorowodoru w tabletkach o natychmiastowym uwalnianiu.

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

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

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

Po jednorazowym podaniu doustnym 1500 mg metforminy w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu 750 mg, średnie maksymalne stężenie metforminy w osoczu wynoszące 1193 ng/ml występuje średnio po około 5 godzinach (w zakresie od 4 do 12 godzin). Wykazano, że u zdrowych ochotników, na czczo i po posiłku, metformina w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu 750 mg, w dawce 1500 mg jest biorównoważna z dawką 1500 mg metforminy w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu 500 mg pod względem  $C_{\max}$  i AUC.

Po jednorazowym podaniu doustnym metforminy w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu 1000 mg po posiłku, średnie maksymalne stężenie metforminy w osoczu wynoszące 1214 ng/ml, występuje średnio po około 5 godzinach (w zakresie od 4 do 10 godzin). Wykazano, że u zdrowych ochotników, na czczo i po posiłku, metformina w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu 1000 mg jest biorównoważna z dawką 1000 mg metforminy w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu 500 mg pod względem  $C_{\max}$  i AUC.

W przypadku podawania tabletek o przedłużonym uwalnianiu 1000 mg po posiłku, AUC zwiększa się o 77% ( $C_{\max}$  zwiększa się o 26%, a  $T_{\max}$  wydłuża się nieznacznie, o około 1 godzinę).

### Dystrybucja

Metformina w nieznacznym stopniu wiąże się z białkami osocza. Metformina przenika do erytrocytów. Maksymalne stężenie leku we krwi jest mniejsze niż w osoczu i występuje mniej więcej w tym samym czasie. Krwinki czerwone są prawdopodobnie drugim kompartmentem dystrybucji metforminy. Średnia objętość dystrybucji ( $V_d$ ) wynosi od 63 do 276 l.

### Metabolizm

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

### Wydalenie

Klirens nerkowy metforminy jest większy niż 400 ml/min, co wskazuje, że metformina jest wydalana w wyniku przesączania kłębuszkowego i wydzielania kanalikowego. Po podaniu doustnym rzeczywisty okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi około 6,5 godz.

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 ogólnoustrojowej ekspozycji na metforminę w tej grupie w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Dlatego dostosowanie dawki należy rozważyć na podstawie skuteczności klinicznej i (lub) tolerancji (patrz punkt 4.2).

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

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Celuloza mikrokrystaliczna

Hypromeloza (K200 M)

Powidon (K-90 F)

Magnezu stearynian

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

Metcrean XR, 500 mg: 3 lata

Metcrean XR, 750 mg: 2 lata

Metcrean XR, 1000 mg: 2 lata

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

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

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

Blistry z Aluminium/PVC/PVDC w tekturowym pudełku, zawierające 30, 60 lub 90 tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

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

Synoptis Pharma Sp. z o.o.  
ul. Krakowiaków 65  
02-255 Warszawa

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

Metcrean XR, 500 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu: 25596  
Metcrean XR, 750 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu: 25597  
Metcrean XR, 1000 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu: 25598

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

15.10.2019

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

11.10.2021