

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Symformin XR, 500 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu  
Symformin XR, 750 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu  
Symformin XR, 1000 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Symformin XR, 500 mg:

Jedna tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 500 mg metforminy chlorowodorku, co odpowiada 390 mg metforminy.

Symformin XR, 750 mg:

Jedna tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 750 mg metforminy chlorowodorku, co odpowiada 585 mg metforminy.

Symformin XR, 1000 mg:

Jedna tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 1000 mg metforminy chlorowodorku, co odpowiada 780 mg metforminy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

Symformin XR, 500 mg:

Białe lub białawe, tabletki niepowlekane w kształcie kapsułki o wymiarach 16,50 mm x 8,20 mm, z wytłoczonym „XR500” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

Symformin XR, 750 mg:

Białe lub białawe, tabletki niepowlekane w kształcie kapsułki o wymiarach 19,60 mm x 9,30 mm, z wytłoczonym „XR750” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

Symformin XR, 1000 mg:

Białe lub białawe, tabletki niepowlekane w kształcie kapsułki o wymiarach 21,10 mm x 10,10 mm, z wytłoczonym „XR1000” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

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

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

U dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 i nadwagą leczonych metforminą, stosowaną jako lek pierwszego rzutu w razie nieskuteczności diety, wykazano zmniejszenie ilości powikłań cukrzycy (patrz punkt 5.1).

W zapobieganiu cukrzycy typu 2 u pacjentów ze stanem przedcukrzycowym.

Zespół policystycznych jajników (ang. *Polycystic Ovary Syndrome* - PCOS).

## 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***

- Zwykle dawka początkowa to 500 mg lub 750 mg produktu leczniczego Symformin XR, stosowana raz na dobę podczas wieczornego posiłku.
- Po 10-15 dniach należy ustalić dawkę na podstawie wartości stężenia glukozy we krwi. Stopniowe zwiększanie dawki może poprawić tolerancję produktu leczniczego w przewodzie pokarmowym. Maksymalna zalecana dawka produktu leczniczego Symformin XR to 2000 mg na dobę, podczas wieczornego posiłku.
- Dawkę należy zwiększać o 500 mg w odstępach co 10-15 dni do dawki maksymalnej 2000 mg, stosowanej raz na dobę razem z wieczornym posiłkiem.
- Jeżeli podawanie metforminy chlorowodoru w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu w dawce 2000 mg raz na dobę nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii, można zamienić produkt leczniczy na metforminę w postaci standardowych tabletek o natychmiastowym uwalnianiu w maksymalnej dawce 3000 mg na dobę.
- Symformin XR w dawce 1000 mg przeznaczony jest do leczenia podtrzymującego u pacjentów aktualnie leczonych metforminy chlorowodoru w dawce 1000 mg lub 2000 mg. W przypadku zamiany na produkt leczniczy Symformin XR, dawkę dobową należy dobrać tak, aby była ona równoważna aktualnej dawce dobowej metforminy.
- U pacjentów już leczonych metforminą w postaci tabletek, dawka początkowa produktu leczniczego Symformin XR powinna być równoważna dawce dobowej metforminy w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu. U pacjentów leczonych metforminą w postaci o natychmiastowym uwalnianiu w dawce powyżej 2000 mg na dobę nie zaleca się zamiany na produkt leczniczy Symformin XR.
- W przypadku planowanej zamiany innego doustnego leku przeciwcukrzycowego na Symformin XR należy odstawić poprzednio stosowany produkt leczniczy i zastosować Symformin 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 dawka początkowa produktu leczniczego Symformin XR to jedna tabletką 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 produktu leczniczego Symformin XR w dawce 1000 mg.

#### ***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).

### *Dzieci i młodzież*

Z powodu braku dostępnych danych, produktu leczniczego Symformin XR nie należy stosować u dzieci.

### *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	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).
30–44	1000 mg	Dawka początkowa nie większa niż połowa dawki maksymalnej.
< 30	-	Metformina jest przeciwwskazana.

### ***W monoterapii (stan przedcukrzycowy)***

Zwykle stosuje się dawkę od 1000 do 1500 mg metforminy chlorowodorku raz na dobę podczas wieczornego posiłku. Lekarz ocenia, czy leczenie należy kontynuować, na podstawie regularnego badania glikemii oraz czynników ryzyka.

### ***Zespół policystycznych jajników (ang. PCOS)***

Zwykle dawka wynosi 1500 mg metforminy chlorowodorku raz na dobę podczas wieczornego posiłku.

## **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Stan przedśpiączkowy w cukrzycy.
- Każdy rodzaj ostrej kwasicy metabolicznej (takiej jak kwasica mleczanowa, cukrzycowa kwasica ketonowa).
- Ciężka niewydolność nerek (GFR < 30 ml/min).
- Ostre stany chorobowe, które wiążą się z ryzykiem zaburzeń czynności nerek, takie jak:
  - odwodnienie,
  - ciężkie zakażenie,
  - wstrząs.
- Choroby, które mogą być przyczyną niedotlenienia tkanek (szczególnie choroby o ostrym przebiegu lub zaostrzenie chorób przewlekłych), takie jak:
  - niewyównana niewydolność serca lub 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, 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 których 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.

#### *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 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 czynność nerek.

Metformina jest przeciwwskazana u pacjentów z ostrą i niestabilną 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 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 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 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 kontrolne badania laboratoryjne typowe dla cukrzycy.

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

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.

Resztki tabletki mogą być widoczne w stolcu. Należy poinformować o tym pacjenta, że jest to prawidłowe.

## **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 ACE, antagoniści receptora angiotensyny II i leki moczopędne, w szczególności pętlowe. W razie rozpoczynania przyjmowania lub w trakcie stosowania takich produktów leczniczych 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, zwłaszcza na początku leczenia. W razie potrzeby, w czasie leczenia produktem leczniczym z wyżej wymienionych grup i po jego odstawieniu należy zmodyfikować dawkę metforminy.

### *Nośniki kationu organicznego (OCT)*

Metformina jest substratem obu nośników OCT1 i OCT2.

Jednoczesne stosowanie metforminy z:

- inhibitorami OCT1 (takimi 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, trimetoprim, 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 leczniczych jednocześnie z metforminą stężenie metforminy 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 hiperglikemia w fazie prekoncepcyjnej i w czasie ciąży wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wad wrodzonych, utraty ciąży, nadciśnienia tętniczego wywołanego ciążą, 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 ilość 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/novorodka 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 czasie ciąży i w fazie prekoncepcyjnej jako uzupełnienie leczenia insuliną lub alternatywę dla insuliny.

### Karmienie piersią

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

### Płodność

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

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

Metformina stosowana w monoterapii nie powoduje hipoglikemii i tym samym nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

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

#### **4.8 Działania niepożądane**

Dane z badań klinicznych oraz dane uzyskane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu wskazują, że działania niepożądane u pacjentów leczonych metforminą w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu miały podobny charakter i nasilenie, jak u pacjentów leczonych metforminą w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu.

Na początku leczenia, najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi są: nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha i utrata apetytu, które w większości przypadków ustępują samoistnie. W celu zapobiegania ich wystąpieniu zaleca się stopniowe zwiększanie dawki.

W czasie leczenia metforminą mogą wystąpić niżej wymienione działania niepożądane.

Częstość ich występowania zdefiniowano następująco: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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 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. Stopniowe zwiększanie dawki może poprawić tolerancję produktu leczniczego 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 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, 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, jednak w takich przypadkach występowała kwasica mleczanowa. Znaczne przedawkowanie metforminy lub współistnienie innych czynników ryzyka może spowodować kwasicę mleczanową. 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 obniżające stężenie glukozy we krwi, inne niż insuliny. Pochodne biguanidu. Kod ATC: A10BA02

##### Mechanizm działania

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

Metformina ma trzy mechanizmy działania przeciwcukrzycowego:

- 1) zmniejsza wytwarzanie glukozy w wątrobie poprzez hamowanie glukoneogenezy i glikogenolizy,
- 2) zwiększa wrażliwość na insulinę w mięśniach, poprzez poprawę obwodowego wychwytu glukozy i jej zużycia,
- 3) opóźnia absorpcję glukozy w jelicie.

Metformina pobudza wewnątrzkomórkową syntezę glikogenu wpływając na syntazę glikogenu.

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

##### Działanie farmakodynamiczne

W badaniach klinicznych, zastosowanie metforminy łączyło się z utrzymaniem masy ciała lub jej umiarkowanym zmniejszeniem.

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 tabletek o natychmiastowym uwalnianiu w dawkach terapeutycznych zmniejsza stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL i trójglicerydów.

##### Skuteczność kliniczna

Prospektywne, randomizowane badanie (ang. *United Kingdom Prospective Diabetes Study - UKPDS*) wykazało długotrwałe korzyści z intensywnej kontroli glikemii u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu

2 i z nadwagą, przyjmujących metforminę w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu w leczeniu pierwszego rzutu po nieskutecznym leczeniu samą dietą. Analiza wyników uzyskanych u pacjentów z nadwagą leczonych metforminą, po nieskutecznym leczeniu samą dietą wykazała:

- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka powikłań cukrzycowych w grupie leczonej metforminą (29,8 zdarzeń/1000 pacjento-lat) w porównaniu z grupą leczoną samą dietą (43,3 zdarzeń/1000 pacjento-lat),  $p=0,0023$  i w porównaniu z łącznymi wynikami 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 ze stosowaniem samej diety 12,7 zdarzeń/1000 pacjento-lat,  $p=0,017$ ;
- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka śmiertelności ogólnej: w grupie leczonej metforminą 13,5 zdarzeń/1000 pacjento-lat, w porównaniu z grupą leczoną samą 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, lecz nie potwierdzono oficjalnie korzyści klinicznych takiego skojarzonego leczenia.

Wyniki przeprowadzonych badań klinicznych potwierdzają skuteczność metforminy stosowanej u pacjentek z zespołem policystycznych jajników (PCOS) w celu:

- zmniejszenia nasilenia zmian skórnych (trądzik, hirsutyzm) w przebiegu PCOS;
- normalizacji występowania i regularności cykli menstruacyjnych;
- indukcji owulacji oraz zwiększenia częstości owulacji.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Po jednorazowym doustnym podaniu dawki 500 mg metforminy w postaci tabletki o przedłużonym uwalnianiu wchłanianie metforminy jest istotnie opóźnione w porównaniu z tabletką o natychmiastowym uwalnianiu, a maksymalne stężenie występuje po 7 godzinach ( $T_{max}$  dla postaci tabletki o natychmiastowym uwalnianiu wynosi 2,5 godziny).

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 wewnątrzosobnicza  $C_{max}$  i AUC metforminy chlorowodoru, w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, jest porównywalna do zmienności wewnątrzosobniczej 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  $C_{max}$  i  $T_{max}$ ).

Średnie wchłanianie metforminy z postaci o przedłużonym uwalnianiu prawie nie ulega zmianie w zależności od składu posiłku.

Po wielokrotnym podaniu metforminy chlorowodorku w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, w dawkach do 2000 mg, nie obserwowano kumulacji leku.

Po podaniu pojedynczej dawki 1500 mg metforminy 750 mg o przedłużonym uwalnianiu, średnie maksymalne stężenie w osoczu wynosi 1193 ng/ml i uzyskuje się je średnio w ciągu 5 godzin (zakres od 4 do 12 godzin). Wykazano biorównoważność metforminy 750 mg w postaci tabletki o przedłużonym uwalnianiu do metforminy 500 mg w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu podawanych w dawce 1500 mg, w odniesieniu do  $C_{max}$  i AUC u zdrowych ochotników po posiłku i na czczo.

Po podaniu po posiłku pojedynczej dawki 1000 mg metforminy w postaci tabletki o przedłużonym uwalnianiu, średnie maksymalne stężenie w osoczu wynosi 1214 ng/ml i uzyskuje się je średnio w ciągu 5 godzin (zakres od 4 do 10 godzin).

Wykazano biorównoważność metforminy 1000 mg w postaci tabletki o przedłużonym uwalnianiu do metforminy 500 mg w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu podawanych w dawce 1000 mg, w odniesieniu do  $C_{max}$  i AUC u zdrowych ochotników po posiłku i na czczo.

W przypadku metforminy 1000 mg w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, podawanych po posiłku, AUC zwiększa się o 77% ( $C_{max}$  zwiększa się o 26% i  $T_{max}$  jest nieznacznie wydłużone 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.

#### Eliminacja

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

W zaburzeniach czynności nerek klirens nerkowy jest zmniejszony proporcjonalnie do klirensu kreatyniny, w związku z tym okres półtrwania w fazie eliminacji jest wydłużony. Prowadzi to do zwiększenia stężenia metforminy w osoczu.

#### *Szczególne grupy pacjentów*

#### Zaburzenia czynności 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 wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród nie ujawniają żadnego istotnego zagrożenia dla człowieka.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

## **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Magnezu stearynian  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Powidon K30  
Hypromeloza K100M

## **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**

Symformin XR 500 mg, 1000 mg: 30, 60, 90 lub 120 tabletek o przedłużonym uwalnianiu zapakowanych w blistry z folii PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Symformin XR 750 mg: 30 lub 60 tabletek o przedłużonym uwalnianiu zapakowanych w blistry z folii PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

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

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

Symphar Sp. z o.o.  
ul. Koszykowa 65  
00-667 Warszawa

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

500 mg: 23131  
750 mg: 23132  
1000 mg: 23133

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19/04/2016  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 27/01/2021

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

25/03/2025