

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sophamet, 850 mg, tabletki powlekane.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę zawiera 850 mg metforminy chlorowodorku (*Metformini hydrochloridum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Sorbitol 2 mg na tabletkę, laktoza jednowodna 5,5 mg na tabletkę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Białe, podłużne, obustronnie wypukłe, tabletki powlekane z linią podziału po obu stronach, o długości 20 mm i szerokości 8 mm.

Linia podziału na tabletkę ułatwia tylko jej przełamanie, w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie cukrzycy typu 2, zwłaszcza u pacjentów z nadwagą, gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi.

- U dorosłych produkt leczniczy Sophamet można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną.
- U dzieci w wieku od 10 lat i u nastolatków produkt leczniczy Sophamet można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z insuliną.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

W monoterapii i w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi:

Zazwyczaj dawka początkowa to jedna tabletkę (500 mg lub 850 mg) chlorowodorku metforminy przyjmowana 2 lub 3 razy na dobę w czasie lub po posiłku. Po 10-15 dniach należy dostosować dawkę na podstawie stężenia glukozy w krwi. Powolne zwiększanie dawki może poprawić tolerancję ze strony przewodu pokarmowego. Maksymalna zalecana dawka dobową chlorowodorku metforminy wynosi 3 g przyjmowane w 3 dawkach podzielonych.

W przypadku planowanej zamiany innego doustnego leku przeciwcukrzycowego na metforminę należy odstawić stosowany wcześniej lek i rozpocząć podawanie metforminy w wyżej podanych dawkach.

W skojarzeniu z insuliną:

Metforminę i insulinę można stosować w skojarzeniu w celu uzyskania lepszej kontroli stężenia glukozy w krwi. Zazwyczaj dawka początkowa chlorowodorku metforminy to jedna tabletkę (500 mg lub 850 mg) podawana 2 lub 3 razy na dobę. Dawkowanie insuliny ustala się na podstawie wyniku badania stężenia glukozy w krwi.

Zaburzenia 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	Maksymalna całkowita dawka dobową (podzielona na 2-3 dawki dziennie)	Uwagi dodatkowe
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.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku czynność nerek należy oceniać częściej, np. co 3-6 miesięcy. Z uwagi na ryzyko zaburzeń czynności nerek u pacjentów w podeszłym wieku dawkę metforminy ustala się na podstawie oceny czynności nerek.

Dzieci i młodzież

W monoterapii i w skojarzeniu z insuliną

- Produkt leczniczy Sophamet może być stosowany u dzieci w wieku od 10 lat i u młodzieży.
- Zazwyczaj dawka początkowa to jedna tabletkę (500 mg lub 850 mg) chlorowodoru metforminy przyjmowana raz na dobę w czasie lub po posiłku.

Po 10-15 dniach dawkę należy ustalić na podstawie stężenia glukozy w krwi. Powolne zwiększanie dawki może poprawić tolerancję ze strony przewodu pokarmowego. Maksymalna zalecana dawka chlorowodoru metforminy wynosi 2 g na dobę przyjmowane w 2 lub 3 dawkach podzielonych.

Na rynku są dostępne produkty lecznicze o mocy umożliwiającej odpowiednie dostosowanie dawkowania.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Każdy rodzaj ostrej kwasicy metabolicznej (np. kwasica mleczanowa, cukrzycowa kwasica ketonowa), stan przedśpiączkowy w cukrzycy.
- Ciężka niewydolność nerek (GFR < 30 mL/min).
- Ostre stany mogące wpływać na czynność nerek, takie jak odwodnienie, ciężkie zakażenie, wstrząs i donaczyniowe podanie środka kontrastującego zawierającego jod (patrz punkt 4.4).
- Ostre lub przewlekłe choroby mogące powodować niedotlenienie tkanek, takie jak niewydolność serca lub niewydolność oddechowa, niedawno przebyty zawał mięśnia sercowego i wstrząs.
- Niewydolność wątroby, ostre zatrucie alkoholem i 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 zaburzenia czynności nerek są częste i przebiegają bezobjawowo. Szczególną ostrożność należy zachować w sytuacjach, w których czynność nerek może być zaburzona, na przykład na początku stosowania leków przeciwnadciśnieniowych lub moczopędnych oraz niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ).

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).

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.

Podczas kontrolowanych badań klinicznych trwających jeden rok nie stwierdzono wpływu metforminy na wzrastanie i dojrzewanie. Nie ma danych z długoterminowych badań dotyczących tego zagadnienia. Dlatego zaleca się staranną obserwację skutków leczenia metforminą dzieci, szczególnie przed okresem dojrzewania, z uwzględnieniem wpływu metforminy na wymienione parametry.

Dzieci i młodzież w wieku od 10 do 12 lat

W kontrolowanych badaniach klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży uczestniczyło tylko 15 pacjentów w wieku od 10 do 12 lat. Choć skuteczność i bezpieczeństwo stosowania metforminy u tych dzieci nie różniły się od skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u starszych dzieci i młodzieży, zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności podczas stosowania metforminy u dzieci w wieku od 10 do 12 lat.

Inne środki ostrożności

Wszyscy pacjenci powinni przestrzegać diety, pilnując równomiernego rozkładu spożywanych węglowodanów w ciągu całego dnia. Pacjenci z nadwagą powinni stale przestrzegać diety niskokalorycznej.

Należy regularnie wykonywać kontrolne badania laboratoryjne standardowo wykonywane u pacjentów z cukrzycą.

Metformina nie wywołuje hipoglikemii, jednak zaleca się ostrożność podczas stosowania w skojarzeniu z insuliną lub innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (takimi jak pochodne sulfonilomocznika i meglitynidyny).

Produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną i sorbitol. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami, takimi jak nietolerancja galaktozy i fruktozy, niedobór laktazy typu Lapp czy złe wchłanianie glukozy-galaktozy, nie powinni przyjmować tego leku.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Alkohol

Zatrucie alkoholem jest związane ze zwiększonym ryzykiem kwasicy mleczanowej, zwłaszcza w przypadku głodzenia lub niedożywienia, 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 zachowania środków ostrożności podczas stosowania

- Produkty lecznicze mogące wywierać niekorzystne działanie na czynność nerek
Mogą one zwiększać ryzyko kwasicy mleczanowej, np. niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym selektywne inhibitory cyklooksygenazy (COX) II, inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny II oraz leki moczopędne, zwłaszcza diuretyki pętlowe. Ścisłe monitorowanie czynności nerek jest konieczne podczas rozpoczynania stosowania lub stosowania takich produktów leczniczych w skojarzeniu z metforminą.

- Produkty lecznicze o działaniu hiperglikemizującym (np. glikokortykosteroidy, zarówno do stosowania ogólnego, jak i miejscowego, oraz sympatykomimetyki).

Może być konieczne częstsze oznaczanie stężenia glukozy w krwi, zwłaszcza na początku leczenia. W czasie leczenia oraz po zakończeniu leczenia takimi produktami leczniczymi dawkę metforminy należy ustalić indywidualnie, jeśli zajdzie taka potrzeba.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Ograniczona ilość danych dotyczących stosowania metforminy u kobiet w ciąży nie wskazuje na zwiększone ryzyko występowania wad wrodzonych. Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój embrionalny i zarodkowy, przebieg porodu ani rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3).

Nie zaleca się stosowania metforminy u pacjentek planujących zajście w ciążę i będących w ciąży. Zaleca się natomiast stosowanie insuliny i dążenie do utrzymania stężenia glukozy w krwi na poziomie możliwie najbardziej zbliżonym do wartości prawidłowych w celu zmniejszenia ryzyka wad rozwojowych u płodu.

Karmienie piersią

Metformina przenika do mleka ludzkiego. U noworodków/niemowląt karmionych piersią nie obserwowano żadnych działań niepożądanych. Jednak ze względu na ograniczoną ilość danych nie zaleca się karmienia piersią w czasie leczenia metforminą. Decyzję o zaprzestaniu karmienia piersią należy podjąć, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią i ryzyko działań niepożądanych u dziecka.

Płodność

Metformina nie wpływała na płodność samic i samców szczura, gdy była podawana w dawkach wynoszących nawet 600 mg/kg/dobę, czyli w przybliżeniu trzykrotnie większych niż maksymalna dawka dobową zalecana do stosowania u ludzi po dostosowaniu do powierzchni ciała.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

Należy jednak zwrócić pacjentowi uwagę na ryzyko hipoglikemii podczas stosowania metforminy w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi (takimi jak pochodne sulfonilomocznika, insulina i meglitynidy).

4.8 Działania niepożądane

Podczas leczenia metforminą mogą występować podane niżej działania niepożądane.

Częstość występowania została podana zgodnie z następującą klasyfikacją: bardzo często: $\geq 1/10$; często: od $\geq 1/100$ do $< 1/10$; niezbyt często: od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$; rzadko: od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$; bardzo rzadko: $< 1/10\ 000$.

W obrębie każdej częstości występowania działania niepożądane zostały wymienione według stopnia nasilenia w kolejności malejącej.

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 chorego stwierdza się niedokrwistość megaloblastyczną, należy wziąć pod uwagę taką etiologię.

Zaburzenia układu nerwowego

Często: Zaburzenia smaku.

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: Zaburzenia żołądka i jelit, takie jak nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha i utrata apetytu. Wymienione działania niepożądane najczęściej występują na początku leczenia i w większości przypadków ustępują samoistnie. Aby im zapobiec, zaleca się przyjmowanie metforminy w 2 lub 3 dawkach na dobę w czasie lub po posiłku. Powolne zwiększanie dawki może poprawić tolerancję ze strony przewodu pokarmowego.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo rzadko: Pojedyncze doniesienia o nieprawidłowych wynikach badań oceniających czynność wątroby lub o zapaleniu wątroby ustępujących po odstawieniu metforminy.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo rzadko: Reakcje skórne, takie jak rumień, świąd i pokrzywka.

Dzieci i młodzież

Według opublikowanych danych rejestracyjnych oraz danych z kontrolowanych badań klinicznych z udziałem ograniczonej populacji dzieci i młodzieży w wieku 10-16 lat, leczonych przez okres jednego roku, charakter i nasilenie zdarzeń niepożądanych były podobne jak u 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 Wydziału Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel. (22) 49-21-301, fax (22) 49-21-309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Podczas leczenia chlorowodorkiem metforminy w dawkach do 85 g nie obserwowano hipoglikemii, chociaż występowała kwasica mleczanowa. Znaczne przedawkowanie metforminy lub współwystępowanie czynników ryzyka mogą powodować kwasicę mleczanową. Kwasica mleczanowa jest stanem zagrażającym życiu i wymaga leczenia szpitalnego. Najskuteczniejszą metodą usuwania mleczanu i metforminy z organizmu jest hemodializa.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Doustne leki przeciwcukrzycowe; pochodne biguanidu.

Kod ATC: A10BA02

Mechanizm działania

Metformina jest lekiem z grupy biguanidów o działaniu przeciwhiperglykemicznym, który zmniejsza stężenie glukozy w osoczu zarówno przed posiłkiem, jak i po posiłku. Nie pobudza wydzielania insuliny i dlatego nie powoduje hipoglikemii.

Metformina ma 3 mechanizmy działania:

- (1) zmniejsza wytwarzanie glukozy w wątrobie poprzez hamowanie glukoneogenezy i glikogenolizy;
- (2) w mięśniach zwiększa wrażliwość na insulinę, wzmagając obwodowy wychwyt glukozy i jej zużycie;
- (3) opóźnia wchłanianie glukozy w jelicie.

Metformina pobudza wewnątrzkomórkową syntezę glikogenu, działając na syntazę glikogenu.

Metformina zwiększa zdolności transportowe wszystkich znanych rodzajów błonowych nośników glukozy (glucose transporters, GLUT).

W badaniach klinicznych stosowanie metforminy wiązało się albo ze stabilną masą ciała, albo nieznaczną utratą masy ciała.

U ludzi metformina ma korzystny wpływ na gospodarkę lipidową, niezależnie od wpływu na glikemię. W kontrolowanych średniookresowych i długookresowych badaniach klinicznych wykazano, że metformina w dawkach terapeutycznych zmniejsza stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL i trójglicerydów.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Prospektywne randomizowane badanie (ang. United Kingdom Prospective Diabetes Study – UKPDS) wykazało długotrwałe korzyści intensywnej kontroli glikemii u dorosłych chorych na cukrzycę typu 2.

Analiza wyników dotyczących pacjentów z nadwagą, u których zastosowano leczenie metforminą, gdy samo stosowanie diety okazało się nieskuteczne, wykazała:

- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka powikłań cukrzycowych w grupie leczonej metforminą (29,8 zdarzenia/1000 pacjentolat) w porównaniu z grupą leczoną samą dietą (43,3 zdarzenia/1000 pacjentolat), $p = 0,0023$, i w porównaniu z łącznymi wynikami dla grup leczonych pochodnymi sulfonylomocznika i insuliną w monoterapii (40,1 zdarzenia/1000 pacjentolat), $p = 0,0034$;
- istotne zmniejszenie ryzyka bezwzględnego śmiertelności związanej z cukrzycą: metformina 7,5 zdarzenia/1000 pacjentolat, sama dieta 12,7 zdarzenia/1000 pacjentolat, $p = 0,017$;
- istotne zmniejszenie ryzyka bezwzględnego śmiertelności ogólnej: metformina 13,5 zdarzenia/1000 pacjentolat w porównaniu z samą dietą 20,6 zdarzenia/1000 pacjentolat ($p = 0,011$); oraz w porównaniu z łącznymi wynikami dla grup leczonych pochodnymi sulfonylomocznika i insuliną w monoterapii 18,9 zdarzenia/1000 pacjentolat ($p = 0,021$);
- istotne zmniejszenie ryzyka bezwzględnego zawału mięśnia sercowego: metformina 11 zdarzeń/1000 pacjentolat, sama dieta 18 zdarzeń/1000 pacjentolat ($p = 0,01$).

Nie wykazano korzyści klinicznych ze stosowania metforminy w leczeniu drugiego rzutu w skojarzeniu z sulfonylomocznikiem.

U wybranych chorych na cukrzycę typu 1. stosowano metforminę w skojarzeniu z insuliną, jednak korzyści kliniczne takiego połączenia nie zostały formalnie potwierdzone.

Dzieci i młodzież

W kontrolowanych badaniach klinicznych z udziałem ograniczonej populacji dzieci i młodzieży w wieku 10-16 lat, leczonych przez jeden rok, uzyskano podobną kontrolę glikemii jak u osób dorosłych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po doustnym podaniu chlorowodoru metforminy w tabletkę maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) występuje po około 2,5 godzinach (T_{max}). U zdrowych osób całkowita biodostępność po podaniu chlorowodoru metforminy w tabletkę 500 mg lub 850 mg wynosi około 50-60%. Około 20-30% dawki doustnej jest wydalane z kałem w stanie niezmiennym.

W przypadku stosowania zalecanych dawek metforminy i schematów dawkowania stężenie stacjonarne w osoczu osiągnięte jest w ciągu 24-48 godzin i zwykle jest mniejsze niż 1 $\mu\text{g/ml}$. W kontrolowanych badaniach klinicznych maksymalne stężenie metforminy w osoczu (C_{max}) nie przekraczało 5 $\mu\text{g/ml}$, nawet po zastosowaniu maksymalnych dawek.

Pokarm zmniejsza i nieznacznie opóźnia wchłanianie metforminy. Po podaniu doustnym 850 mg w tabletkę obserwowano o 40% mniejsze stężenie maksymalne w osoczu, o 25% mniejsze pole pod krzywą (AUC) i o 35 minut dłuższy czas do uzyskania maksymalnego stężenia w osoczu. Kliniczne znaczenie tych wyników jest nieznane.

Dystrybucja

Metformina w nieznacznym stopniu wiąże się z białkami osocza. Metformina przenika do erytrocytów. Maksymalne stężenie w krwi jest mniejsze niż maksymalne stężenie w osoczu i występuje mniej więcej w tym samym czasie. Czerwone krwinki krwi stanowią prawdopodobnie drugi kompartment dystrybucji. Średnia objętość dystrybucji wynosi 63-276 l.

Metabolizm

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

Eliminacja

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

W przypadku upośledzenia czynności nerek klirens nerkowy jest zmniejszony proporcjonalnie do klirensu kreatyniny i w związku z tym okres półtrwania jest wydłużony. Prowadzi to do zwiększenia stężenia metforminy w osoczu.

Liniowość lub nieliniowość

Po podaniu doustnym wchłanianie metforminy ulega wysyceniu i jest niecałkowite. Przyjmuje się, że farmakokinetyka wchłaniania metforminy jest nieliniowa.

Dzieci i młodzież

Badanie z zastosowaniem pojedynczej dawki: po podaniu metforminy chlorowodoru w pojedynczej dawce 500 mg profil farmakokinetyczny u dzieci i młodzieży był taki sam jak u zdrowych osób dorosłych.

Badanie z zastosowaniem wielokrotnych dawek: dane ograniczają się do jednego badania. Po podaniu wielokrotnych dawek 500 mg dwa razy na dobę przez 7 dni maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) i ekspozycja układowa (AUC_{0-t}) u dzieci i młodzieży były mniejsze o odpowiednio 33% i 40% w porównaniu z dorosłymi chorymi na cukrzycę, którzy otrzymywali wielokrotne dawki 500 mg dwa razy na dobę przez 14 dni. Fakt ten ma niewielkie znaczenie kliniczne, ponieważ dawka jest ustalana indywidualnie na podstawie stężenia glukozy we krwi.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego

oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie wskazują szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Tabletka

Powidon K90

Celuloza mikrokrystaliczna

Sorbitol

Magnezu stearynian

Otoczka

Hypromeloza

Tytanu dwutlenek

Laktoza jednowodna

Makrogol 3000

Triacetyna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

10 tabletek w blistrze PVC/Aluminium.

3 blistry w kartonowym pudełku z ulotką dla pacjenta.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sopharma Warszawa Sp. z o.o.

Al. Jerozolimskie 136, 02-305 Warszawa

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

22653

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

25.08.2015r.

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