

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AVAMINA, 500 mg, tabletki powlekane
AVAMINA, 850 mg, tabletki powlekane
AVAMINA, 1000 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Avamina, 500 mg

Jedna tabletki powlekana zawiera 500 mg chlorowodoru metforminy, co odpowiada 390 mg metforminy (*Metformini hydrochloridum*).

Avamina, 850 mg

Jedna tabletki powlekana zawiera 850 mg chlorowodoru metforminy, co odpowiada 663 mg metforminy (*Metformini hydrochloridum*).

Avamina, 1000 mg

Jedna tabletki powlekana zawiera 1000 mg chlorowodoru metforminy, co odpowiada 780 mg metforminy (*Metformini hydrochloridum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Avamina, 850 mg: Tabletki powlekane barwy białej, okrągłe, dwuwypukłe, z wytłoczoną literą „A” na jednej stronie i cyframi „60” na drugiej.

Avamina, 850 mg: Tabletki powlekane barwy białej, okrągłe, dwuwypukłe, z wytłoczoną literą „A” na jednej stronie i cyframi „61” na drugiej.

Avamina, 1000 mg: Tabletki powlekane barwy białej, owalne, dwuwypukłe, z wytłoczoną literą „A” na jednej stronie i cyframi „62” na drugiej.

Linia podziału na tabletki nie jest przeznaczona do dzielenia tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

- U dorosłych tabletki powlekane Avamina można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną.
- U dzieci w wieku powyżej 10 lat i młodzieży tabletki powlekane Avamina można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z insuliną.

Wykazano zmniejszenie powikłań cukrzycy u pacjentów z cukrzycą typu 2 i nadwagą, leczonych metforminą jako lekiem pierwszego rzutu, po niepowodzeniu leczenia dietą (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

Monoterapia i w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi

Zazwyczaj dawka początkowa wynosi 500 mg lub 850 mg chlorowodoru metforminy 2 lub 3 razy na dobę podawana 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 leku ze strony przewodu pokarmowego.

Maksymalna zalecana dawka chlorowodoru metforminy wynosi 3 g na dobę, podana w trzech oddzielnych dawkach.

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

Stosowanie z insuliną

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

Pacjenci w wieku podeszłym

Z uwagi na ryzyko obniżenia czynności nerek u pacjentów w podeszłym wieku dawkę chlorowodoru metforminy należy ustalić na podstawie czynności nerek. 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 (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). Dawka początkowa nie jest większa niż połowa dawki maksymalnej.
30–44	1000 mg	
< 30	-	Metformina jest przeciwwskazana.

Dzieci i młodzież

Monoterapia i leczenie skojarzone z insuliną

Tabletki powlekane Avamina można stosować u dzieci w wieku powyżej 10 lat i młodzieży. Zazwyczaj dawka początkowa wynosi 500 mg lub 850 mg chlorowodoru metforminy raz na dobę, podawana 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 leku ze strony przewodu pokarmowego. Maksymalna zalecana dawka chlorowodoru metforminy wynosi 2 g na dobę podana w 2 lub 3 dawkach podzielonych.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na metforminę lub którąkolwiek substancję pomocniczą (patrz punkt 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 choroby wiążące się z ryzykiem zaburzenia czynności nerek: odwodnienie, ciężkie zakażenie, wstrząs.
- Choroby mogące być przyczyną niedotlenienia tkanek (zwłaszcza stan ostry lub zaostrzenie przewlekłej choroby):
 - niewyrównana niewydolność serca,
 - niewydolność serca lub oddechowa,
 - niedawno przeżyty 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.

U pacjentów w podeszłym wieku zaburzenie czynności nerek występuje często i jest bezobjawowe. Szczególną ostrożność należy zachować w sytuacjach, w których czynność nerek może być zaburzona, na przykład z powodu odwodnienia lub na początku stosowania leków moczopędnych obniżających ciśnienie krwi, oraz na początku leczenia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ).

W takich przypadkach zaleca się kontrolę czynności nerek przed rozpoczęciem leczenia metforminą.

Czynność serca

Pacjenci z niewydolnością serca są bardziej narażeni na niedotlenienie i niewydolność nerek. U

pacjentów ze stabilną chroniczną niewydolnością serca metformina może być stosowana wyłącznie przy regularnej kontroli czynności serca i funkcji nerek.

U pacjentów z ostrą i niestabilną niewydolnością serca metformina jest przeciwwskazane (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.

Dzieci i młodzież

Przed rozpoczęciem leczenia metforminą należy potwierdzić rozpoznanie cukrzycy typu 2.

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

Dzieci w wieku od 10 do 12 lat

W kontrolowanych badaniach klinicznych prowadzonych na dzieciach wzięło udział jedynie 15 pacjentów w wieku od 10 do 12 lat. Choć skuteczność i bezpieczeństwo 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 ostrzeżenia

- 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 w razie stosowania jej w skojarzeniu z insuliną lub innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (np. pochodne sulfonilomocznika lub meglitynidy).

4.5 Interakcje z innymi lekami 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 pętłowe.

W razie rozpoczynania stosowania lub stosowania takich produktów w skojarzeniu z metforminą, konieczne jest dokładne monitorowanie czynności nerek.

Produkty lecznicze o działaniu hiperglikemizującym (jak glikokortykosteroidy (podawane ogólne i miejscowo) oraz sympatykomimetyki)

Może być konieczna częstsza kontrola stężenia glukozy we krwi, zwłaszcza na początku leczenia. Jeśli to konieczne, należy dostosować dawkę metforminy w trakcie jednoczesnego stosowania z powyższymi lekami i po ich odstawieniu.

Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE) mogą zmniejszać stężenie glukozy we krwi. Dlatego dostosowanie dawki chlorowodoru metforminy może być konieczne w czasie i po zastosowaniu lub odstawieniu takich leków.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Niekontrolowana cukrzyca w czasie ciąży (cukrzyca ciężarnych lub cukrzyca stała) wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia wad wrodzonych i umieralności okołoporodowej.

Ograniczona ilość danych dotyczących stosowania metforminy u kobiet w ciąży nie wskazuje na zwiększone ryzyko wystąpienia wad wrodzonych. Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu metforminy na przebieg ciąży, rozwój zarodka i płodu, poród i rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3).

U kobiet z cukrzycą planujących ciążę lub będących w ciąży nie zaleca się stosowania metforminy. Zalecana jest insulina w celu utrzymania właściwego stężenia glukozy we krwi, co zmniejsza ryzyko wad rozwojowych płodu.

Karmienie piersią

Metformina przenika do mleka kobiecego. U noworodków i niemowląt karmionych piersią nie obserwowano żadnych działań niepożądanych. Jednak, ze względu na dostępność jedynie ograniczonych danych, nie zaleca się karmienia piersią podczas leczenia metforminą. Decyzję o zaprzestaniu karmienia piersią należy podjąć biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią i potencjalne zagrożenie wystąpieniem działań niepożądanych u dziecka.

Płodność

Nie stwierdzono wpływu metforminy na płodność samców i samic szczura podawanej w dawkach aż do 600 mg/kg mc./dobę, to znaczy około 3 razy większych niż maksymalna zalecana dobową dawką u ludzi w przeliczeniu na powierzchnię ciała.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

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

4.8 Działania niepożądane

Na początku stosowania metforminy najczęściej występują nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha i utrata apetytu, które w większości przypadków ustępują samoistnie. W celu zapobiegania ich wystąpieniu zaleca się przyjmowanie metforminy 2 lub 3 dawkach na dobę i powolne zwiększanie dawki.

W czasie leczenia metforminą mogą wystąpić następujące działania niepożądane. Częstość definiuje się w następujący sposób:

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 ($< 1/10\ 000$),

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

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo rzadko:

kwasica mleczanowa (patrz punkt 4.4)

Zmniejszenie wchłaniania witaminy B₁₂ i zmniejszenie jej stężenia w surowicy podczas długotrwałego leczenia metforminą. 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 im zapobiec, zaleca się podawanie metforminy 2 lub 3 razy na dobę, w czasie posiłków lub bezpośrednio po posiłkach. Stopniowe zwiększanie dawki może poprawić tolerancję leku ze strony przewodu pokarmowego.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo rzadko:

pojedyncze zgłoszenia dotyczyły nieprawidłowych wyników badań czynności wątroby lub zapalenia wątroby ustępujące po odstawieniu metforminy.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo rzadko:

reakcje skórne, takie jak rumień, świąd, pokrzywka.

Dzieci i młodzież

Dane z publikacji, z obserwacji po wprowadzeniu leku na rynek oraz z kontrolowanych badań klinicznych na ograniczonej populacji dziecięcej w wieku od 10 do 16 lat leczonej przez 1 rok wskazują, że działania niepożądane mają podobny charakter i nasilenie jak w populacji osób 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
02-222 Warszawa; Tel.: + 48 22 49 21 301; Faks: + 48 22 49 21 309
e-mail: ndl@urpl.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 metforminy lub współistnienie innych czynników ryzyka może spowodować kwasicę mleczanową. 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, biguanidy.
Kod ATC: A10BA02

Mechanizm działania

Metformina jest pochodną biguanidu o właściwościach przeciwhiperqlikemicznych, 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 inhibicję glukoneogenezy i glikogenolizy;
- (2) zwiększanie wrażliwości na insulinę w mięśniach przez wzrost obwodowego wychwytu glukozy i jej zużycia;
- (3) opóźnianie absorpcji glukozy w jelicie.

Metformina pobudza wewnątrzkomórkową syntezę glikogenu działając na syntazę glikogenu. Metformina zwiększa zdolności transportowe wszystkich znanych rodzajów nośników glukozy przez błony komórkowe (GLUT).

Działanie farmakodynamiczne

W badaniach klinicznych, stosowanie metforminy było związane z ustabilizowaniem masy ciała lub jej nieznaczną utratą.

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

Skuteczność kliniczna

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 metforminą po nieskutecznym leczeniu samą dietą wykazała:

- Istotne zmniejszenie absolutnego ryzyka powikłań cukrzycowych w grupie leczonej metforminą (29,8 przypadków /1000 pacjentolat) w porównaniu z samą dietą (43,3 przypadków /1000 pacjentolat), $p=0,0023$ i w porównaniu z grupami leczonymi pochodnymi sulfonylomocznika lub insuliną w monoterapii (40,1 przypadków /1000 pacjentolat), $p=0,0034$.

- Istotne zmniejszenie absolutnego ryzyka śmiertelności związanej z cukrzycą: w grupie leczonej metforminą - 7,5 przypadków/1000 pacjentolat, sama dieta 12,7 przypadków/1000 pacjentolat, $p=0,017$.
- Istotne zmniejszenie absolutnego ryzyka śmiertelności ogólnej: metformina 13,5 przypadków/1000 pacjentolat w porównaniu z samą dietą 20,6 przypadków /1000 pacjentolat ($p=0,011$) oraz w porównaniu z grupami leczonymi pochodnymi sulfonilomocznika lub insuliną w monoterapii 18,9 przypadków/1000 pacjentolat ($p=0,021$).
- Istotne zmniejszenie absolutnego ryzyka zawału serca: metformina 11 przypadków/1000 pacjentolat, sama dieta 18 przypadków/1000 pacjentolat ($p=0,01$).

W przypadku stosowania 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 metforminę w skojarzeniu z insuliną, ale korzyści kliniczne tego połączenia nie zostały formalnie ustalone.

Dzieci i młodzież

Kontrolowane badania kliniczne na ograniczonej populacji dziecięcej w wieku od 10 do 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 maksymalne stężenie metforminy w osoczu (C_{max}) występuje po 2,5 godzinach (t_{max}). U zdrowych ochotników całkowita dostępność biologiczna po podaniu tabletki chlorowodoru metforminy 500 mg lub 850 mg sięga 50-60%. Około 20-30% dawki doustnej jest wydalane z kałem jako frakcja niewchłonięta.

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

W przypadku stosowania zalecanych dawek chlorowodoru metforminy i schematów dawkowania stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym występuje w czasie od 24 do 48 godzin i zwykle jest mniejsze niż 1 $\mu\text{g/ml}$. W kontrolowanych badaniach klinicznych maksymalne stężenie metforminy w osoczu (C_{max}) nie przekracza 5 $\mu\text{g/ml}$, nawet po zastosowaniu dawek maksymalnych.

Pokarm zmniejsza i nieznacznie opóźnia absorpcję metforminy. W przypadku podania dawki 850 mg obserwowano o 40% niższe stężenie maksymalne w osoczu, o 25% mniejszą powierzchnię pod krzywą (AUC) oraz wydłużenie o 35 minut czasu wystąpienia stężenia maksymalnego w osoczu. Kliniczne znaczenie tych zmian jest nieznane.

Dystrybucja

Wiązanie z białkami osocza jest bardzo nieznaczne. Metformina przenika do erytrocytów. Maksymalne stężenie leku we krwi jest mniejsze niż w osoczu i występuje mniej więcej w tym samym czasie. Krwinki czerwone stanowią prawdopodobnie dodatkowy kompartment 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 zmniejsza się proporcjonalnie do klirensu kreatyniny, w związku z czym okres półtrwania eliminacji jest wydłużony, co prowadzi do zwiększenia stężenia metforminy w osoczu.

Szczególne grupy pacjentów

Niewydolność nerek

Dostępne dane dotyczące pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek są niewystarczające. Brak wiarygodnego oszacowania 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 podaniu pojedynczej dawki chlorowodoru metforminy 500 mg u dzieci obserwowano podobny profil farmakokinetyczny jak u zdrowych osób dorosłych.

Badania z dawką wielokrotną: dostępne są dane tylko z jednego badania. Po stosowaniu dawki 500 mg dwa razy na dobę przez 7 dni u dzieci maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) i ekspozycja układowa (AUC_{0-t}) były mniejsze odpowiednio o 33% i 40% w porównaniu z dorosłymi osobami chorymi na cukrzycę, u których stosowano dawki wielokrotne 500 mg dwa razy na dobę przez 14 dni. W związku z tym, że dawkę leku ustala się indywidualnie na podstawie stężenia glukozy we krwi, dane te mają ograniczone znaczenie kliniczne.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Powidon K-90
Magnezu stearynian

Otoczka:

Hypromeloz 5cP
Makrogol 400 i Makrogol 6000

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

30, 60, 90, 120 tabletek powlekanych w opakowaniach typu blister (PVC/PVDC/Aluminium lub PVC/Aluminium) po 10 tabletek powlekanych, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania leku

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

BIOTON S.A.
ul. Starościńska 5
02-516 Warszawa

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

500 mg	16462
850 mg	16463
1000 mg	16464

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 8.02.2010
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 31.08.2015

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO