

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Diamed, 500 mg, tabletki powlekane
Diamed, 850 mg, tabletki powlekane
Diamed, 1000 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Diamed, 500 mg: każda tabletki powlekana zawiera 500 mg metforminy chlorowodorku, co odpowiada 390 mg metforminy

Diamed, 850 mg: każda tabletki powlekana zawiera 850 mg metforminy chlorowodorku, co odpowiada 662,9 mg metforminy

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Diamed 500 mg:

Biała, okrągła, obustronnie wypukła tabletki powlekana, z wygrawerowaną literą A po jednej stronie i cyframi 60 po drugiej.

Diamed 850 mg:

Biała, okrągła, obustronnie wypukła tabletki powlekana, z wygrawerowaną literą A po jednej stronie i cyframi 61 po drugiej.

Diamed 1000 mg:

Biała, owalna, obustronnie wypukła tabletki powlekana, z wygrawerowaną literą A po jednej stronie i cyframi 62 po drugiej. Tabletki nie posiadają funkcjonalnej linii podziału i dlatego nie mogą być dzielone.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie cukrzycy typu 2, szczególnie u pacjentów z nadwagą, gdy za pomocą leczenia dietetycznego i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać odpowiedniej kontroli glikemii.

- Pacjenci dorośli: produkt leczniczy Diamed może być stosowany w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub z insuliną.
- Dzieci w wieku powyżej 10 roku życia i młodzież: produkt leczniczy Diamed może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z insuliną.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Monoterapia i leczenie skojarzone z innymi doustnymi preparatami przeciwcukrzycowymi:

- Zazwyczaj stosowana dawka początkowa to 500 mg lub 850 mg metforminy chlorowodoru, 2 lub 3 razy na dobę, podawane w trakcie lub po posiłkach.

Po 10 do 15 dniach leczenia należy dostosować dawkę na podstawie pomiarów stężenia glukozy we krwi. Stopniowe zwiększanie dawki może poprawić tolerancję leku ze strony przewodu pokarmowego.

Maksymalna zalecana dawka metforminy chlorowodoru to 3 g na dobę, podawane w 3 dawkach podzielonych.

Jeśli jest planowana zamiana z innego doustnego preparatu przeciwcukrzycowego, należy odstawić poprzednio stosowany lek i rozpocząć leczenie metforminą zgodnie z dawkowaniem wskazanym powyżej.

Leczenie skojarzone z insuliną:

W celu uzyskania lepszej kontroli stężenia glukozy we krwi, metformina i insulina mogą być stosowane jednocześnie. Zazwyczaj dawka początkowa metforminy chlorowodoru to 500 mg lub 850 mg, podawane 2 lub 3 razy na dobę, natomiast dawkę insuliny ustala się na podstawie stężenia glukozy we krwi.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku, ze względu na możliwość pogorszenia czynności nerek, dawkowanie metforminy powinno być ustalone na podstawie oceny czynności nerek. Podczas leczenia konieczne jest regularne kontrolowanie czynności nerek (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Monoterapia i leczenie skojarzone z insuliną:

- Produkt leczniczy Diamed można stosować u dzieci w wieku powyżej 10 lat oraz u młodzieży.
- Zazwyczaj dawka początkowa to 500 mg lub 850 mg metforminy chlorowodoru, jeden raz na dobę, podawane w trakcie lub po posiłkach.

Po 10 do 15 dniach leczenia należy dostosować dawkę na podstawie pomiaru stężenia glukozy we krwi. Stopniowe zwiększanie dawki może poprawić tolerancję leku ze strony przewodu pokarmowego. Maksymalna zalecana dawka metforminy chlorowodoru wynosi 2 g na dobę, podawane w 2 lub 3 dawkach podzielonych.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na metforminy chlorowodorek lub inne składniki produktu leczniczego wymienione w punkcie 6.1;
- cukrzycowa kwasica ketonowa, stan przedśpiączkowy w cukrzycy;
- niewydolność nerek lub zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny < 60 ml/min);
- ostre stany, które mogą doprowadzić do zaburzeń czynności nerek, takie jak:
 - odwodnienie,
 - ciężkie zakażenie,
 - wstrząs,
 - donaczyniowe stosowanie jodowych środków kontrastowych (patrz punkt 4.4),
- ostre lub przewlekłe choroby, które mogą spowodować niedotlenienie 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 rzadko występującym, lecz ciężkim powikłaniem metabolicznym, spowodowanym kumulacją metforminy (o wysokiej śmiertelności w przypadku niezastosowania w porę odpowiedniego leczenia). Odnotowane przypadki kwasicy mleczanowej występowały głównie u pacjentów z cukrzycą i znacznymi zaburzeniami czynności nerek. Kwasicy mleczanowej można i należy zapobiegać poprzez monitorowanie innych sprzyjających czynników ryzyka, takich jak: niedostatecznie kontrolowana cukrzyca, ketoza, długotrwałe głodzenie, nadużywanie alkoholu, niewydolność wątroby oraz inne stany związane z niedotlenieniem.

Rozpoznanie:

Ryzyko kwasicy mleczanowej musi być brane pod uwagę w przypadku niespecyficznych objawów, takich jak kurcze mięśni współistniejące z dolegliwościami ze strony przewodu pokarmowego, bólem brzucha i znacznym osłabieniem.

Następstwem może być oddech kwasiczny, ból brzucha oraz hipotermia i śpiączka. W badaniach diagnostycznych stwierdza się: zmniejszenie pH krwi, stężenie mleczanów w osoczu powyżej 5 mmol/l i zwiększenie luki anionowej oraz zwiększenie stosunku stężenia mleczanów do stężenia pirogronianów we krwi. W przypadku podejrzenia kwasicy metabolicznej należy przerwać stosowanie metforminy i natychmiast poddać pacjenta hospitalizacji (patrz punkt 4.9).

Czynność nerek

Ponieważ metformina jest wydalana przez nerki, przed rozpoczęciem leczenia oraz regularnie w trakcie leczenia należy oznaczać klirens kreatyniny (można go obliczyć na podstawie stężeń kreatyniny w surowicy przy pomocy wzoru Cockcrofta-Gaulta):

- co najmniej raz w roku u pacjentów z prawidłową czynnością nerek,
- co najmniej dwa do czterech razy w roku u pacjentów z klirensem kreatyniny na dolnej granicy normy oraz u osób w podeszłym wieku.

Pogorszenie czynności nerek u pacjentów w podeszłym wieku występuje często i bezobjawowo. Szczególną ostrożność należy zachować w przypadkach, w których może dojść do zaburzenia czynności nerek, np. na początku stosowania leków obniżających ciśnienie krwi lub leków moczopędnych oraz na początku leczenia niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym (NLPZ).

Podawanie środków kontrastujących zawierających jod

Dożylnie podanie środków kontrastujących zawierających jod w trakcie badań radiologicznych może spowodować niewydolność nerek. Leczenie metforminą musi być przerwane przed badaniem i (lub) na czas wykonywania badania. Leczenie można wznowić nie wcześniej niż po 48 godzinach od badania, jedynie po ponownej ocenie czynności nerek i stwierdzeniu, że jest ona prawidłowa (patrz punkt 4.5).

Zabiegi chirurgiczne

Stosowanie metforminy musi być przerwane na 48 godzin przed planowanym zabiegiem chirurgicznym ze znieczuleniem ogólnym, dordzeniowym lub zewnątrzoponowym. Leczenie nie może być wznowione wcześniej niż po upływie 48 godzin od zabiegu lub wznowieniu żywienia doustnego i tylko po stwierdzeniu, że czynność nerek jest prawidłowa.

Dzieci i młodzież

Przed rozpoczęciem leczenia metforminą należy potwierdzić rozpoznanie cukrzycy typu 2.

W kontrolowanych badaniach klinicznych trwających jeden rok, nie wykazano wpływu podawania metforminy na rozwój i dojrzewanie, niemniej jednak brak jest badań długoterminowych dotyczących tego zagadnienia. W związku z powyższym, zaleca się uważną obserwację wpływu metforminy na wymienione parametry u dzieci leczonych tym produktem, zwłaszcza u dzieci przed okresem dojrzewania.

Dzieci w wieku od 10 do 12 lat

Do kontrolowanych badań klinicznych prowadzonych u dzieci i młodzieży włączono tylko 15 pacjentów w wieku od 10 do 12 lat. Chociaż skuteczność i bezpieczeństwo stosowania metforminy u tych dzieci nie różni się od skuteczności i bezpieczeństwa u starszych dzieci i młodzieży, zaleca się szczególną ostrożność przy stosowaniu metforminy u dzieci w wieku od 10 do 12 lat.

Inne środki ostrożności

W trakcie stosowania metforminy wszyscy pacjenci powinni przestrzegać zaleceń diety dotyczących regularnego przyjmowania węglowodanów w ciągu całego dnia. Pacjenci z nadwagą powinni stosować dietę niskokaloryczną.

Rutynowe badania laboratoryjne zalecane w cukrzycy należy wykonywać regularnie.

Metformina stosowana w monoterapii nigdy nie wywołuje hipoglikemii, jednak zaleca się ostrożność w przypadku, kiedy jest stosowana jednocześnie z insuliną lub pochodnymi sulfonilomocznika.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania metforminy z następującymi substancjami:

Alkohol

Ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej wzrasta w sytuacji ostrego zatrucia alkoholem, szczególnie w przypadku:

- głodzenia lub niedożywienia,
- niewydolności wątroby.

Należy unikać spożywania alkoholu i produktów zawierających alkohol.

Środki kontrastujące zawierające jod (patrz punkt 4.4)

Donaczyniowe podawanie środków kontrastujących zawierających jod może prowadzić do niewydolności nerek, co z kolei powoduje kumulację metforminy i zwiększenie ryzyka wystąpienia kwasicy mleczanowej.

Podawanie metforminy należy przerwać przed badaniem lub na czas badania. Leczenie można wznowić nie wcześniej niż po 48 godzinach od badania, jedynie po ponownej ocenie czynności nerek i stwierdzeniu, że jest ona prawidłowa.

Metforminę należy stosować ostrożnie z następującymi substancjami:

Glikokortykosteroidy (podawane ogólnoustrojowo i miejscowo) i sympatykomimetyki i diuretyki posiadające wewnętrzną aktywność hiperglikemiczną.

Należy poinformować pacjenta, że konieczna może być częstsza kontrola stężenia glukozy we krwi, szczególnie na początku leczenia. W razie potrzeby należy indywidualnie dostosować dawkę metforminy w czasie jednoczesnego stosowania odpowiedniego produktu leczniczego oraz po jego odstawieniu.

Inhibitory ACE mogą obniżać poziom glukozy we krwi. Dlatego może być konieczne dostosowanie dawki chlorowodoru metforminy w trakcie i po dodaniu lub odstawieniu tych leków.

Leki moczopędne, zwłaszcza diuretyki pętlowe

Leki te mogą zwiększać ryzyko kwasicy mleczanowej ze względu na możliwość zaburzenia czynności nerek.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Niekontrolowana cukrzyca podczas ciąży (cukrzyca ciężarnych lub cukrzyca utrwalona) jest związana z podwyższonym ryzykiem wystąpienia wad wrodzonych i umieralności okołoporodowej.

Ograniczona ilość danych dotyczących stosowania metforminy u kobiet ciężarnych nie wskazuje na zwiększone ryzyko występowania wad wrodzonych. Badania na zwierzętach nie wskazują na szkodliwe działanie na ciążę, rozwój zarodka lub płodu, poród i rozwój dziecka po urodzeniu (patrz punkt 5.3).

Jeśli pacjentka planuje ciążę lub jest w ciąży, nie zaleca się leczenia cukrzycy metforminą. Cukrzycę u ciężarnych należy leczyć insuliną, w celu utrzymania stężenia glukozy we krwi w zakresie możliwie najbliższym wartościom prawidłowym, co zmniejsza ryzyko wad rozwojowych u płodu.

Karmienie piersią

Metformina wydzielana jest z mlekiem matki. Nie zaobserwowano działań niepożądanych u noworodków i (lub) niemowląt karmionych piersią. Jednak, ponieważ dostępne dane są ograniczone, podczas karmienia piersią nie zaleca się leczenia metforminą. Decyzję o tym, czy zaprzestać karmienia piersią należy podjąć, biorąc pod uwagę potencjalne korzyści z karmienia piersią i potencjalne ryzyko działań niepożądanych u dziecka.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Metformina stosowana w monoterapii nie wywołuje hipoglikemii i dlatego nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

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

4.8 Działania niepożądane

W trakcie rozpoczynania leczenia najczęstszymi działaniami niepożądanymi są nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha i utrata apetytu, które w większości przypadków ustępują samoistnie. W celu zapobiegania ich wystąpieniu zaleca się przyjmowanie metforminy w 2 lub 3 dawkach na dobę i powolne zwiększanie dawek.

W czasie leczenia metforminą mogą wystąpić następujące działania niepożądane. Częstość ich występowania określono następująco:

Bardzo często (>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 ($< 1/10\ 000$)

Nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

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

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 metforminy w 2 lub 3 dawkach na dobę w czasie lub po posiłkach. Stopniowe zwiększanie dawki może poprawić tolerancję leku ze strony przewodu pokarmowego.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

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

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Bardzo rzadko: kwasica mleczanowa (patrz punkt 4.4).

Zmniejszenie wchłaniania witaminy B₁₂ ze zmniejszeniem jej stężenia w surowicy podczas długotrwałego stosowania metforminy. Zaleca się rozważenie takiej etiologii u pacjentów z niedokrwistością megaloblastyczną.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

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

Dzieci i młodzież

Z danych opublikowanych po wprowadzeniu leku do obrotu i kontrolowanych badań klinicznych na ograniczonej populacji dziecięcej w wieku od 10 do 16 lat leczonych przez rok metforminą wynika, że charakter i nasilenie działań niepożądanych są podobne jak w grupie 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 krajowego systemu zgłaszania do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych {aktualny adres, nr telefonu i faksu ww. Departamentu}, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Po dawkach metforminy chlorowodoru w dawce do 85 g nie obserwowano hipoglikemii, chociaż w takich przypadkach występowała kwasica mleczanowa. Znaczne przedawkowanie metforminy lub współistniejące czynniki ryzyka mogą prowadzić do kwasicy mleczanowej. Kwasica mleczanowa wymaga natychmiastowej pomocy medycznej i musi być leczona w szpitalu. Najskuteczniejszą metodą usunięcia mleczanów i metforminy jest hemodializa.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki obniżające poziom glukozy we krwi, pochodne biguanidu.
Kod ATC: A10BA02

Metformina jest pochodną biguanidu o właściwościach przeciwhiperglykemicznych, zmniejszającą stężenie glukozy we krwi zarówno na czczo, jak i po posiłku. Nie stymuluje wydzielania insuliny, w związku z czym nie wywołuje hipoglikemii.

Metformina może działać poprzez 3 mechanizmy:

1. zmniejszenie wytwarzania glukozy w wątrobie poprzez zahamowanie glukoneogenezy i glikogenolizy;
2. w mięśniach, poprzez zwiększenie wrażliwości receptorów na insulinę, poprawę obwodowego wychwytywania glukozy i jej zużycia;
3. opóźnienie wchłaniania glukozy w jelitach.

Metformina pobudza wewnątrzkomórkową syntezę glikogenu poprzez wpływ na syntezę glikogenu.

Metformina zwiększa zdolność transportu wszystkich znanych dotychczas rodzajów błonowych transporterów glukozy (GLUT).

U ludzi, niezależnie od wpływu na glikemię, metformina wywiera korzystne działanie na metabolizm lipidów. W średniookresowych i długookresowych kontrolowanych badaniach klinicznych wykazano, że metformina w dawkach terapeutycznych zmniejsza stężenie cholesterolu całkowitego, frakcji LDL cholesterolu i triglicerydów.

Skuteczność kliniczna:

W prospektywnym, randomizowanym badaniu (UKPDS) udowodniono długotrwałą korzyść wynikającą z intensywnej kontroli stężenia glukozy we krwi u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2. Analiza wyników uzyskanych u pacjentów z nadwagą leczonych metforminą, u których leczenie za pomocą samej diety było nieskuteczne, wykazała:

- znaczące zmniejszenie całkowitego ryzyka powikłań cukrzycy w grupie leczonej metforminą (29,8 przypadków/1000 pacjento-lat) w odniesieniu do grupy pacjentów stosujących tylko dietę (43,3 przypadków/1000 pacjento-lat), $p=0,0023$, jak też w odniesieniu do grup pacjentów leczonych pochodnymi sulfonilomocznika i insuliną w monoterapii (40,1 przypadków/1000 pacjento-lat), $p=0,0034$;
- znaczące zmniejszenie całkowitego ryzyka śmiertelności związanej z cukrzycą: w przypadku grupy leczonej metforminą 7,5 przypadków/1000 pacjento-lat, w grupie stosującej tylko dietę 12,7 przypadków/1000 pacjento-lat, $p=0,017$;
- znaczące zmniejszenie całkowitego ryzyka śmiertelności ogólnej: w grupie pacjentów leczonych metforminą 13,5 przypadków/1000 pacjento-lat, w odniesieniu do grupy stosującej tylko dietę 20,6 przypadków/1000 pacjento-lat, ($p=0,011$), jak też w odniesieniu do grup pacjentów leczonych połączeniem pochodnych sulfonilomocznika i insuliny w monoterapii - 18,9 przypadków/1000 pacjento-lat, ($p=0,021$);
- znaczące zmniejszenie całkowitego ryzyka zawału serca: w grupie leczonej metforminą 11 przypadków/1000 pacjento-lat, w grupie stosującej tylko dietę 18 przypadków/1000 pacjento-lat, ($p=0,01$).

Nie wykazano korzyści klinicznych w leczeniu metforminą jako lekiem drugiego rzutu w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem.

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

Dzieci i młodzież

Z kontrolowanych badań klinicznych wynika, że w ograniczonej populacji dzieci w wieku od 10 do 16 lat leczonych metforminą przez okres roku, kontrola glikemii była podobna, jak w grupie dorosłych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym metforminy chlorowodorku T_{max} jest osiągane po około 2,5 godzinach. Całkowita biodostępność po podaniu tabletek zawierających 500 mg lub 850 mg metforminy chlorowodorku w postaci tabletek u zdrowych ochotników wynosi w przybliżeniu 50 - 60 %. Po podaniu doustnym około 20 - 30 % jest wydalane z kałem jako frakcja niewchłonięta.

Po podaniu doustnym wchłanianie metforminy ulega wysyceniu i nie jest całkowite. Przyjmuje się, iż farmakokinetyka wchłaniania metforminy jest nieliniowa.

W trakcie stosowania metforminy w zalecanych dawkach i schematach dawkowania stężenie w osoczu krwi w stanie stacjonarnym występuje w ciągu 24 do 48 godzin i jest zazwyczaj mniejsze niż 1 $\mu\text{g/ml}$. W kontrolowanych badaniach klinicznych, maksymalne stężenie metforminy w osoczu krwi (C_{max}) nie przekraczało 4 $\mu\text{g/ml}$, nawet w przypadku dawek maksymalnych.

Pokarm zmniejsza i nieznacznie opóźnia wchłanianie metforminy. Po podaniu dawki 850 mg metforminy obserwowano zmniejszenie stężenia maksymalnego w osoczu krwi o 40 %, zmniejszenie AUC (pole pod krzywą) o 25 % i wydłużenie czasu do wystąpienia stężenia maksymalnego o 35 minut. Znaczenie kliniczne tych zmian nie jest znane.

Dystrybucja

Metformina, w nieznacznym stopniu, wiąże się z białkami osocza. Metformina przenika do erytrocytów. Maksymalne stężenie we krwi jest mniejsze niż stężenie maksymalne w osoczu i występuje prawie w jednakowym czasie. Najprawdopodobniej krwinki czerwone reprezentują drugi kompartment dystrybucji. Średnia objętość dystrybucji (V_d) mieści się w zakresie 63 - 276 litrów.

Metabolizm

Metformina jest wydalana w postaci niezmienionej z moczem. U ludzi nie zidentyfikowano żadnych metabolitów.

Eliminacja

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

W przypadku zaburzonej czynności nerek, klirens nerkowy zmniejsza się proporcjonalnie do klirensu kreatyniny, w wyniku tego okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wydłuża się, prowadząc do zwiększenia stężenia metforminy w osoczu krwi.

Dzieci i młodzież

Badania z dawką pojedynczą: po podaniu pojedynczej dawki 500 mg metforminy chlorowodorku u dzieci wykazano, że profil farmakokinetyczny jest podobny, jak u zdrowych dorosłych.

Badania z dawką wielokrotną: dane pochodzą z jednego badania. Po wielokrotnym podaniu dawki 500 mg dwa razy na dobę przez 7 dni u dzieci maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) i ekspozycja ogólnoustrojowa (AUC_{0-t}) były mniejsze odpowiednio o 33% i 40% w porównaniu do wartości u dorosłych z cukrzycą, otrzymujących wielokrotne dawki 500 mg dwa razy na dobę przez 14 dni. Ponieważ dawkę leku ustala się indywidualnie, w zależności od stężenia glukozy we krwi, dane te mają ograniczone znaczenie kliniczne.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne uzyskane w konwencjonalnych badaniach dotyczących bezpieczeństwa stosowania, farmakologii, toksyczności po wielokrotnym podaniu, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na reprodukcję u ludzi nie wskazują na niebezpieczeństwo stosowania u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Substancje pomocnicze:

Powidon

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Hypromeloza

Makrogol

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PVdC/Aluminium.

Blistry PVC/Aluminium.

Diamed 500 mg i 850 mg: opakowania zawierają 20, 28, 30, 40, 42, 50, 56, 60, 70, 80, 84, 90, 98, 100, 120, 180, 200, 300 lub 400 tabletek powlekanych w blistrach zawierających 10 lub 14 tabletek powlekanych.

Diamed 1000 mg: opakowania zawierają 20, 30, 40, 50, 56, 60, 70, 80, 90, 98, 100, 120 lub 180 tabletek powlekanych w blistrach zawierających 10 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Każdy niewykorzystany produkt lub zużyty materiał medyczny należy usunąć zgodnie z lokalnymi wytycznymi.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Medreg s.r.o.

Krčmářovská 223/33

196 00 Prague

Republika Czeska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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