

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Metformin Vitabalans, 500 mg, tabletki powlekane  
Metformin Vitabalans, 1000 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

500 mg: Każda tabletki powlekana zawiera 500 mg chlorowodoru metforminy, co odpowiada 390 mg metforminy.

1000 mg: Każda tabletki powlekana zawiera 1000 mg chlorowodoru metforminy, co odpowiada 780 mg metforminy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

500 mg: Biała, wypukła tabletki w kształcie kapsułki z linią podziału, o wymiarach 7,5 x 18 mm.

1000 mg: Biała, wypukła tabletki w kształcie kapsułki z linią podziału, o wymiarach 10 x 21 mm.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

### 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, lek Metformin Vitabalans może być stosowany w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub z insuliną.
- U dzieci w wieku powyżej 10 lat oraz u młodzieży, lek Metformin Vitabalans może być stosowany w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z insuliną.

U dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 i nadwagą leczonych metforminą jako lekiem pierwszego rzutu po nieskutecznym leczeniu dietą, wykazano zmniejszenie liczby powikłań cukrzycy (patrz punkt 5.1).

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

*Dorośli z prawidłową czynnością nerek ( $GFR \geq 90$  ml/min)*

*Monoterapia i leczenie skojarzone z innymi doustnymi produktami przeciwcukrzycowymi:*

Zazwyczaj dawka początkowa wynosi 500 mg lub 850 mg chlorowodoru metforminy stosowana 2 lub

3 razy na dobę w trakcie lub po posiłkach. Po 10-15 dniach należy dostosować dawkę na podstawie wyników badań stężenia glukozy we krwi. Powolne zwiększanie dawki może poprawić tolerancję produktu w przewodzie pokarmowym.

Pacjenci przyjmujący większe dawki chlorowodoru metforminy (2-3 g dziennie) mogą zastąpić 2 tabletki produktu Metformin Vitabalans 500 mg jedną tabletką produktu Metformin Vitabalans 1000 mg. Maksymalna zalecana dawka chlorowodoru metforminy wynosi 3 g na dobę w trzech dawkach podzielonych.

W przypadku zamiaru zamiany innego doustnego leku przeciwcukrzycowego na chlorowodorek metforminy, należy odstawić poprzednio stosowany lek i zastosować chlorowodorek metforminy w wyżej podanych dawkach.

#### *Leczenie skojarzone z insuliną*

Chlorowodorek metforminy i insulina mogą być stosowane w leczeniu skojarzonym w celu uzyskania lepszej kontroli stężenia glukozy we krwi. Chlorowodorek metforminy stosuje się zwykle w dawce początkowej 500 mg lub 850 mg 2 lub 3 razy na dobę natomiast dawkę insuliny dostosowuje się na podstawie wyników badania stężenia glukozy we krwi.

#### *Zaburzenie czynności nerek*

Wartość GFR należy oznaczyć przed rozpoczęciem leczenia produktem zawierającym metforminę, a następnie co najmniej raz na rok. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem dalszego pogorszenia czynności nerek oraz u pacjentów w podeszłym wieku czynność nerek należy oceniać częściej, np. co 3–6 miesięcy.

| GFR ml/min | Całkowita maksymalna dawka dobową (w 2-3 dawkach podzielonych na dobę) | Dodatkowe okoliczności   |
|------------|--|--|
| 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). |
| 30–44      | 1000 mg  | Dawka początkowa nie jest większa niż połowa dawki maksymalnej.  |
| < 30       | -  | Metformina jest przeciwwskazana.   |

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Z powodu możliwości wystąpienia potencjalnych zaburzeń czynności nerek u pacjentów w podeszłym wieku, należy dostosować dawkę chlorowodoru metforminy w zależności od czynności nerek. Konieczna jest regularna kontrola czynności nerek (patrz punkt 4.4).

#### *Dzieci i młodzież*

##### *Monoterapia i leczenie skojarzone z insuliną*

- Lek Metformin Vitabalans może być stosowany u dzieci w wieku powyżej 10 lat i u młodzieży.
- Zazwyczaj dawka początkowa wynosi 500 mg lub 850 mg chlorowodoru metforminy podawana raz na dobę, w czasie posiłku lub po nim.

Po 10-15 dniach należy dostosować dawkę na podstawie wyników badań stężenia glukozy we krwi. Powolne zwiększanie dawki może poprawić tolerancję produktu w przewodzie pokarmowym. Maksymalna zalecana dawka chlorowodoru metforminy wynosi 2 g na dobę w 2 lub 3 dawkach podzielonych.

## Sposób podawania

Metformin Vitabalans tabletki powlekane są przeznaczone wyłącznie do stosowania doustnego.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Metformin Vitabalans jest przeciwwskazany do stosowania, jeśli u pacjenta występuje:

- Nadwrażliwość na chlorowodorek metforminy lub 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 wiążące się z ryzykiem zaburzenia czynności nerek, takie jak:
  - odwodnienie,
  - ciężkie zakażenie,
  - wstrząs,
  - donaczyniowe stosowanie jodowych środków kontrastowych (patrz punkt 4.4).
- Ostre lub przewlekłe choroby mogące być przyczyną niedotlenienia tkanek, takie jak:
  - niewydolność serca lub niewydolność oddechowa,
  - niedawno przebyty zawał mięśnia sercowego,
  - wstrząs.
- Niewydolność wątroby, ostre zatrucie alkoholem, choroba alkoholowa.

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

#### *Kwasica mleczanowa*

Kwasica mleczanowa, bardzo rzadkie ale ciężkie powikłanie metaboliczne, występuje najczęściej w ostrym pogorszeniu czynności nerek, chorobach układu krążenia lub chorobach układu oddechowego, lub posocznicy. W przypadkach nagłego pogorszenia czynności nerek dochodzi do kumulacji metforminy, co zwiększa ryzyko kwasicy mleczanowej.

W przypadku odwodnienia (ciężka biegunka lub wymioty, gorączka lub zmniejszona podaż płynów) należy tymczasowo wstrzymać stosowanie metforminy i zalecane jest zwrócenie się do lekarza.

U pacjentów leczonych metforminą należy ostrożnie rozpoczynać leczenie produktami leczniczymi, które mogą ciężko zaburzyć czynność nerek (takimi jak leki przeciwnadciśnieniowe, moczopędne lub NLPZ). Inne czynniki ryzyka kwasicy mleczanowej to nadmierne spożycie alkoholu, niewydolność wątroby, źle kontrolowana cukrzyca, ketoza, długotrwałe głodzenie i wszelkie stany związane z niedotlenieniem, jak również jednoczesne stosowanie produktów leczniczych mogących wywołać kwasicę mleczanową (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Pacjentów i (lub) ich opiekunów należy poinformować o ryzyku wystąpienia kwasicy mleczanowej. Kwasicę mleczanową charakteryzuje występowanie duszności kwasicznej, bólu brzucha, skurczów mięśni, astenii i hipotermii, po której następuje śpiączka. W razie wystąpienia podejrzanych objawów pacjent powinien odstawić metforminę i szukać natychmiastowej pomocy medycznej. Odchylenia od wartości prawidłowych w wynikach badań laboratoryjnych obejmują zmniejszenie wartości pH krwi (< 7,35), zwiększenie stężenia mleczanów w osoczu (> 5 mmol/l) oraz zwiększenie luki anionowej i stosunku mleczanów do pirogronianów.

### *Podawanie środków kontrastowych zawierających jod*

Donacyniowe 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).

### *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 serca*

U pacjentów z niewydolnością serca występuje zwiększone ryzyko niedotlenienia i niewydolności nerek. Metformina może być stosowana u pacjentów ze stabilną przewlekłą niewydolnością serca, jeśli regularnie kontroluje się czynność serca i nerek. Metformina jest przeciwwskazana u pacjentów z ostrą i niestabilną niewydolnością serca (patrz punkt 4.3).

### *Zabieg chirurgiczny*

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

### *Dzieci i młodzież*

Przed rozpoczęciem leczenia chlorowodorkiem metforminy należy potwierdzić rozpoznanie cukrzycy typu 2.

W kontrolowanych badaniach klinicznych trwających rok nie stwierdzono wpływu chlorowodorku metforminy na wzrost i dojrzewanie, ale nie ma wyników długoterminowych badań dotyczących tego zagadnienia. Dlatego zaleca się staranną obserwację wpływu chlorowodorku metforminy na wymienione parametry u dzieci leczonych metforminą, szczególnie przed okresem dojrzewania.

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

W kontrolowanych badaniach klinicznych prowadzonych z udziałem dzieci i młodzieży wzięło udział jedynie 15 pacjentów w wieku od 10 do 12 lat. Choć skuteczność i bezpieczeństwo stosowania chlorowodorku metforminy u tych dzieci nie różniły się od skuteczności i bezpieczeństwa leczenia u dzieci starszych i młodzieży, zaleca się szczególną ostrożność stosując lek u dzieci w wieku od 10 do 12 lat.

### *Inne środki ostrożności*

Wszyscy pacjenci powinni nadal przestrzegać ustalonej diety z równomiernym rozkładem spożywania węglowodanów w ciągu dnia. Pacjenci z nadwagą powinni kontynuować dietę niskokaloryczną.

Należy regularnie wykonywać badania laboratoryjne typowe dla cukrzycy.

Sama metformina nie wywołuje hipoglikemii, ale zaleca się ostrożność podczas stosowania jej w skojarzeniu z insuliną lub innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (pochodne sulfonylomocznika lub meglitynidy).

#### **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 stosowania lub stosowania takich produktów w skojarzeniu z metforminą, konieczne jest dokładne monitorowanie czynności nerek.

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

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

##### *Nośniki kationu organicznego (OCT)*

Metformina jest substratem obu nośników OCT1 i OCT2.

Łączne stosowanie metforminy z:

- inhibitorami OCT1 (takim jak werapamil) może zmniejszyć skuteczność metforminy,
- induktorami OCT1 (takim jak ryfampicyna) może zwiększyć absorpcję żołądkowo-jelitową i skuteczność metforminy,
- inhibitorami OCT2 (takimi jak cymetydyna, dolutegrawir, ranolazyna, 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 cukrzyca podczas ciąży (ciążowa lub stała) wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wad wrodzonych lub śmierci okołoporodowej.

Ograniczone dane dotyczące stosowania chlorowodoru metforminy u kobiet ciężarnych nie wykazują zwiększonego ryzyka wad wrodzonych. Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu metforminy na ciążę, rozwój zarodka lub płodu, przebieg porodu bądź rozwój dziecka po urodzeniu (patrz punkt 5.3).

W przypadku planowania ciąży jak i w czasie ciąży, nie należy leczyć cukrzycy chlorowodorkiem metforminy, ale stosować insulinę, aby uzyskać stężenia glukozy we krwi jak najbliższe wartościom prawidłowym i zmniejszyć ryzyko wad rozwojowych płodu.

#### *Karmienie piersią*

Metformina przenika do mleka karmiących kobiet. Nie obserwowano żadnych działań niepożądanych u karmionych noworodków/dzieci. Jednakże, z powodu ograniczonych danych, nie zaleca się karmienia piersią podczas stosowania chlorowodoru metforminy. Decyzję o tym, czy przerwać karmienie piersią, należy podjąć uwzględniając korzyści z karmienia piersią i potencjalne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych u dziecka.

#### *Płodność*

Płodność samców i samic szczurów nie uległa zmianie w przypadku podawania metforminy w dawce aż do 600 mg / kg / dobę, która jest w przybliżeniu trzy razy wyższa niż zalecana dawka dobową dla człowieka w oparciu o porównanie pola powierzchni ciała.

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

Monoterapia chlorowodorkiem metforminy nie powoduje hipoglikemii i dlatego nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Należy jednak zwrócić uwagę pacjenta na ryzyko wystąpienia hipoglikemii w przypadku stosowania chlorowodoru metforminy jednocześnie z innymi lekami przeciwcukrzycowymi (np. pochodne sulfonylomocznika, insulina lub meglitynidy).

### **4.8 Działania niepożądane**

W czasie leczenia chlorowodorkiem metforminy obserwowano i zgłaszano poniższe działania niepożądane z następującą częstością:

- 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 (nie może być określona 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 chlorowodoru metforminy. Jeśli u pacjenta stwierdza się niedokrwistość megaloblastyczną, należy wziąć pod uwagę taką etiologię.

#### Zaburzenia układu nerwowego

Często: zaburzenia smaku

#### Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: zaburzenia żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha i utrata apetytu. Te objawy niepożądane występują najczęściej na początku leczenia i w większości przypadków ustępują samoistnie. Aby zapobiec tym objawom, zalecane jest podawanie chlorowodoru metforminy w 2 lub 3 dawkach na dobę w czasie lub po posiłkach. Powolne zwiększanie dawki może także poprawić tolerancję produktu leczniczego ze strony przewodu pokarmowego.

#### Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo rzadko: pojedyncze doniesienia o nieprawidłowych wynikach badań czynności wątroby lub zapaleniu wątroby ustępujących po odstawieniu chlorowodoru metforminy.

#### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

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

#### Dzieci i młodzież

Dane z literatury, dane zebrane po wprowadzeniu produktu na rynek oraz wyniki kontrolowanych badań klinicznych trwających 1 rok, przeprowadzonych na ograniczonej populacji pediatrycznej w wieku od 10 do 16 lat wykazują, iż obserwowane działania niepożądane były zbliżone pod względem rodzaju i nasilenia do objawów obserwowanych 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 181C, PL-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 jednorazowym przyjęciu do 85 g chlorowodoru metforminy nie obserwowano hipoglikemii, jednakże w takich przypadkach występowała kwasica mleczanowa. Znaczne przedawkowanie chlorowodoru metforminy lub współistnienie innych czynników ryzyka może prowadzić do kwasicy mleczanowej. Kwasica mleczanowa jest stanem zagrożenia życia wymagającym leczenia szpitalnego. Najskuteczniejszą metodą usuwania mleczanów i metforminy jest hemodializa.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: doustne leki przeciwcukrzycowe (z wyjątkiem insuliny), biguanidy.  
Kod ATC: A10BA02

Chlorowodorek metforminy jest pochodną biguanidu o właściwościach przeciwhiperglykemicznych, która obniża stężenie glukozy na czczo i po posiłkach. Nie pobudza wydzielania insuliny i dzięki temu nie powoduje hipoglikemii.

Metformina charakteryzuje się trzema mechanizmami działania:

- 1) Zmniejszanie wytwarzania glukozy w wątrobie poprzez hamowanie glukoneogenezy i glikogenolizy.
- 2) Wzrost obwodowego wychwytu glukozy i jej zużycia w mięśniach przez zwiększanie wrażliwości na insulinę.
- 3) Opóźnianie absorpcji glukozy w jelicie.

Metformina pobudza wewnątrzkomórkową syntezę glikogenu działając na syntazę glikogenu. Metformina zwiększa zdolności transportowe wszystkich rodzajów nośników glukozy przez błony komórkowe (ang. glucose transporters - 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 triglicerydów.

### *Skuteczność kliniczna*

Prospektywne randomizowane badanie UKPDS wykazało długotrwałe korzyści z intensywnej kontroli stężenia glukozy we krwi u pacjentów dorosłych z cukrzycą typu 2.

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

- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka powikłań cukrzycowych w grupie leczonej chlorowodorkiem metforminy (29,8 przypadków /1000 pacjento-lat) w porównaniu z grupą leczoną samą dietą (43,3 przypadków /1000 pacjento-lat),  $p=0,0023$  i w porównaniu z grupami leczonymi pochodnymi sulfonilomocznika lub insuliną w monoterapii (40,1 przypadków /1000 pacjento-lat),  $p=0,0034$ ;
- istotne zmniejszenie całkowitego ryzyka śmiertelności związanej z cukrzycą: w grupie leczonej chlorowodorkiem metforminy 7,5 przypadków/1000 pacjento-lat, w porównaniu z grupą leczoną samą dietą 12,7 przypadków/1000 pacjento-lat,  $p=0,017$ ;
- istotne zmniejszenie całkowitego ryzyka śmiertelności ogólnej: w grupie leczonej chlorowodorkiem metforminy 13,5 przypadków/1000 pacjento-lat w porównaniu z grupą leczoną samą dietą 20,6 przypadków /1000 pacjento-lat ( $p=0,011$ ) oraz w porównaniu z grupami leczonymi pochodnymi sulfonilomocznika lub insuliną w monoterapii 18,9 przypadków/1000 pacjento-lat ( $p=0,021$ );
- istotne zmniejszenie całkowitego ryzyka zawału serca: w grupie leczonej chlorowodorkiem metforminy 11 przypadków/1000 pacjento-lat, w porównaniu z grupą leczoną samą dietą 18 przypadków/1000 pacjento-lat ( $p=0,01$ ).

W przypadku stosowania chlorowodoru metforminy jako leku drugiego rzutu w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika nie wykazano korzyści w odniesieniu do wyniku klinicznego.

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

### *Dzieci i młodzież*

Kontrolowane badania kliniczne w ograniczonej grupie dzieci w wieku 10-16 lat, leczonej przez 1 rok, wykazały reakcję na leczenie podobną jak u osób dorosłych.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### *Wchłanianie*

Po doustnym podaniu chlorowodoru metforminy,  $T_{max}$  osiągany jest po 2,5 godzinach. U osób zdrowych całkowita dostępność biologiczna po podaniu 500 mg lub 850 mg chlorowodoru metforminy w postaci tabletki sięga 50-60%. Około 20-30% dawki doustnej jest wydalane z kałem jako frakcja niewchłonięta.

Po doustnym podaniu, wchłanianie metforminy może ulec wysyceniu i nie jest całkowite. Przyjmuje się, że farmakokinetyka wchłaniania metforminy jest nieliniowa.

W przypadku stosowania chlorowodoru metforminy w zalecanych dawkach i schemacie dawkowania, stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym osiągane jest w ciągu 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 nieznacznie opóźnia wchłanianie metforminy. Po doustnym podaniu dawki 850 mg w postaci tabletki obserwowano zmniejszenie maksymalnego stężenia w osoczu o 40%, zmniejszenie AUC (powierzchnia pod krzywą) o 25% oraz wydłużenie o 35 minut czasu do wystąpienia stężenia maksymalnego w osoczu. Kliniczne znaczenie tych zmian jest nieznane.

#### *Dystrybucja*

Wiązanie z białkami osocza jest nieznaczne. Metformina przenika do erytrocytów. Maksymalne stężenie we krwi jest mniejsze niż w osoczu i występuje mniej więcej w tym samym czasie. Krwinki czerwone stanowią prawdopodobnie dodatkowy środek dystrybucji. Średnia objętość dystrybucji (Vd) wynosi 63-276 l.

#### *Metabolizm*

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

#### *Eliminacja*

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

W przypadku zaburzeń czynności nerek, klirens nerkowy zmniejsza się proporcjonalnie do klirensu kreatyniny, w związku z czym okres półtrwania w fazie eliminacji jest wydłużony, co prowadzi do zwiększenia stężenia metforminy w osoczu.

#### *Niewydolność nerek*

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

#### *Dzieci i młodzież*

Badania z dawką pojedynczą: po zastosowaniu pojedynczej dawki chlorowodoru metforminy wynoszącej 500 mg u dzieci obserwowano profil farmakokinetyczny podobny do tego obserwowanego u zdrowych osób dorosłych.

Badania po podaniu wielokrotnym: dane są ograniczone do jednego badania. Po podaniu wielokrotnym dawek 500 mg 2 razy dziennie przez 7 dni u pacjentów pediatrycznych maksymalne stężenie w osoczu ( $C_{max}$ ) i ekspozycja ogólnoustrojowa (AUC<sub>0-t</sub>) były zmniejszone o około 33% i 40%, w porównaniu z dorosłymi chorymi na cukrzycę, którzy otrzymywali dawki wielokrotne wynoszące 500 mg dwa razy dziennie przez 14 dni. Jako że dawka jest indywidualnie dostosowywana w oparciu o kontrolę glikemii, badanie to ma ograniczone znaczenie kliniczne.

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

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, farmakologii, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na reprodukcję nie wskazują żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Celuloza mikrokrystaliczna  
Powidon (K 29-32)

Krzemionka koloidalna bezwodna  
Magnezu stearynian

*Otoczka*

*Opadry OY-S-28703:*

Polidekstroza

Hypromeloza

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol 4000

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

5 lat

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

Brak szczególnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

30, 60, 100 lub 200 tabletek w pojemniku z HDPE z zamknięciem z LDPE, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Brak specjalnych zaleceń.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

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

Vitalbans Oy

Varastokatu 8

13500 Hämeenlinna

FINLANDIA

Tel: +358 3 615 600

Fax: +358 3 618 3130

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

500 mg: 20701

1000 mg: 20702

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

Data wydania pierwszego Pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2012-10-26  
Data przedłużenia Pozwolenia:

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

06/10/2022