

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

IRUKA, 500 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu  
IRUKA, 750 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu  
IRUKA, 1000 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Iruka, 500 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu:  
Każda tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 500 mg metforminy chlorowodorku, co odpowiada 390 mg metforminy.

Iruka, 750 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu:  
Każda tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 750 mg metforminy chlorowodorku, co odpowiada 585 mg metforminy.

Iruka, 1000 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu  
Każda tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 1000 mg metforminy chlorowodorku, co odpowiada 780 mg metforminy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o przedłużonym uwalnianiu.

Iruka, 500 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu:  
Białe lub prawie białe tabletki niepowlekane w kształcie kapsułki o wymiarach około 19 x 9,2 mm, z wytłoczonym napisem „500” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

Iruka, 750 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu:  
Białe lub prawie białe, tabletki niepowlekane w kształcie kapsułki o wymiarach około 19 x 9,2 mm, z wytłoczonym napisem „750” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

Iruka, 1000 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu:  
Białe lub prawie białe, tabletki niepowlekane w kształcie kapsułki o wymiarach około 22 x 10,5 mm, z wytłoczonym napisem „1000” po jednej strony i gładkie po drugiej stronie.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie cukrzycy typu 2 u dorosłych, szczególnie u pacjentów z nadwagą, gdy sama dieta i ćwiczenia fizyczne nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii. Metforminę można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub z 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:**

- Zazwyczaj stosowana dawka początkowa to jedna tabletka metforminy 500 mg raz na dobę.
- Po 10–15 dniach dawkę należy dostosować na podstawie pomiarów stężenia glukozy we krwi. Powolne zwiększanie dawki może poprawić tolerancję produktu leczniczego w przewodzie pokarmowym. Maksymalna zalecana dawka wynosi 2000 mg podczas wieczornego posiłku.
- Dawkę należy zwiększać stopniowo o 500 mg co 10 do 15 dni, do maksymalnej dawki 2000 mg raz na dobę podczas wieczornego posiłku. Jeśli nie można uzyskać kontroli glikemii stosując metforminę o przedłużonym uwalnianiu w dawce 2000 mg raz na dobę, należy rozważyć zastosowanie metforminy o przedłużonym uwalnianiu w dawce 1000 mg dwa razy na dobę, przy czym każdą dawkę należy przyjmować podczas posiłku. Jeśli nadal nie osiągnięto odpowiedniej kontroli glikemii, pacjentów można przestawić na standardowe tabletki metforminy w maksymalnej dawce 3000 mg na dobę.
- U pacjentów leczonych już metforminą w postaci tabletek dawka początkowa metforminy o przedłużonym uwalnianiu powinna być równoważna dobowej dawce metforminy w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu. U pacjentów leczonych metforminą w dawce powyżej 2000 mg na dobę nie zaleca się zmiany leczenia na metforminę o przedłużonym uwalnianiu.
- Jeżeli planowane jest przejście z innego doustnego leku przeciwcukrzycowego: należy odstawić poprzednio stosowany produkt leczniczy i rozpocząć stosowanie metforminy o przedłużonym uwalnianiu w dawce wskazanej powyżej.

## **W skojarzeniu z insuliną**

Metforminę i insulinę można stosować w terapii skojarzonej w celu uzyskania lepszej kontroli stężenia glukozy we krwi. Zazwyczaj stosowana dawka początkowa metforminy o przedłużonym uwalnianiu to jedna tabletka 500 mg raz na dobę, natomiast dawkę insuliny ustala się na podstawie pomiaru stężenia glukozy we krwi.

W przypadku pacjentów leczonych już metforminą i insuliną w terapii skojarzonej, dawka produktu leczniczego Iruka 750 mg lub Iruka 1000 mg powinna odpowiadać dobowej dawce metforminy w tabletkach maksymalnie odpowiednio 1500 mg lub 2000 mg, podawanej podczas wieczornego posiłku, natomiast dawkę insuliny ustala się na podstawie pomiaru stężenia glukozy we krwi.

### *Osoby w podeszłym wieku*

Ze względu na możliwość pogorszenia czynności nerek u osób w podeszłym wieku, dawkę metforminy należy dostosować w zależności od czynności nerek. Konieczna jest regularna ocena czynności nerek (patrz punkt 4.4).

### *Zaburzenia czynności nerek*

Wartość wskaźnika filtracji kłębuszkowej (GFR) należy oznaczyć przed rozpoczęciem leczenia produktami leczniczymi zawierającymi metforminę, a następnie co najmniej raz w roku. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem dalszego pogorszenia czynności nerek oraz u osób w podeszłym wieku czynność nerek należy oceniać częściej, np. co 3–6 miesięcy.

| GFR (ml/min) | Całkowita maksymalna dawka dobową | Dodatkowe okoliczności                                                                                                                                                                                                      |
|--------------|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 60-89        | 2000 mg                           | W przypadku pogorszenia czynności nerek można rozważyć zmniejszenie dawki.                                                                                                                                                  |
| 45-59        | 2000 mg                           | Przed rozważeniem rozpoczęcia leczenia metforminą należy przeanalizować czynniki, które mogą zwiększać ryzyko kwasicy mleczanowej (patrz punkt 4.4).<br><br>Dawka początkowa nie jest większa niż połowa dawki maksymalnej. |
| 30-44        | 1000 mg                           |                                                                                                                                                                                                                             |
| <30          | -                                 | Metformina jest przeciwwskazana.                                                                                                                                                                                            |

#### *Dzieci i młodzież*

Ze względu na brak dostępnych danych nie należy stosować metforminy o przedłużonym uwalnianiu u dzieci i młodzieży.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na metforminę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Każdy rodzaj ostrej kwasicy metabolicznej (np. kwasica mleczanowa, cukrzycowa kwasica ketonowa)
- Stan przedśpiączkowy w cukrzycy
- Ciężka niewydolność nerek (GFR < 30 ml/min).
- Ostre stany mogące zaburzyć czynność nerek, takie jak odwodnienie, ciężkie zakażenie, wstrząs
- Choroba, która może powodować niedotlenienie tkanek (zwłaszcza choroba o ostrym przebiegu lub zaostrzenie choroby przewlekłej), taka jak niewyrównana niewydolność serca, niewydolność oddechowa, niedawno przebyty zawał mięśnia sercowego, wstrząs
- Niewydolność wątroby, ostre zatrucie alkoholem, alkoholizm
- Stosowanie donaczyniowo środka kontrastowego zawierającego jod (patrz punkt 4.4)

### **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, chorobach układu oddechowego lub posocznicy. Kumulacja metforminy występuje w przypadku ostrego pogorszenia czynności nerek, co zwiększa ryzyko kwasicy mleczanowej.

W przypadku odwodnienia (ciężka biegunka lub wymioty, gorączka lub zmniejszona podaż płynów) należy tymczasowo przerwać stosowanie metforminy i skontaktować się z lekarzem.

U pacjentów leczonych metforminą należy ostrożnie rozpoczynać stosowanie produktów leczniczych, które mogą ciężko zaburzać czynność nerek (takich jak leki przeciwnadciśnieniowe, leki moczopędne i NLPZ). Inne czynniki ryzyka kwasicy mleczanowej to nadmierne spożycie alkoholu, niewydolność wątroby, źle kontrolowana cukrzyca, ketoza, długotrwałe głodzenie oraz wszelkie stany związane z niedotlenieniem, a także jednocześnie stosowanie produktów leczniczych mogących powodować kwasicę mleczanową (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Należy poinformować pacjentów i (lub) ich opiekunów o ryzyku wystąpienia kwasicy mleczanowej. Kwasica mleczanowa charakteryzuje się dusznością, kwasicą, bólem brzucha, skurczami mięśni, osłabieniem i hipotermią, po której następuje śpiączka. W przypadku wystąpienia podejrzanych objawów pacjent powinien zaprzestać stosowania metforminy i natychmiast zwrócić się o pomoc lekarską. 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.

### **Pacjenci ze stwierdzonymi lub podejrzewanymi 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 wskaźnika GFR należy oznaczyć przed rozpoczęciem leczenia, a następnie w regularnych odstępach czasu, patrz punkt 4.2. Metformina jest przeciwwskazana u pacjentów ze wskaźnikiem GFR  $< 30$  ml/min, a jej przyjmowanie należy czasowo przerwać w przypadku wystąpienia stanów wpływających na czynność nerek (patrz punkt 4.3).

### **Czynność mięśnia sercowego**

Pacjenci z niewydolnością serca są bardziej narażeni na niedotlenienie i niewydolność nerek. U pacjentów ze stabilną przewlekłą niewydolnością serca metforminę można stosować pod warunkiem regularnego monitorowania 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 prowadzić do nefropatii wywołanej środkiem kontrastowym, powodując kumulację metforminy i zwiększenie ryzyka kwasicy mleczanowej. Przyjmowanie metforminy należy przerwać przed badaniem obrazowym lub na czas 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, 4.3 i 4.5).

### **Zabiegi chirurgiczne**

Podawanie metforminy musi być przerwane przed zabiegiem chirurgicznym w znieczuleniu ogólnym, podpajęczynówkowym lub zewnątrzoponowym. Leczenie można wznowić nie wcześniej niż 48 godzin po zabiegu chirurgicznym lub wznowieniu żywienia doustnego, pod warunkiem, że ponownie oceniono czynność nerek i stwierdzono, że jest ona stabilna.

### **Zmniejszenie wchłaniania witaminy B<sub>12</sub>**

Metformina może zmniejszać stężenie witaminy B<sub>12</sub> w surowicy. Ryzyko małego stężenia witaminy B<sub>12</sub> wzrasta wraz ze zwiększaniem dawki metforminy, czasem trwania leczenia i (lub) u pacjentów z czynnikami ryzyka powodującymi 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.

#### Inne środki ostrożności:

Wszyscy pacjenci powinni kontynuować dietę z regularnym rozkładem spożycia węglowodanów w ciągu dnia. Pacjenci z nadwagą powinni ponadto kontynuować dietę o obniżonej wartości energetycznej.

Należy regularnie wykonywać zwykłe badania laboratoryjne w celu monitorowania cukrzycy.

Sama metformina nie powoduje hipoglikemii, niemniej zaleca się ostrożność podczas jej stosowania w skojarzeniu z insuliną lub innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (np. pochodnymi sulfonilomocznika lub meglitynidami).

Otoczki tabletek mogą znajdować się w kale. Należy poinformować o tym pacjentów, że jest to normalne.

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

#### Niezalecane jednoczesne stosowanie

##### *Alkohol*

Zatrucie alkoholem wiąże się ze zwiększonym ryzykiem kwasicy mleczanowej, szczególnie w przypadku 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, 4.3 i 4.4).

#### Skojarzenia leków wymagające środków ostrożności podczas stosowania

Niektóre produkty lecznicze mogą niekorzystnie wpływać 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 oraz leki moczopędne, zwłaszcza pętlowe. Rozpoczynając stosowanie lub stosując takie produkty lecznicze w skojarzeniu z metforminą, konieczne jest ściśle monitorowanie czynności nerek.

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

Konieczna może być częstsza kontrola stężenia glukozy we krwi, szczególnie na początku leczenia. W razie potrzeby, w czasie leczenia odpowiednim produktem leczniczym i po jego odstawieniu należy zmodyfikować dawkę metforminy

##### *Transportery kationów organicznych (OCT)*

Metformina jest substratem obu transporterów OCT1 i OCT2.

Jednoczesne podawanie metforminy z:

- Inhibitorami OCT1 (jak np. werapamil) może zmniejszać skuteczność metforminy.

- Induktorami OCT1 (jak np. ryfampicyna) może zwiększać wchłanianie z przewodu pokarmowego i skuteczność metforminy.
- Inhibitorami OCT2 (jak np. cymetydyna, dolutegrawir, ranolazyna, trimetoprim, wandetanib, izawukonazol) może zmniejszać wydalanie metforminy przez nerki i w ten sposób prowadzić do zwiększenia stężenia metforminy w osoczu.
- Inhibitorami zarówno OCT1, jak i OCT2 (jak np. kryzotynib, olaparyb) może zmieniać skuteczność i wydalanie metforminy przez nerki.

Dlatego zaleca się ostrożność, szczególnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, podczas jednoczesnego podawania tych leków z metforminą, ponieważ stężenie metforminy w osoczu może się zwiększyć. W razie potrzeby można rozważyć dostosowanie dawki metforminy, ponieważ inhibitory/induktory OCT mogą zmieniać skuteczność metforminy.

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

##### Ciąża

Niekontrolowana hiperglikemia w okresie przedkoncepcyjnym i podczas ciąży wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wad wrodzonych, utraty ciąży, nadciśnienia indukowanego ciążą, stanu przedrzucawkowego i śmiertelności okołoporodowej. Ważne jest, aby przez cały okres ciąży utrzymywać stężenie glukozy we krwi jak najbliżej zbliżone do prawidłowego, aby 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 ilość danych dotyczących kobiet w ciąży (ponad 1000 ujawnionych przypadków) z badania kohortowego opartego na rejestrach oraz opublikowanych danych (metaanaliz, badań klinicznych i rejestrów) wskazuje, że nie ma zwiększonego ryzyka wad wrodzonych ani toksycznego działania na płód/novorodka po ekspozycji na metforminę w okresie przedkoncepcyjnym i (lub) w czasie ciąży.

Istnieją ograniczone i niejednoznaczne dowody wpływu metforminy na długoterminowe wyniki dotyczące masy ciała u dzieci narażonych w życiu płodowym. Nie wydaje się, aby metformina wpływała na rozwój motoryczny i społeczny u dzieci w wieku do 4. lat, które były narażone na działanie metforminy w okresie życia płodowego, chociaż dane dotyczące długoterminowych wyników leczenia są ograniczone.

Jeśli jest to klinicznie konieczne, można rozważyć zastosowanie metforminy w czasie ciąży i w okresie przedkoncepcyjnym jako uzupełnienie leczenia insuliną lub alternatywę dla insuliny.

##### Karmienie piersią

Metformina przenika do mleka ludzkiego. Nie zaobserwowano żadnych działań niepożądanych u noworodków/niemowląt karmionych piersią. Ponieważ jednak dostępne są jedynie ograniczone dane, nie zaleca się karmienia piersią podczas leczenia metforminą. Decyzję o przerwaniu karmienia piersią należy podjąć, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią i potencjalne ryzyko występowania działań niepożądanych u dziecka.

##### Płodność

Metformina podawana w dawkach sięgających 600 mg/kg mc./dobę, czyli w przybliżeniu trzykrotności maksymalnej zalecanej dawki dobowej u ludzi, porównując dawki w przeliczeniu na powierzchnię ciała, nie miała wpływu na płodność samców i samic szczurów.

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

Produkt leczniczy Iruka stosowany w monoterapii nie powoduje hipoglikemii i dlatego nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Należy jednak ostrzec pacjentów o ryzyku wystąpienia hipoglikemii w przypadku gdy produkt leczniczy Iruka jest stosowany w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi (np. pochodnymi sulfonylomocznika, insuliną lub meglinitydami).

#### 4.8 Działania niepożądane

W danych uzyskanych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu oraz w kontrolowanych badaniach klinicznych zgłaszane działania niepożądane u pacjentów leczonych metforminą o przedłużonym uwalnianiu były podobne pod względem rodzaju i ciężkości do działań niepożądanych zgłaszanych u pacjentów leczonych metforminą o natychmiastowym uwalnianiu.

Na początku leczenia najczęstszymi działaniami niepożądanymi są nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha i utrata apetytu, które w większości przypadków ustępują samoistnie. Aby zapobiec ich wystąpieniu, zaleca się stopniowe zwiększanie dawki.

Podczas stosowania leku metformina tabletki o przedłużonym uwalnianiu mogą wystąpić następujące działania niepożądane.

##### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane wymieniono poniżej zgodnie z terminologią MedDRA według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania bezwzględnej (Tabela 1).

Częstość ich występowania zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często:  $>1/10$ ; 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 każdej grupie częstości działania niepożądane przedstawiono w kolejności malejącego nasilenia.

Tabela 1

| Działanie niepożądane                          | Częstość występowania działań niepożądanych |
|------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| <b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>     |                                             |
| Kwasica mleczanowa (patrz punkt 4.4.)          | Bardzo rzadko                               |
| Zmniejszenie/niedobór witaminy B <sub>12</sub> | Często                                      |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b>             |                                             |
| Zaburzenia smaku                               | Często                                      |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>              |                                             |
| Nudności                                       | Bardzo często                               |
| Wymioty                                        | Bardzo często                               |
| Biegunka                                       | Bardzo często                               |
| Ból brzucha                                    | Bardzo często                               |
| Utrata apetytu                                 | Bardzo często                               |
| <b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>    |                                             |
| Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby   | Bardzo rzadko                               |
| Zapalenie wątroby                              | Bardzo rzadko                               |
| <b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>    |                                             |
| Rumień                                         | Bardzo rzadko                               |
| Świąd                                          | Bardzo rzadko                               |
| Pokrzywka                                      | Bardzo rzadko                               |

##### Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Zmniejszenie wchłaniania witaminy B<sub>12</sub> wraz ze zmniejszeniem jej stężenia w surowicy podczas długotrwałego stosowania metforminy. W przypadku wystąpienia u pacjenta niedokrwistości megaloblastycznej zaleca się rozważenie takiej etiologii.

#### Zaburzenia żołądka i jelit

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. Powolne zwiększanie dawki może poprawić tolerancję produktu leczniczego ze strony przewodu pokarmowego.

#### Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Pojedyncze zgłoszenia dotyczyły nieprawidłowych wyników badań czynności wątroby lub zapalenia wątroby ustępujących po odstawieniu metforminy.

#### 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](#)

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

[Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.](#)

## **4.9 Przedawkowanie**

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

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w cukrzycy, leki zmniejszające stężenie glukozy we krwi z wyłączeniem insulin, pochodne biguanidu.

Kod ATC: A10BA02

Metformina jest biguanidem o działaniu przeciwhiperglikemicznym, obniżającym zarówno podstawowe, jak i poposiłkowe stężenie glukozy w osoczu. Nie pobudza wydzielania insuliny i dlatego nie powoduje hipoglikemii.

#### Mechanizm działania

Metformina może działać poprzez 3 mechanizmy:

- zmniejszenie wytwarzania glukozy w wątrobie poprzez hamowanie glukoneogenezy i glikogenolizy;
- zwiększenie wrażliwości na insulinę w mięśniach, poprawę obwodowego wychwytu i wykorzystania glukozy;

- oraz opóźnienie wchłaniania glukozy w jelitach.

Metformina stymuluje wewnątrzkomórkową syntezę glikogenu poprzez działanie na syntazę glikogenu. Metformina zwiększa zdolność transportową wszystkich typów błonowych transporterów glukozy (GLUT).

### Działanie farmakodynamiczne

W badaniach klinicznych głównym pozaglikemicznym działaniem metforminy jest utrzymanie masy ciała lub umiarkowana utrata masy ciała.

U ludzi, niezależnie od wpływu na glikemię, metformina o natychmiastowym uwalnianiu wywiera korzystny wpływ na metabolizm lipidów. Po zastosowaniu dawek terapeutycznych w kontrolowanych, średnioterminowych i długoterminowych badaniach klinicznych wykazano, że: metformina o natychmiastowym uwalnianiu obniża stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL i trójglicerydów. Nie wykazano podobnego działania w przypadku postaci o przedłużonym uwalnianiu, prawdopodobnie ze względu na wieczorne podanie i może wystąpić zwiększenie stężenia trójglicerydów.

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania:

#### **Leczenie cukrzycy typu 2**

W prospektywnym randomizowanym badaniu (UKPDS) wykazano długotrwałe korzyści wynikające z intensywnej kontroli glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2 z nadwagą, leczonych metforminą o natychmiastowym uwalnianiu jako leczeniem pierwszego rzutu po nieskutecznym leczeniu tylko dietą. Analiza wyników uzyskanych u pacjentów z nadwagą leczonych metforminą po nieskutecznym leczeniu samą dietą wykazała:

- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka jakichkolwiek powikłań związanych z cukrzycą w grupie otrzymującej metforminę (29,8 zdarzeń/1000 pacjento-lat) w porównaniu z grupą leczoną samą dietą (43,3 zdarzeń/1000 pacjento-lat,  $p=0,0023$ ) oraz w porównaniu z łącznymi wynikami w grupach leczonych pochodną 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 samą dietą 12,7 zdarzeń/1000 pacjento-lat,  $p=0,017$ ;
- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka śmiertelności całkowitej: w grupie leczonej metforminą 13,5 zdarzeń/1000 pacjento-lat w porównaniu z grupą leczoną samą dietą 20,6 zdarzeń/1000 pacjento-lat ( $p=0,011$ ) oraz w porównaniu z łącznymi wynikami grup leczonych pochodną 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.

W cukrzycy typu 1 u wybranych pacjentów stosowano skojarzenie metforminy i insuliny, ale korzyści kliniczne takiego skojarzenia nie zostały oficjalnie ustalone.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Po doustnym podaniu tabletki o przedłużonym uwalnianiu wchłanianie metforminy jest znacznie opóźnione w porównaniu z tabletką o natychmiastowym uwalnianiu, a maksymalne stężenie występuje po 7 godzinach ( $T_{max}$ ). ( $T_{max}$  w przypadku tabletki o natychmiastowym uwalnianiu wynosi 2,5 godziny).

W stanie stacjonarnym, podobnie jak w przypadku postaci o natychmiastowym uwalnianiu,  $C_{max}$  i AUC nie zwiększają się proporcjonalnie do podawanej dawki. Wartość AUC po jednorazowym podaniu doustnym 2000 mg metforminy w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu jest podobna do wartości obserwowanej po podaniu 1000 mg metforminy w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu dwa razy na dobę.

Zmienność wewnątrzosobnicza  $C_{max}$  a AUC dla metforminy o przedłużonym uwalnianiu jest porównywalna z wartością obserwowaną w przypadku metforminy w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu.

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

Pokarm nie ma wpływu na wchłanianie metforminy o przedłużonym uwalnianiu.

Nie obserwuje się kumulacji po wielokrotnym podaniu (do 2000 mg) metforminy w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

### Dystrybucja

Metformina w nieznacznym stopniu wiąże się z białkami osocza. Metformina przenika do erytrocytów. Maksymalne stężenie produktu leczniczego 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 ( $V_d$ ) mieściła się w zakresie 63–276 l.

### Metabolizm

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

### Eliminacja

Klirens nerkowy metforminy wynosi  $> 400$  ml/min, co wskazuje, że metformina jest eliminowana na drodze filtracji kłębuszkowej i wydzielania kanalikowego. Po podaniu doustnym pozorny okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi około 6,5 godziny.

W przypadku zaburzeń czynności nerek klirens nerkowy zmniejsza się proporcjonalnie do klirensu kreatyniny, a tym samym wydłuża się okres półtrwania w fazie eliminacji, co prowadzi do zwiększenia stężenia metforminy w osoczu.

### Charakterystyka w poszczególnych grupach pacjentów

#### Zaburzenia czynności nerek

Dostępne dane dotyczące pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek są niewystarczające i nie można dokonać wiarygodnego oszacowania ogólnoustrojowego narażenia na metforminę w tej grupie w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Dlatego też dostosowanie dawki należy przeprowadzić po rozważeniu skuteczności klinicznej/tolerancji (patrz punkt 4.2).

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane przedkliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na rozród, nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

500 mg:

Karmeloza sodowa,  
Hypromeloza 100.000cP,  
Hypromeloza 5cP,  
Celuloza mikrokrystaliczna,  
Magnezu stearynian

750 mg i 1000 mg:

Karmeloza sodowa,  
Hypromeloza 100.000 cP,  
Magnezu stearynian

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

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

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

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

30 lub 60 tabletek w blistrach z folii PVC/PVDC/Aluminium.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

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

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

Farmaceutici Caber S.r.l.  
Via del Mare 36  
00071 Pomezia (RM)  
Włochy

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

Pozwolenie nr 28681, 28682, 28683

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04/11/2024

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

30/04/2025