

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

METFORMAX 500, 500 mg, tabletki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 500 mg *Metformini hydrochloridum* (metforminy chlorowodorku).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1. Wskazania do stosowania

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

Metformax 500 można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną.

Metformax 500 stosuje się w nieprawidłowej tolerancji glukozy (stanie przedcukrzycowym) gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi.

#### 4.2. Dawkowanie i sposób podawania

##### Dorośli

##### *Monoterapia i leczenie skojarzone z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi*

- Zazwyczaj dawka początkowa wynosi 500 mg chlorowodorku metforminy (1 tabletki) 2 lub 3 razy na dobę w trakcie lub po posiłku.
- Po 10-15 dniach leczenia należy dostosować dawkę na podstawie pomiaru stężenia glukozy we krwi. Powolne zwiększanie dawki może poprawić tolerancję produktu leczniczego w przewodzie pokarmowym.
- Maksymalna zalecana dawka metforminy wynosi 3 g na dobę.
- Jeśli jest planowana zamiana innego doustnego leku przeciwcukrzycowego na metforminę, należy przerwać podawanie poprzednio stosowanego leku i rozpocząć stosowanie metforminy w dawce podanej powyżej.

##### *Leczenie skojarzone z insuliną*

Produkt leczniczy Metformax 500 i insulina mogą być stosowane w leczeniu skojarzonym w celu uzyskania lepszej kontroli stężenia glukozy we krwi.

Metforminę stosuje się zwykle w dawce początkowej 500 mg (1 tabletki) od 2 do 3 razy na dobę, natomiast dawkę insuliny ustala się na podstawie wyników badania stężenia glukozy we krwi.

##### Pacjenci w podeszłym wieku

Z uwagi na możliwość wystąpienia zaburzeń czynności nerek u pacjentów w podeszłym wieku, dawkę metforminy należy dostosować na podstawie parametrów czynności nerek. Podczas leczenia konieczna jest regularna ocena czynności nerek (patrz punkt 4.4).

#### *Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy)*

W nieprawidłowej tolerancji glukozy (stanie przedcukrzycowym) Metformax 500 stosuje się zwykle w dawce 500 mg (1 tabletkę) 2 razy na dobę.

### **4.3. Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Cukrzycowa kwasica ketonowa, cukrzycowy stan przedśpiączkowy.
- Niewydolność lub zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny <60 ml/min).
- Ostre stany z ryzykiem zaburzeń zmiany czynności nerek takie, jak: odwodnienie, ciężkie zakażenie, wstrząs, donaczyniowe podanie środków kontrastujących zawierających jod (patrz punkt 4.4).
- Ostre lub przewlekłe choroby, które mogą powodować hipoksję tkanek takie, jak: niewydolność serca lub niewydolność oddechowa, niedawno przeżyty zawał serca, wstrząs.
- Niewydolność wątroby, ostre zatrucie alkoholem, alkoholizm.
- Karmienie piersią.

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

#### Kwasica mleczanowa

Kwasica mleczanowa jest rzadkim, ale ciężkim (z wysoką śmiertelnością w przypadku braku odpowiedniego leczenia) powikłaniem metabolicznym, mogącym powstać w wyniku kumulacji metforminy. Zgłoszone przypadki kwasicy mleczanowej u pacjentów leczonych metforminą występowały przede wszystkim u osób z cukrzycą i znaczną niewydolnością nerek. Ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej można i należy zmniejszyć również poprzez dokładną ocenę współistniejących czynników ryzyka, jak źle kontrolowana cukrzyca, ketoza, długotrwałe głodzenie, nadmierne spożycie alkoholu, niewydolność wątroby i inne stany związane z niedotlenieniem.

#### *Rozpoznanie*

Należy podejrzewać kwasicę mleczanową w przypadku wystąpienia niespecyficznych objawów takich, jak kurcze mięśni wraz z zaburzeniami trawienia takimi, jak ból brzucha oraz ciężka astenia.

Charakterystyczne objawy kwasicy mleczanowej to: duszność kwasicza, ból brzucha i hipotermia, a następnie śpiączka. W badaniach laboratoryjnych stwierdza się zmniejszenie pH krwi, stężenie mleczanów we krwi powyżej 5 mmol/l, zwiększenie luki anionowej oraz zwiększenie stosunku stężenia mleczanów do stężenia pirogronianów we krwi. W przypadku podejrzenia kwasicy metabolicznej, należy przerwać podawanie metforminy, a pacjenta natychmiast umieścić w szpitalu (patrz punkt 4.9). Lekarz powinien zwrócić uwagę pacjenta na ryzyko i objawy wystąpienia kwasicy mleczanowej.

#### Czynność nerek

Ponieważ metformina jest wydalana przez nerki, przed rozpoczęciem leczenia oraz regularnie w czasie leczenia należy oznaczać klirens kreatyniny (który może być szacowany na podstawie poziomów kreatyniny w surowicy z zastosowaniem wzoru Cockcroft-Gault'a):

- co najmniej raz w roku u pacjentów z prawidłową czynnością nerek,
- co najmniej 2-4 razy w roku u pacjentów, u których klirens kreatyniny jest w dolnej granicy normy oraz u osób w podeszłym wieku.

Zmniejszenie czynności nerek u pacjentów w podeszłym wieku występuje często i jest bezobjawowe. Należy zachować szczególną ostrożność w sytuacjach, gdy czynność nerek może być zaburzona, np. podczas rozpoczynania terapii przeciwnadciśnieniowej lub preparatami moczopędnymi oraz rozpoczynania terapii niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ).

#### Stosowanie środków kontrastujących zawierających jod

Donacyniowe podanie środków kontrastujących zawierających jod w trakcie badań radiologicznych może powodować niewydolność nerek. Może to prowadzić do nagromadzenia metforminy, co może przyczynić się do wzrostu ryzyka wystąpienia kwasicy mleczanowej. Należy przerwać podawanie metforminy przed badaniem lub na czas badania. Leczenie można wznowić nie wcześniej, niż po 48 godzinach po badaniu i tylko po oceniu czynności nerek i stwierdzeniu, że jest prawidłowa (patrz: punkt 4.5).

#### Zabiegi chirurgiczne

Podawanie metforminy chlorowodoru należy przerwać na 48 godzin przed planowanym zabiegiem chirurgicznym wykonywanym w znieczuleniu ogólnym podpajęczynówkowym lub zewnątrzoponowym. Podawanie leku można wznowić nie wcześniej niż po 48 godzinach od zabiegu lub wznowieniu odżywiania doustnego i tylko po stwierdzeniu, że czynność nerek jest prawidłowa.

#### Inne ostrzeżenia

- Wszyscy pacjenci powinni kontynuować dietę z regularnym przyjmowaniem węglowodanów podczas dnia. Pacjenci z nadwagą powinni kontynuować dietę z ograniczoną podażą kalorii.
- Należy regularnie wykonywać badania laboratoryjne rutynowo stosowane w celu kontroli cukrzycy.

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

#### Nie zaleca się jednoczesnego stosowania

##### *Alkohol*

W przypadku ostrego zatrucia alkoholem istnieje zwiększone ryzyko kwasicy mleczanowej, szczególnie w przypadku głodzenia lub niedożywienia oraz niewydolności wątroby.

Unikać spożywania alkoholu oraz leków zawierających alkohol w składzie.

##### *Środki kontrastujące zawierające jod (patrz punkt 4.4)*

Donacyniowe podanie środków kontrastujących zawierających jod może prowadzić do niewydolności nerek, a w jej wyniku do kumulacji metforminy i zwiększenia ryzyka kwasicy mleczanowej.

Należy przerwać podawanie metforminy przed badaniem lub w momencie wykonywania badania, i nie należy ponownie rozpoczynać leczenia przez 48 godzin po badaniu, i tylko po oznaczeniu parametrów czynnościowych nerek i potwierdzeniu, że są prawidłowe (patrz punkt „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

#### Jednoczesne podanie wymagające zachowania środków ostrożności

- Produkty lecznicze wykazujące wewnętrzną aktywność hiperglikemiczną takie, jak glukokortykoidy (podawane ogólnie lub miejscowo) oraz sympatykomimetyki. Może być wówczas wymagana częstsza kontrola stężenia glukozy we krwi, szczególnie na początku leczenia. W razie potrzeby należy dostosować dawkę metforminy podczas skojarzonej terapii z takim lekiem.
- Leki moczopędne, a zwłaszcza diuretyki pętlowe mogą zwiększać ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej z uwagi na ich działanie zmniejszające czynność nerek.
- Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE) mogą zmniejszać stężenie glukozy we krwi. W razie potrzeby należy indywidualnie dostosować dawkę leku przeciwcukrzycowego w czasie jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE oraz po ich odstawieniu.

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

#### Ciąża

Niekontrolowana cukrzyca w okresie ciąży (ciążowa lub trwała) może powodować zwiększone ryzyko wrodzonych nieprawidłowości i okołoporodowej umieralności.

Ograniczona ilość danych na temat stosowania metforminy u kobiet ciężarnych nie wskazuje na zwiększone ryzyko wystąpienia wrodzonych nieprawidłowości. Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu metforminy na ciążę, zarodek i rozwój płodu, przebieg porodu i rozwój dziecka po urodzeniu (patrz także punkt 5.3).

Jeśli pacjentka planuje ciążę i podczas ciąży, cukrzyca nie powinna być leczona metforminą lecz insuliną, w celu utrzymania stężenia glukozy we krwi w zakresie możliwie najbliższym wartościom prawidłowym w celu zmniejszenia ryzyka wad rozwojowych u płodu spowodowanych nieprawidłowym stężeniem glukozy.

#### Karmienie piersią

Metformina przenika do mleka matek karmiących. Nie obserwowano wystąpienia działań niepożądanych u noworodków/dzieci karmionych piersią. Jednakże, ponieważ dostępne są jedynie ograniczone dane, nie zaleca się karmienia piersią podczas leczenia metforminą. Decyzję o ewentualnym zaprzestaniu karmienia piersią należy podjąć biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią oraz potencjalne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych u dziecka.

#### Płodność

Metformina nie wpływa na płodność samców lub samic szczurów, po podaniu wysokich dawek rzędu 600mg/kg/dzień, które opierając się na porównaniu powierzchni ciała, stanowią w przybliżeniu trzykrotność maksymalnego zalecanego dziennego dawkowania u ludzi.

Brak szczegółowych danych na temat wpływu metforminy na płodność u ludzi.

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

Monoterapia metforminą nie powoduje hipoglikemii i tym samym nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Należy jednak zwrócić pacjentowi uwagę na ryzyko wystąpienia hipoglikemii w przypadku stosowania metforminy jednocześnie z innymi lekami przeciwcukrzycowymi (pochodne sulfonylmocznika, insulina, repaglinid).

### **4.8. Działania niepożądane**

W czasie leczenia metforminą mogą wystąpić niżej wymienione działania niepożądane.

Częstość występowania działań niepożądanych jest definiowana 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 tym pojedyncze przypadki), częstość nieznana (nie może być ustalona na podstawie dostępnych danych).

#### Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo rzadko: kwasica mleczanowa (patrz punkt 4.4); zmniejszenie wchłaniania witaminy B12 i zmniejszenie jej stężenia w surowicy podczas długotrwałego stosowania metforminy. Zaleca się rozważenie takiej etiologii u pacjentów z występującą niedokrwistością megaloblastyczną.

#### Zaburzenia układu nerwowego

Często: zaburzenia smaku.

#### Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: zaburzenia żołądkowo-jelitowe takie, jak nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha i utrata apetytu. Te objawy niepożądane występują najczęściej na początku leczenia i w większości przypadków przemijają samoistnie. Aby im zapobiec, zaleca się przyjmowanie metforminy w 2 lub 3 dawkach na dobę w czasie lub po posiłku. Powolne zwiększanie dawki może poprawić tolerancję leku ze strony przewodu pokarmowego.

### Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo rzadko: pojedyncze przypadki nieprawidłowych wyników badań czynnościowych wątroby lub zapalenia wątroby, ustępujące po zaprzestaniu leczenia metforminą.

### 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 za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, PL-02 222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

## **4.9. Przedawkowanie**

Podczas podawania dawek metforminy do 85 g nie stwierdzono występowania hipoglikemii, aczkolwiek opisano w takich przypadkach występowanie kwasicy mleczanowej. Znaczne przedawkowanie metforminy lub współistniejące czynniki ryzyka mogą powodować kwasicę mleczanową. Kwasica mleczanowa jest stanem zagrożenia życia i musi być leczona w szpitalu. Najbardziej skuteczną metodą usuwania mleczanów i metforminy jest hemodializa.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1. Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: doustne leki przeciwcukrzycowe; pochodne biguanidu.

Kod ATC: A 10 BA 02

Chlorowodorek metforminy jest lekiem przeciwcukrzycowym z grupy pochodnych biguanidów, który zmniejsza stężenie glukozy 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) w mięśniach zwiększa wrażliwość na insulinę wzmagając obwodowy wychwyt glukozy i jej zużycie,
- (3) opóźnia absorpcję glukozy w jelicie.

Metformina pobudza wewnątrzkomórkową syntezę glikogenu działając na syntezę glikogenu.

Metformina zwiększa zdolności transportowe wszystkich rodzajów nośników glukozy przez błony komórkowe (GLUT).

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

### Skuteczność kliniczna

W prospektywnym randomizowanym badaniu (UKPDS) wykazano długotrwałe korzyści z intensywnej kontroli stężenia glukozy we krwi u dorosłych chorych na cukrzycę typu 2.

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

- istotne zmniejszenie całkowitego ryzyka powikłań cukrzycowych w grupie leczonej chlorowodorkiem metforminy (29,8 zdarzeń/1000 pacjento-lat) w porównaniu z grupą leczoną samą dietą (43,3 zdarzeń/1000 pacjento-lat),  $p=0,0023$  i w porównaniu z łącznymi wynikami dla grup leczonych pochodnymi sulfonylomocznika i insuliną w monoterapii (40,1 zdarzeń/1000 pacjento-lat),  $p=0,0034$ ;
- istotne zmniejszenie całkowitego ryzyka śmiertelności związanej z cukrzycą: chlorowodorek metforminy 7,5 zdarzeń/1000 pacjento-lat, sama dieta 12,7 zdarzeń/1000 pacjento-lat,  $p=0,017$ ;
- istotne zmniejszenie całkowitego ryzyka śmiertelności ogólnej: chlorowodorek metforminy 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 dla grup leczonych pochodnymi sulfonylomocznika i insuliną w monoterapii 18,9 zdarzeń/1000 pacjento-lat ( $p=0,021$ );
- istotne zmniejszenie całkowitego ryzyka zawału serca: chlorowodorek metforminy 11 zdarzeń/1000 pacjento-lat, sama dieta 18 zdarzeń/1000 pacjento-lat ( $p=0,01$ ).

W przypadku stosowania metforminy jako leku drugiego rzutu w skojarzeniu z pochodnymi sulfonylomocznika nie wykazano korzyści w zakresie klinicznych punktów końcowych.

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

## 5.2. Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Po doustnym podaniu metforminy maksymalne stężenie występuje po 2,5 godzinach ( $T_{max}$ ). U zdrowych ochotników całkowita biodostępność po podaniu tabletki 500 mg lub 850 mg metforminy sięga 50-60%. Około 20-30% dawki doustnej jest wydalane z kałem w stanie niezmiennym.

Po podaniu doustnym wchłanianie metforminy podlega wysyceniu i nie jest całkowite. Uważa się, że farmakokinetyka wchłaniania metforminy jest nieliniowa.

W przypadku stosowania zalecanych dawek metforminy i standardowego schematu dawkowania, stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym występuje w czasie od 24 do 48 godzin i zwykle jest mniejsze niż 1  $\mu\text{g/ml}$ . W kontrolowanych badaniach klinicznych maksymalne stężenie metforminy w osoczu ( $C_{max}$ ) nie przekracza 4  $\mu\text{g/ml}$ , nawet po zastosowaniu dawek maksymalnych.

Pokarm zmniejsza i w niewielkim stopniu opóźnia wchłanianie metforminy. W przypadku podania dawki 850 mg obserwowano o 40% mniejsze stężenie maksymalne w osoczu, o 25% mniejszą powierzchnię pod krzywą (AUC) oraz wydłużenie o 35 minut czasu wystąpienia stężenia maksymalnego w osoczu. Kliniczne znaczenie zjawisk opisanych powyżej nie jest znane.

### 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 stanowią prawdopodobnie drugi przedział dystrybucji metforminy. Średnia objętość dystrybucji ( $V_d$ ) wynosi 63-276 l.

### Metabolizm

Metformina jest wydalana z moczem w postaci niezminionej. Nie stwierdzono obecności żadnych metabolitów metforminy u ludzi.

### Eliminacja

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

W przypadku zaburzenia czynności nerek klirens nerkowy ulega zmniejszeniu proporcjonalnie do klirensu kreatyniny, w związku z tym jawny okres półtrwania jest wydłużony. Prowadzi to do zwiększenia stężenia metforminy w osoczu.

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

Dane przedkliniczne pochodzące z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku, badań toksyczności po podaniu dawki wielokrotnej, genotoksyczności, karcynogenności i toksycznego wpływu na rozród, nie wykazały szczególnego zagrożenia stosowania leku u ludzi.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1. Wykaz substancji pomocniczych**

Powidon, talk, magnezu stearynian.

### **6.2. Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3. Okres ważności**

3 lata.

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

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

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

Lek Metformax 500 jest pakowany w blistry PVC/Al.  
W tekturowym pudełku znajduje się 30, 60 lub 90 tabletek.

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

Brak szczególnych wymagań.

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

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

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
ul. Emilii Plater 53  
00-113 Warszawa

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

R/1263

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

16.02.1983 r./14.06.2013r.

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