

## **CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Metformin hydrochloride STADA, 500 mg, tabletki powlekane  
Metformin hydrochloride STADA, 850 mg, tabletki powlekane  
Metformin hydrochloride STADA, 1000 mg, tabletki powlekane

### **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Metformin hydrochloride Stada, 500 mg, tabletki powlekane  
Każda tabletki powlekana zawiera 500 mg metforminy chlorowodorku, co odpowiada 390 mg metforminy.

Metformin hydrochloride Stada, 850 mg, tabletki powlekane  
Każda tabletki powlekana zawiera 850 mg metforminy chlorowodorku, co odpowiada 663 mg metforminy.

Metformin hydrochloride Stada, 1000 mg, tabletki powlekane  
Każda tabletki powlekana zawiera 1000 mg metforminy chlorowodorku, co odpowiada 780 mg metforminy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Tabletki powlekane.

Metformin hydrochloride Stada, 500 mg, tabletki powlekane  
Białe do białawych, okrągłe tabletki powlekane z wytłoczeniem „001” po jednej stronie i „500” po drugiej stronie. Średnica tabletek wynosi około 11 mm, a grubość około 6 mm.

Metformin hydrochloride Stada, 850 mg, tabletki powlekane  
Białe do białawych, okrągłe tabletki powlekane z wytłoczeniem „002” po jednej stronie i „850” po drugiej stronie. Średnica tabletek wynosi około 13 mm, a grubość około 7 mm.

Metformin hydrochloride Stada, 1000 mg, tabletki powlekane  
Białe do białawych, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z wytłoczeniem „003” po jednej stronie i „1000” po drugiej stronie oraz linią podziału po obu stronach. Tabletkę można podzielić na równe dawki. Długość tabletek wynosi około 19 mm, a szerokość około 10 mm.

### **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

#### **4.1 Wskazania do stosowania**

Leczenie cukrzycy typu 2, zwłaszcza u pacjentów z nadwagą, gdy za pomocą diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać właściwej kontroli glikemii.

- U dorosłych, produkt leczniczy Metformin hydrochloride Stada można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną.
- U dzieci w wieku od 10 lat i młodzieży, produkt leczniczy Metformin hydrochloride Stada można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z insuliną.

U dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 i nadwagą, leczonych metforminy chlorowodorkiem jako lekiem pierwszego rzutu w razie nieskuteczności leczenia samą dietą, wykazano zmniejszenie występowania 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

Zwykle stosowana dawka początkowa wynosi 500 mg lub 850 mg metforminy chlorowodorku 2 lub 3 razy na dobę w czasie posiłku lub po posiłku.

Po 10 do 15 dniach należy ustalić dawkę na podstawie wyników badania stężenia glukozy we krwi. Powolne zwiększanie dawki może poprawić tolerancję produktu leczniczego ze strony przewodu pokarmowego.

U pacjentów przyjmujących duże dawki metforminy chlorowodorku (2 g do 3 g na dobę) możliwe jest zastąpienie 2 tabletek powlekanych produktu leczniczego Metformin hydrochloride Stada o mocy 500 mg jedną tabletką powlekaną produktu leczniczego Metformin hydrochloride Stada o mocy 1000 mg.

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

W razie zamiany innego doustnego leku przeciwcukrzycowego na metforminę, 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 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 zmniejszonej 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).

##### Zaburzenie czynności nerek

Wartość GFR należy oznaczyć przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym 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 lub 3 dawkach podzielonych na dobę) | Dodatkowe uwagi                                                                                                                                                                                                  |
|------------|----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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 leczeniu skojarzonym z insuliną

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

Po 10 do 15 dniach należy ustalić dawkę na podstawie stężenia glukozy we krwi. Powolne zwiększanie dawki może poprawić tolerancję produktu leczniczego ze strony przewodu pokarmowego. Maksymalna zalecana dawka metforminy chlorowodoru wynosi 2 g na dobę w 2 lub 3 dawkach podzielonych.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- nadwrażliwość na metforminę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- 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, które mogą powodować zaburzenia czynności nerek, takie jak: odwodnienie, ciężkie zakażenie, wstrząs
- choroba, która może być przyczyną niedotlenienia tkanek (zwłaszcza choroba ostra lub zaostrzenie choroby przewlekłej), taka 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 ( $> 5 \text{ mmol/l}$ ) oraz zwiększenie luki anionowej i stosunku mleczanów do pirogronianów.

#### Pacjenci ze stwierdzonymi lub podejrzanymi chorobami mitochondrialnymi

U pacjentów ze stwierdzonymi chorobami mitochondrialnymi, takimi jak zespół encefalopatii mitochondrialnej z kwasicą mleczanową i incydentami podobnymi do udarów (MELAS, ang. mitochondrial encephalopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes) oraz cukrzyca z głuchotą dziedziczna w sposób matczyzny (MIDD, ang. maternal inherited diabetes and deafness), stosowanie metforminy nie jest zalecane z powodu ryzyka nasilenia kwasicy mleczanowej i powikłań neurologicznych, co może prowadzić do nasilenia choroby.

Jeśli u pacjenta po przyjęciu metforminy wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe świadczące o zespole MELAS lub MIDD, należy natychmiast przerwać leczenie metforminą i przeprowadzić szybką ocenę diagnostyczną.

#### Czynność nerek

Wartość GFR należy oznaczyć przed rozpoczęciem leczenia, a następnie w regularnych odstępach czasu, patrz punkt 4.2. Metformina jest przeciwwskazana u pacjentów z  $\text{GFR} < 30 \text{ ml/min}$  i należy ją tymczasowo odstawić w razie występowania stanów wpływających na czynność nerek, patrz punkt 4.3.

#### Czynność serca

U pacjentów z niewydolnością serca istnieje zwiększone ryzyko niedotlenienia tkanek i niewydolności nerek. Metforminę można stosować u pacjentów ze stabilną przewlekłą niewydolnością serca, kontrolując regularnie czynność serca i nerek.

Stosowanie metforminy u pacjentów z ostrą lub niewyrównaną niewydolnością serca jest przeciwwskazane (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

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, ale nie ma długoterminowych badań dotyczących tych szczególnych parametrów. Dlatego, zaleca się dokładną obserwację dzieci leczonych metforminą, szczególnie przed okresem dojrzewania, z uwzględnieniem wpływu metforminy na wymienione parametry.

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

W kontrolowanych badaniach klinicznych prowadzonych u dzieci i młodzieży wzięło udział jedynie 15 pacjentów w wieku od 10 do 12 lat. Chociaż skuteczność i bezpieczeństwo stosowania metforminy u tych dzieci nie różniły się od skuteczności i bezpieczeństwa leczenia u starszych dzieci i młodzieży, zaleca się szczególnie ostrożnie stosować ten produkt leczniczy u dzieci w wieku od 10 do 12 lat.

#### Inne środki ostrożności

Należy kontynuować stosowanie ustalonej diety z równomiernym rozkładem spożywania węglowodanów w ciągu dnia. Pacjenci z nadwagą powinni kontynuować dietę niskokaloryczną. Należy regularnie wykonywać typowe badania laboratoryjne w celu kontroli cukrzycy.

Metformina może zmniejszać stężenie witaminy B<sub>12</sub> w surowicy. Ryzyko małego stężenia witaminy B<sub>12</sub> wzrasta wraz ze zwiększeniem dawki metforminy, czasu trwania leczenia i (lub) u pacjentów z czynnikami ryzyka, o których wiadomo, że powodują niedobór witaminy B<sub>12</sub>. W przypadku podejrzenia niedoboru witaminy B<sub>12</sub> (takiego jak niedokrwistość lub neuropatia) należy monitorować stężenie witaminy B<sub>12</sub> w surowicy. Okresowe monitorowanie stężenia witaminy B<sub>12</sub> może być konieczne u pacjentów z czynnikami ryzyka niedoboru witaminy B<sub>12</sub>. Leczenie metforminą należy kontynuować tak długo, jak długo jest tolerowane i nie jest przeciwwskazane oraz należy zastosować odpowiednie leczenie uzupełniające niedobór witaminy B<sub>12</sub> zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi.

Metformina, stosowana jako jedyny lek, nie wywołuje hipoglikemii, ale zaleca się ostrożność w razie stosowania jej w skojarzeniu z insuliną lub z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (np. pochodnymi sulfonylomocznika lub meglitynidami).

### **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 cyklooksygenazy (COX) 2, inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. *Angiotensine Converting Enzyme*, ACE), antagoniści receptora angiotensyny II i leki moczopędne, w szczególności pętlowe. W razie rozpoczynania stosowania lub stosowania takich produktów leczniczych w skojarzeniu z metforminą, konieczne jest dokładne monitorowanie czynności nerek.

Produkty lecznicze mające wewnętrzną aktywność hiperglikemiczną, jak glikokortykosteroidy (do stosowania ogólnego i miejscowego) i leki sympatykomimetyczne

Może być konieczna częstsza kontrola stężenia glukozy we krwi, zwłaszcza na początku leczenia. Jeśli jest to konieczne, należy dostosować dawkę metforminy podczas leczenia skojarzonego z innym produktem leczniczym i po jego odstawieniu.

Transportery kationu organicznego (ang. *Organic Cation Transporters, OCT*)

Metformina jest substratem obu nośników OCT1 i OCT2. Jednoczesne stosowanie metforminy z:

- inhibitorami OCT<sub>1</sub> (np. werapamil) może zmniejszyć skuteczność metforminy
- induktorami OCT<sub>1</sub> (np. ryfampicyna) może zwiększyć wchłanianie metforminy z przewodu pokarmowego i skuteczność metforminy
- inhibitorami OCT<sub>2</sub> (takimi jak cymetydyna, dolutegrawir, ranolazyna, trimetoprim, wandetanib, izawukonazol) może spowodować zmniejszenie wydalania metforminy przez nerki i tym samym prowadzić do zwiększenia stężenia metforminy w osoczu
- inhibitorami OCT<sub>1</sub> i OCT<sub>2</sub> (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 leczniczych jednocześnie z metforminą stężenie metforminy w osoczu może się zwiększyć. Jeżeli to konieczne, należy rozważyć dostosowanie dawki metforminy, ponieważ inhibitory/induktory OCT mogą wpłynąć na jej skuteczność.

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

##### Ciąża

Niekontrolowana hiperglikemia w fazie prekoncepcyjnej i w czasie ciąży wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wad wrodzonych, utraty ciąży, nadciśnienia tętniczego wywołanego ciążą oraz stanu przedrzucawkowego i śmiertelności okołoporodowej. Ważne jest, aby utrzymać stężenie glukozy we krwi jak najbardziej zbliżone do prawidłowego przez cały okres ciąży, by zmniejszyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z hiperglikemią u matki i jej dziecka.

Metformina przenika przez łożysko w stężeniach, które mogą być tak wysokie, jak stężenia u matki. Duża liczba danych dotyczących kobiet w ciąży (ponad 1000 ujawnionych przypadków) z badania kohortowego opartego na rejestrze i opublikowanych danych (metaanalizy, badania kliniczne i rejestry) nie wskazuje na zwiększone ryzyko wad wrodzonych ani toksyczności dla płodu i (lub) noworodka po ekspozycji na metforminę w fazie prekoncepcyjnej i (lub) w czasie ciąży.

Istnieją ograniczone i niejednoznaczne dowody wpływu metforminy na długoterminowe wyniki dotyczące masy ciała dzieci narażonych w okresie życia płodowego. Wydaje się, że metformina nie wpływa na rozwój motoryczny i społeczny u dzieci w wieku do 4 lat, które były narażone na metforminę w okresie życia płodowego, chociaż dane dotyczące długoterminowych wyników są ograniczone.

Jeśli jest to klinicznie konieczne, stosowanie metforminy można rozważyć w okresie ciąży i w fazie prekoncepcyjnej jako uzupełnienie leczenia insuliną lub alternatywę dla insuliny.

##### Karmienie piersią

Metformina przenika do mleka ludzkiego. Nie obserwowano wystąpienia działań niepożądanych u noworodków/dzieci karmionych piersią. Ponieważ dostępne są jedynie ograniczone dane, nie zaleca się karmienia piersią podczas leczenia metforminą. Decyzję o przerwaniu karmienia piersią należy podjąć po rozważeniu korzyści wynikających z karmienia piersią oraz potencjalnego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych u dziecka.

##### Płodność

Nie stwierdzono wpływu metforminy na płodność samców ani samic szczurów po zastosowaniu metforminy w dawkach nawet do 600 mg/kg/mc. na 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 wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Należy jednak zwrócić uwagę pacjenta na ryzyko wystąpienia hipoglikemii w przypadku stosowania metforminy jednocześnie z innymi lekami przeciwcukrzycowymi (np. pochodnymi sulfonylomocznika, insuliną lub meglitynidami).

#### **4.8 Działania niepożądane**

Na początku leczenia, do najczęstszych działań niepożądanych należą nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha i utrata apetytu, które ustępują samoistnie w większości przypadków. W celu zapobiegania ich wystąpieniu, zaleca się stosowanie metforminy w 2 lub 3 dawkach na dobę i powolne zwiększanie dawki.

W trakcie leczenia metforminą mogą wystąpić następujące działania niepożądane.

Częstość występowania działań niepożądanych jest definiowana jako występujące:

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:  $< 1/10\ 000$ .

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

##### Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

###### *Często*

- zmniejszenie/niedobór witaminy B<sub>12</sub> (patrz punkt 4.4)

###### *Bardzo rzadko*

- kwasica mleczanowa (patrz punkt 4.4)

##### Zaburzenia układu nerwowego

###### *Często*

- zaburzenia smaku.

##### Zaburzenia żołądka i jelit

###### *Bardzo często*

- zaburzenia żołądka i jelit takie jak nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha i utrata apetytu. Te działania niepożądane występują najczęściej na początku leczenia i ustępują samoistnie w większości przypadków. Aby zapobiec tym działaniom niepożądanym, zaleca się podawanie metforminy w 2 lub 3 dawkach na dobę w czasie lub po posiłkach. Powolne zwiększanie dawki może poprawiać tolerancję produktu leczniczego ze strony przewodu pokarmowego.

##### Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

###### *Bardzo rzadko*

- pojedyncze przypadki nieprawidłowych wyników badań czynności wątroby lub zapalenia wątroby, ustępujące po przerwaniu leczenia metforminą.

##### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

###### *Bardzo rzadko*

- reakcje skórne jak rumień, świąd, pokrzywka.

## **Dzieci i młodzież**

Z danych opublikowanych po wprowadzeniu leku do obrotu oraz z kontrolowanych badań klinicznych wynika, że w ograniczonej populacji pacjentów w wieku od 10 do 16 lat leczonych przez 1 rok, występowały podobne działania niepożądane i o podobnym nasileniu 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, Faks: + 48 22 49 21 309

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

Po przyjęciu metforminy chlorowodoru w dawkach do 85 g nie obserwowano hipoglikemii, jednakże w takich przypadkach występowała kwasica mleczanowa. Znaczne przedawkowanie metforminy lub współistnienie innych czynników ryzyka może spowodować kwasicę mleczanową. Kwasica mleczanowa jest stanem zagrożenia życia wymagającym leczenia szpitalnego. Najskuteczniejszą metodą usuwania mleczanów i metforminy z organizmu 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 lekiem z grupy biguanidów o działaniu hipoglikemizującym, który zmniejsza hiperglikemię występującą zarówno na czczo, jak i po posiłku. Nie pobudza wydzielania insuliny, dlatego nie powoduje hipoglikemii.

Metformina zmniejsza podwyższone podstawowe stężenie insuliny, a w leczeniu skojarzonym z insuliną zmniejsza zapotrzebowanie na insulinę.

Metformina wykazuje działanie przeciwcukrzycowe poprzez wiele mechanizmów:

Metformina zmniejsza wytwarzanie glukozy w wątrobie.

Metformina poprawia obwodowy wychwyt glukozy i jej wykorzystanie, częściowo poprzez zwiększenie działania insuliny.

Metformina zmienia obrót glukozy w jelitach: wychwyt z krążenia jest zwiększony, a wchłanianie z pożywienia jest zmniejszone. Dodatkowe mechanizmy przypisywane jelitom obejmują zwiększenie uwalniania glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1) i zmniejszenie resorpcji kwasów żółciowych. Metformina zmienia mikrobiom jelitowy.

Metformina może poprawić profil lipidowy u osób z hiperlipidemią.

W badaniach klinicznych stosowanie metforminy wiązało się z utrzymaniem stabilnej masy ciała lub z niewielkim jej zmniejszeniem.



Metformina jest aktywatorem kinazy białkowej aktywowanej AMP (AMPK) i zwiększa zdolność transportową wszystkich rodzajów nośników glukozy przez błony komórkowe (ang. *Glucose Transporters*, GLUT).

#### Skuteczność kliniczna:

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

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

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

Nie wykazano korzyści klinicznych ze stosowania metforminy jako leku drugiego rzutu w leczeniu skojarzonym z pochodnymi sulfonilomocznika.

W cukrzycy typu 1 u niektórych chorych stosowano metforminę w skojarzeniu z insuliną, ale korzyści kliniczne tego skojarzenia nie zostały formalnie ustalone.

#### Dzieci i młodzież

Kontrolowane badania kliniczne w ograniczonej grupie dzieci w wieku od 10 do 16 lat leczonych przez 1 rok, wykazały podobną kontrolę glikemii jak u osób dorosłych.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

#### Wchłanianie

Po doustnym podaniu tabletki metforminy chlorowodorku, maksymalne stężenie w osoczu ( $C_{max}$ ), występuje po około 2,5 godzinach ( $T_{max}$ ). U osób zdrowych całkowita dostępność biologiczna po podaniu tabletki metforminy chlorowodorku o mocy 500 mg lub 850 mg wynosi około 50-60%. Po podaniu doustnym, około 20-30% dawki jest wydalane z kałem jako frakcja niewchłonięta. Po podaniu doustnym, wchłanianie metforminy może ulec wysyceniu i nie jest całkowite. Przyjmuje się, że farmakokinetyka wchłaniania metforminy jest nieliniowa.

W przypadku zwykle stosowanych dawek metforminy i standardowego schematu dawkowania, stan równowagi stężenia w osoczu występuje w czasie od 24 do 48 godzin i zwykle wynosi mniej niż 1 mikrogram/ml. W kontrolowanych badaniach klinicznych maksymalne stężenia metforminy w osoczu ( $C_{max}$ ) nie przekraczało 5 mikrogramów/ml, nawet po podaniu dawek maksymalnych. Pokarm zmniejsza i nieznacznie opóźnia wchłanianie 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 nie jest znane.

### Dystrybucja

Wiązanie z białkami osocza jest nieznaczne. Metformina przenika do wnętrza erytrocytów. Maksymalne stężenie we krwi jest mniejsze niż maksymalne stężenie w osoczu i występuje mniej więcej w tym samym czasie. Krwinki czerwone są prawdopodobnie drugim kompartmentem dystrybucji. Średnia objętość dystrybucji (ang. *Volume of distribution*,  $V_d$ ) mieści się w zakresie od 63 do 276 l.

### Metabolizm

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

### Eliminacja

Klirens nerkowy metforminy jest większy niż 400 ml/min, co wskazuje, że metformina jest wydalana w procesie przesączania kłębuszkowego i wydzielania kanalikowego. Po podaniu doustnym pozorny okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi około 6,5 godziny. W zaburzeniach czynności nerek klirens nerkowy zmniejsza się proporcjonalnie do klirensu kreatyniny, dlatego okres półtrwania w fazie eliminacji wydłuża się. Prowadzi to do zwiększenia stężenia metforminy w osoczu.

### Szczególne grupy pacjentów

#### Zaburzenia czynności nerek

Dostępne dane dotyczące pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek są niewystarczające i niemożliwe jest przeprowadzenie wiarygodnego oszacowania ogólnoustrojowej ekspozycji na metforminę w tej grupie pacjentów w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Dlatego należy dostosować dawkę na podstawie skuteczności klinicznej i (lub) tolerancji (patrz punkt 4.2).

#### Dzieci i młodzież

Badanie z podaniem jednorazowej dawki: Po podaniu jednorazowej dawki 500 mg metforminy chlorowodoru u dzieci wykazano, że profil farmakokinetyczny jest podobny, jak u zdrowych dorosłych.

Badania z dawką wielokrotną: Dostępne są dane tylko z jednego badania. Po wielokrotnym stosowaniu dawki 500 mg dwa razy na dobę przez 7 dni u dzieci maksymalne stężenie produktu leczniczego w osoczu ( $C_{max}$ ) i ekspozycja układowa ( $AUC_{0-t}$ ) 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 wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na rozród nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Magnezu stearynian  
Powidon

Otoczka:

Hypromeloza typ 2910  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Makrogol 3350

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

3 lata.

Tylko dla butelki: Okres ważności po pierwszym otwarciu butelki wynosi 90 dni.

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

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

*Metformin hydrochloride Stada, 500 mg, tabletki powlekane*

Blistery z folii PVC/Aluminium w tekturowym pudełku: 18, 20, 28, 30, 50, 60, 84, 90, 120 i 180 tabletek powlekanych.

Butelka HDPE z polipropylenowym (PP) zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci, białym nieprzezroczystym wieczkiem, półprzezroczystą wewnętrzną uszczelką i wkładką w tekturowym pudełku, zawierająca 100 tabletek.

Butelka HDPE z polipropylenową (PP) zakrętką, białym nieprzezroczystym wieczkiem, półprzezroczystą wewnętrzną uszczelką i wkładką w tekturowym pudełku, zawierająca 500 tabletek.

*Metformin hydrochloride Stada, 850 mg, tabletki powlekane*

Blistery z folii PVC/Aluminium w tekturowym pudełku: 18, 30, 40, 50, 56, 60, 90, 100, 120 i 180 tabletek powlekanych.

Butelka HDPE z polipropylenowym zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci, białym nieprzezroczystym wieczkiem, półprzezroczystą wewnętrzną uszczelką i wkładką w tekturowym pudełku, zawierająca 100 tabletek.

Butelka HDPE z polipropylenową (PP) zakrętką, białym nieprzezroczystym wieczkiem, półprzezroczystą wewnętrzną uszczelką i wkładką w tekturowym pudełku, zawierająca 500 tabletek.

*Metformin hydrochloride Stada, 1000 mg, tabletki powlekane*

Blistery z folii PVC/Aluminium w tekturowym pudełku: 18, 30, 50, 60, 90, 120, 180 i 1500 tabletek powlekanych.

Butelka HDPE z polipropylenowym zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci, białym nieprzezroczystym wieczkiem, półprzezroczystą wewnętrzną uszczelką i wkładką w tekturowym pudełku, zawierająca 100 tabletek.

Butelka HDPE z polipropylenową (PP) zakrętką, białym nieprzezroczystym wieczkiem, półprzezroczystą wewnętrzną uszczelką i wkładką w tekturowym pudełku, zawierająca 500 tabletek.

Wielkości opakowań po 500 tabletek (w butelkach HDPE) i 1500 tabletek (w blistrach) są przeznaczone wyłącznie do użytku szpitalnego i wydawania dawek pacjentowi przez personel medyczny.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

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

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Niemcy

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

Metformin hydrochloride STADA, 500 mg:  
Pozwolenie nr: 28096

Metformin hydrochloride STADA, 850 mg:  
Pozwolenie nr: 28097

Metformin hydrochloride STADA, 1000 mg:  
Pozwolenie nr: 28098

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03.11.2023

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

03.2025