

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

VALIMAR, 1000 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 1000 mg metforminy chlorowodorku (*Metformini hydrochloridum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o przedłużonym uwalnianiu

Biała lub prawie biała tabletki w kształcie kapsułki, o wymiarach 21,1 mm na 10,1 mm z wytłoczeniem „XR1000” po jednej stronie i gładka po drugiej.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

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

VALIMAR można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub 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.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

*W monoterapii i w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi w leczeniu cukrzycy typu 2*

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

VALIMAR 1000 mg należy przyjmować raz na dobę podczas wieczornego posiłku. Maksymalna zalecana dawka to 2 tabletki na dobę.

VALIMAR 1000 mg jest wskazany w leczeniu podtrzymującym u pacjentów aktualnie leczonych metforminy chlorowodorkiem w dawce 1000 mg lub 2000 mg.

W razie zamiany produktów dobową dawkę produktu VALIMAR powinna być równoważna z aktualnie stosowaną dawką metforminy chlorowodorku.

U pacjentów leczonych metforminą w dawce powyżej 2000 mg na dobę, w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu, nie zaleca się zamiany leczenia na produkt VALIMAR.

U pacjentów rozpoczynających leczenie metforminy chlorowodorkiem zazwyczaj dawka początkowa produktu VALIMAR to 500 mg lub 750 mg raz na dobę podczas wieczornego posiłku.

Po 10-15 dniach należy dostosować dawkę na podstawie pomiarów stężenia glukozy we krwi. Stopniowe zwiększanie dawki może poprawić tolerancję produktu leczniczego w przewodzie pokarmowym.

Jeśli podawanie metforminy chlorowodorku o przedłużonym uwalnianiu w dawce 2000 mg raz na dobę nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii, można zamienić produkt na standardowy metforminy chlorowodorek o natychmiastowym uwalnianiu, w maksymalnej dawce 3000 mg na dobę.

W przypadku zamiany innego doustnego leku przeciwcukrzycowego na VALIMAR, należy odstawić poprzednio stosowany produkt leczniczy i zastosować produkt VALIMAR 500 mg, po czym odpowiednio dostosować dawkę i produkt VALIMAR 1000 mg stosować w sposób opisany powyżej.

#### *W skojarzeniu z insuliną*

Metformina i insulina mogą być stosowane jednocześnie w celu uzyskania lepszej kontroli stężenia glukozy we krwi. Zwykle początkowa dawka produktu VALIMAR to 1 tabletka 500 mg raz na dobę podczas wieczornego posiłku, natomiast dawkę insuliny dostosowuje się na podstawie wyników badania stężenia glukozy we krwi.

Po ustaleniu dawki można rozważyć zastosowanie produktu VALIMAR 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).

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

## *Dzieci i młodzież*

Z powodu braku danych, produktu VALIMAR nie należy stosować u dzieci.

## *W monoterapii (stan przedcukrzycowy)*

Zwykle stosuje się dawkę od 1000 do 1500 mg metforminy raz na dobę w czasie posiłku lub po posiłku. Lekarz ocenia, czy leczenie należy kontynuować, na podstawie regularnego badania poziomu glikemii oraz czynników ryzyka.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną metforminy chlorowodorek lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Każdy rodzaj ostrej kwasicy metabolicznej (takiej jak kwasica mleczanowa, cukrzycowa kwasica ketonowa).

Stan przedśpiączkowy w cukrzycy.

Ciężka niewydolność nerek (GFR <30 ml/min).

Ostre stany chorobowe wiążące się z ryzykiem zaburzeń czynności nerek, takie jak:

- odwodnienie,
- ciężkie zakażenie,
- wstrząs.

Choroby mogące być przyczyną niedotlenienia tkanek (szczególnie choroby o ostrym przebiegu lub zaostrzenie chorób przewlekłych), takie jak:

- niewyrównana niewydolność serca,
- niewydolność oddechowa,
- niedawno przebyty zawał mięśnia sercowego,
- wstrząs.

Niewydolność wątroby, ostre zatrucie alkoholem, alkoholizm.

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

#### *Kwasica mleczanowa*

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

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

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

Pacjentów i (lub) ich opiekunów należy poinformować o ryzyku wystąpienia kwasicy mleczanowej. Kwasicę mleczanową charakteryzuje występowanie duszności kwasicznej, bólu brzucha, skurczów

mięśni, astenii i hipotermii, po której następuje śpiączka. W razie wystąpienia podejrzanych objawów pacjent powinien odstawić metforminę i szukać natychmiastowej pomocy medycznej. Odchylenia od wartości prawidłowych w wynikach badań laboratoryjnych obejmują zmniejszenie wartości pH krwi (<7,35), zwiększenie stężenia mleczanów w osoczu (>5 mmol/l) oraz zwiększenie luki anionowej i stosunku mleczanów do pirogronianów.

#### *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 z ustabilizowaną, przewlekłą niewydolnością serca, jeżeli regularnie kontroluje się czynność serca i nerek.

Metformina jest przeciwwskazana u pacjentów z ostrą i niestabilizowaną 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 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).

#### *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.

#### *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 sulfonilomocznika lub meglitynidy).

Otoczka tabletki może być widoczna w stolcu. Należy poinformować o tym pacjenta.

### **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. Należy unikać spożywania alkoholu i produktów leczniczych zawierających alkohol.

#### *Środki kontrastowe zawierające jod*

Stosowanie metforminy musi być przerwane przed badaniem lub podczas badania obrazowego; nie wolno wznawiać 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*

Produkty lecznicze o wewnętrznej aktywności hiperglikemicznej (np. glikokortykosteroidy podawane w postaci o działaniu ogólnym 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.

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.

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

### Ciąża

Niekontrolowana cukrzyca w czasie ciąży (cukrzyca ciężarnych lub cukrzyca stała) wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wad wrodzonych i zwiększoną śmiertelnością okołoporodową.

Ograniczone dane dotyczące stosowania metforminy u kobiet w ciąży nie wskazują na zwiększone ryzyko występowania wad wrodzonych. Badania na zwierzętach nie wykazują szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka lub płodu, przebieg porodu czy rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3).

W razie planowania ciąży, jak i w czasie ciąży, zaleca się, aby stanu przedcukrzycowego i cukrzycy nie leczyć metforminą. W cukrzycy należy stosować insulinę i dążyć do utrzymania stężeń glukozy we krwi w zakresie jak najbardziej zbliżonym do prawidłowego, tak aby zmniejszyć ryzyko wad rozwojowych płodu.

### Karmienie piersią

Metformina przenika do mleka kobiecego. 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 mc./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 lub obsługiwanie maszyn.

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

#### 4.8 Działania niepożądane

Dane z badań klinicznych oraz dane uzyskane po wprowadzeniu produktu do obrotu wskazują, że działania niepożądane u pacjentów leczonych produktem zawierającym metforminę w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu są podobne pod względem rodzaju i ciężkości, do obserwowanych u pacjentów leczonych produktem zawierającym metforminę w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu.

Podczas rozpoczynania leczenia, najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi są: nudności, wymioty, biegunka, bóle brzucha i utrata apetytu, które w większości przypadków ustępują samoistnie. W celu zapobiegania ich wystąpieniu zaleca się powolne zwiększanie dawki.

W czasie leczenia metforminą mogą wystąpić niżej wymienione działania niepożądane. Częstość występowania została zdefiniowana następująco:  
bardzo często:  $\geq 1/10$ ; często:  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ; niezbyt często:  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ; rzadko:  $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ; bardzo rzadko:  $< 1/10\ 000$ .

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

##### Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

*Bardzo rzadko:*

Kwasica mleczanowa (patrz punkt 4.4).

Zmniejszenie wchłaniania witaminy B<sub>12</sub> ze zmniejszeniem jej stężenia w surowicy podczas długotrwałego stosowania metforminy. U pacjenta z niedokrwistością megaloblastyczną należy rozważyć taką etiologię.

##### Zaburzenia układu nerwowego:

*Często:*

Zaburzenia smaku.

##### Zaburzenia żołądka i jelit:

*Bardzo często:*

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, takie jak: nudności, wymioty, biegunka, bóle brzucha i utrata łaknienia. Te objawy niepożądane występują najczęściej na początku leczenia i w większości przypadków ustępują samoistnie. Aby im zapobiec, zaleca się przyjmowanie metforminy w czasie posiłku lub po posiłku. Powolne zwiększanie dawki może również poprawić tolerancję produktu w przewodzie pokarmowym.

##### Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

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, 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 po zastosowaniu metforminy chlorowodoru w dawkach do 85 g, jednak w takich przypadkach występowała kwasica mleczanowa. Znaczne przedawkowanie metforminy lub współistnienie innych czynników ryzyka może prowadzić do kwasicy mleczanowej. Kwasica mleczanowa jest stanem zagrażającym zdrowiu lub życiu i wymaga leczenia szpitalnego. Najskuteczniejszą metodą usuwania mleczanów i metforminy jest hemodializa.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Doustne leki hipoglikemizujące. Pochodne biguanidu, kod ATC: A10BA02

Metformina jest doustnym lekiem przeciwcukrzycowym z grupy pochodnych biguanidów, zmniejszającym stężenie glukozy w osoczu zarówno na czczo, jak i po posiłku. Nie pobudza wydzielania insuliny i dzięki temu nie powoduje hipoglikemii.

#### Mechanizm działania

Metformina wykazuje działanie przeciwcukrzycowe w następujących trzech mechanizmach:

- (1) zmniejszenia wytwarzania glukozy w wątrobie poprzez hamowanie glukoneogenezy i glikogenolizy;
- (2) zwiększenia wrażliwości na insulinę w mięśniach, poprzez poprawę obwodowego wychwyty glukozy i jej zużycia;
- (3) opóźnienia wchłaniania 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* - GLUT).

#### Działanie farmakodynamiczne

W badaniu klinicznym, zastosowanie metforminy łączyło się ze stabilizacją lub niewielkim zmniejszeniem masy ciała.

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, 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 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 stosującą jedynie dietę (43,3 zdarzeń/1000 pacjento-lat),  $p=0,0023$ , i w porównaniu z łącznymi wynikami dla grup leczonych pochodnymi sulfonilomocznika i insuliną w monoterapii (40,1 zdarzeń/1000 pacjento-lat),  $p=0,0034$ ;
- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka śmiertelności związanej z cukrzycą: u pacjentów stosujących metforminę - 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 klinicznych.

U wybranych pacjentów z cukrzycą typu 1 zastosowano metforminę w skojarzeniu z insuliną, lecz nie potwierdzono oficjalnie korzyści klinicznych takiego skojarzonego leczenia.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Po jednorazowym podaniu doustnym jednej tabletki VALIMAR 1000 mg po posiłku, średnie maksymalne stężenie metforminy w osoczu wynoszące 1214 ng/ml występuje średnio po około 5 godzinach (w zakresie od 4 do 10 godzin).

Wykazano, że u zdrowych ochotników, na czczo i po posiłku, VALIMAR 1000 mg jest biorównoważny z dawką 1000 mg produktu VALIMAR w dawce 500 mg pod względem  $C_{max}$  i AUC.

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



Zmienność wewnątrzsobnicza  $C_{max}$  i AUC dla metforminy chlorowodoru, w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, jest porównywalna do zmienności wewnątrzsobniczej obserwowanej po podawaniu metforminy chlorowodoru w tabletkach o natychmiastowym uwalnianiu. W przypadku podawania tabletek o przedłużonym uwalnianiu 1000 mg po posiłku, AUC zwiększa się o 77% ( $C_{max}$  zwiększa się o 26%, a  $T_{max}$  wydłuża się nieznacznie, o około 1 godzinę).

Posiłek nie ma wpływu na wchłanianie metforminy z produktu o przedłużonym uwalnianiu. Po wielokrotnym podawaniu metforminy chlorowodoru w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, w dawkach do 2000 mg, nie obserwowano kumulacji produktu.

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

### Szczególne grupy pacjentów

#### 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).

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane przedkliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród, nie ujawniają zagrożeń 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**

Blistry z folii Aluminium/PVC, w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania:

- 30 tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

- 60 tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych zaleceń 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**

Fairmed Healthcare GmbH  
Dorotheenstraße 48  
22301 Hamburg, Niemcy  
pv@fair-med.com

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

Pozwolenie nr 23266

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16.06.2016 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12.01.2021 r.

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