

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Metformin Bluefish, 500 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Białe, okrągłe, dwuwypukłe tabletki powlekane o rozmiarze 11 x 11 mm, z wytłoczeniem „A” po jednej stronie i „60” po drugiej stronie.

4. DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

- U dorosłych produkt leczniczy Metformin Bluefish można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną.
- U dzieci w wieku powyżej 10 lat i młodzieży produkt leczniczy Metformin Bluefish może być stosowany 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 leczenia samą dietą wykazano zmniejszenie występowania powikłań cukrzycy (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

W monoterapii 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 w czasie posiłku lub po nim.

Po 10-15 dniach należy ustalić dawkę na podstawie wyników badania 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 w trzech dawkach podzielonych.

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

W skojarzeniu z insuliną:

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

Pacjenci w wieku podeszłym:

Z uwagi na ryzyko zmniejszonej czynności nerek u pacjentów w podeszłym wieku dawkę metforminy należy ustalić na podstawie parametrów czynności nerek. Konieczna jest regularna kontrola czynności nerek (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież:

W monoterapii i w leczeniu skojarzonym z insuliną

- Produkt leczniczy Metformin Bluefish można stosować u dzieci w wieku powyżej 10 lat i u młodzieży.
- Zwykle dawka początkowa to 500 mg lub 850 mg chlorowodoru metforminy raz na dobę w czasie lub po posiłku.

Po 10-15 dniach należy ustalić dawkę na podstawie 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 w 2 lub 3 dawkach podzielonych.

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 Dobowa (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.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na metforminę lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Każdy rodzaj ostrej kwasicy metabolicznej (takiej, jak kwasica mleczanowa, cukrzycowa kwasica ketonowa).
- Stan przedśpiączkowy w cukrzycy.

- Ciężka niewydolność nerek (GFR < 30 ml/min).
- Ostre choroby, które mogą powodować zaburzenia czynności nerek:
 - odwodnienie,
 - ciężkie zakażenie,
 - wstrząs.
- Ostre lub przewlekłe choroby, które mogą być przyczyną niedotlenienia tkanek:
 - niewydolność serca lub 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.

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).

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.

Zabiegi chirurgiczne:

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 długoterminowych badań dotyczących tego zagadnienia. Dlatego zaleca się staranną obserwację dzieci leczonych metforminą, szczególnie przed okresem dojrzewania, z uwzględnieniem wpływu metforminy na wymienione parametry.

Dzieci w wieku od 10 do 12 lat:

W kontrolowanych badaniach klinicznych prowadzonych u dzieci i młodzieży 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 starszych dzieci i młodzieży, zaleca się szczególnie ostrożnie stosować ten produkt u dzieci w wieku od 10 do 12 lat.

Inne ostrzeżenia:

- Należy kontynuować stosowanie ustalonej diety z równomiernym rozkładem spożywania węglowodanów w ciągu dnia. Pacjenci z nadwagą powinni kontynuować dietę niskokaloryczną.
- Należy regularnie wykonywać typowe badania laboratoryjne wykonywane zwykle w celu kontrolowania cukrzycy.
- Metformina, stosowana jako jedyny lek, nie wywołuje hipoglikemii, ale zaleca się ostrożność w razie stosowania jej w skojarzeniu z insuliną lub z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (np. pochodnymi sulfonylomocznika lub meglitynidami).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie nie zalecane:

Alkohol:

Zatrucie alkoholem związane jest ze zwiększonym ryzykiem kwasicy mleczanowej, szczególnie w przypadkach głodzenia, niedożywienia lub zaburzeń czynności wątroby. Należy unikać spożywania alkoholu i leków zawierających alkohol.

Środki kontrastujące 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).

Jednoczesne stosowanie wymagające ostrożności:

Pewne produkty lecznicze mogą wywierać niekorzystne działanie na czynność nerek, co może zwiększać ryzyko kwasicy mleczanowej, np. niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym selektywne inhibitory cyklooksygenazy (COX) 2, inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny II i leki moczopędne, w szczególności pętlowe. W razie rozpoczynania stosowania lub stosowania takich produktów w skojarzeniu z metforminą, konieczne jest dokładne monitorowanie czynności nerek.

Produkty lecznicze mające wewnętrzną aktywność hiperglikemiczną, jak glikokortykosteroidy (do stosowania ogólnego i miejscowego) i leki sympatomimetyczne. Może być konieczna częstsza kontrola stężenia glukozy we krwi, zwłaszcza na początku leczenia. Jeśli jest to konieczne, należy dostosować dawkę metforminy podczas leczenia skojarzonego z innym produktem leczniczym i po jego odstawieniu.

Leki moczopędne, zwłaszcza diuretyki pętlowe, mogą zaburzać czynność nerek i przez to zwiększać ryzyko kwasicy mleczanowej.

Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE) mogą zmniejszać stężenie glukozy we krwi. Dlatego może być konieczne dostosowanie dawki chlorowodoru metforminy podczas stosowania takich leków, po ich dodaniu lub odstawieniu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Niekontrolowana cukrzyca w okresie ciąży (cukrzyca ciężarnych i cukrzyca stała) może zwiększać ryzyko wad wrodzonych i umieralność okołoporodową.

Ograniczone dane dotyczące stosowania metforminy u kobiet w ciąży nie wskazują na zwiększone ryzyko wad wrodzonych.

Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu metforminy na ciążę, rozwój zarodka i płodu, przebieg porodu bądź rozwój potomstwa po urodzeniu (patrz punkt 5.3).

Jeśli pacjentka planuje ciążę oraz podczas ciąży, cukrzyca nie powinna być leczona metforminą lecz insuliną, w celu utrzymania stężenia glukozy we krwi w zakresie możliwie najbliższym wartościom prawidłowym, w celu zmniejszenia ryzyka wad rozwojowych u płodu spowodowanych nieprawidłowym stężeniem glukozy.

Karmienie piersią

Metformina przenika do mleka matki. Nie obserwowano wystąpienia działań niepożądanych u noworodków/dzieci karmionych piersią. Ponieważ dostępne są jedynie ograniczone dane, nie zaleca się karmienia piersią podczas leczenia metforminą. Decyzję o przerwaniu karmienia piersią należy podjąć po rozważeniu korzyści z karmienia piersią oraz ryzyka wystąpienia działań niepożądanych u dziecka.

Płodność

Nie stwierdzono wpływu metforminy na płodność samców ani samic szczurów po zastosowaniu metforminy w dawkach nawet do 600 mg/kg/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 wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

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

4.8 Działania niepożądane

Na początku leczenia, do najczęstszych działań niepożądanych należą nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha i utrata apetytu, które ustępują samoistnie w większości przypadków. W celu zapobiegania ich wystąpieniu, zaleca się stosowanie metforminy w 2 lub 3 dawkach dobowych i powolne zwiększanie dawki.

W trakcie leczenia metforminą mogą wystąpić następujące działania niepożądane. Częstość występowania działań niepożądanych jest definiowana jako występujące: bardzo często: >1/10; często: >1/100 do <1/10; niezbyt często: >1/1000 do <1/100; rzadko: >1/10 000 do <1/1000; bardzo rzadko: <1/10 000, nieznana (częstość nie może być ustalona na podstawie dostępnych danych).

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).
Podczas długoterminowego stosowania metforminy opisano zmniejszenie wchłaniania witaminy B₁₂ ze zmniejszeniem stężenia w surowicy. U pacjentów z występującą niedokrwistością 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. Te objawy niepożądane występują najczęściej na początku leczenia i ustępują samoistnie w większości przypadków. Aby zapobiec tym objawom, zalecane jest podawanie metforminy w 2 lub 3 dawkach dobowych w czasie lub po posiłkach. Powolne zwiększanie dawki może poprawiać tolerancję leku w przewodzie pokarmowym.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

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

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

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

Dzieci i młodzież

Z danych opublikowanych po wprowadzeniu leku do obrotu oraz z kontrolowanych badań klinicznych wynika, że w ograniczonej populacji pacjentów w wieku od 10 do 16 lat leczonych przez 1 rok, występowały podobne działania niepożądane i o podobnym nasileniu jak u dorosłych.

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: leki obniżające stężenie glukozy we krwi, pochodne biguanidu.
Kod ATC: A10BA02

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

Metformina charakteryzuje się trzema mechanizmami działania:

- (1) Zmniejszanie wytwarzania glukozy w wątrobie poprzez hamowanie glukoneogenezy i glikogenolizy.
- (2) Zwiększanie wrażliwości na insulinę w mięśniach przez zwiększenie 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 (ang. glucose transporters - GLUT).

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

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

Skuteczność kliniczna:

Prospektywne randomizowane badanie (ang. United Kingdom Prospective Diabetes Study – 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 bezwzględnego ryzyka powikłań cukrzycy w grupie leczonej metforminą (29,8 zdarzeń/1000 pacjentolat) w porównaniu z grupą leczoną samą dietą (43,3 zdarzeń/1000 pacjentolat), $p=0,0023$ i w porównaniu z łącznymi wynikami grupy leczonej pochodnymi sulfonilomocznika i grupy leczonej insuliną w monoterapii (40,1 zdarzeń/1000 pacjentolat), $p=0,0034$.
- Istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka śmiertelności związanej z cukrzycą: w grupie leczonej metforminą 7,5 zdarzeń/1000 pacjentolat, z grupą leczoną samą dietą 12,7 zdarzeń/1000 pacjentolat, $p=0,017$.
- Istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka śmiertelności ogólnej: w grupie leczonej metforminą 13,5 zdarzeń/1000 pacjentolat w porównaniu z grupą leczoną samą dietą 20,6 zdarzeń/1000 pacjentolat ($p=0,011$) oraz w porównaniu z łącznymi wynikami grupy leczonej pochodnymi sulfonilomocznika i grupy leczonej insuliną w monoterapii 18,9 zdarzeń/1000 pacjentolat ($p=0,021$).
- Istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka zawału serca: w grupie leczonej metforminą 11 zdarzeń/1000 pacjentolat, w grupie leczonej samą dietą 18 zdarzeń/1000 pacjentolat ($p=0,01$).

Nie wykazano korzyści ze stosowania metforminy jako leku drugiego wyboru w leczeniu skojarzonym z pochodnymi sulfonilomocznika.

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 w grupie dzieci 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 w surowicy (C_{max}), występuje po około 2,5 godzinach (T_{max}). U osób zdrowych 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 w postaci niezmienionej.

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

W przypadku stosowania zalecanych dawek metforminy i schematów dawkowania stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym występuje w czasie od 24 do 48 godzin i zwykle jest mniejsze niż 1 µg/ml. W kontrolowanych badaniach klinicznych maksymalne stężenie metforminy w osoczu (C_{max}) nie przekracza 4 µg/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 produktu we krwi jest mniejsze niż w osoczu i występuje mniej więcej w tym samym czasie. Krwinki czerwone stanowią prawdopodobnie dodatkowy środek dystrybucji. Średnia objętość dystrybucji (V_d) wynosi 63-276 l.

Metabolizm:

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

Wydalanie:

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 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.

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 wielokrotnym stosowaniu dawki 500 mg dwa razy na dobę przez 7 dni u dzieci maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) i narażenie układowe (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 przedkliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na rozród nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń:

Powidon

Magnezu stearynian

Otoczka:

Hypromeloza

Makrogol

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

20, 28, 30, 40, 42, 50, 56, 60, 70, 80, 84, 90, 98, 100, 120, 200, 300 lub 400 tabletek powlekanych w blistrach (PVC/PVDC/Aluminium) po 10 lub 14 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bluefish Pharmaceuticals AB

P.O. Box 49013

100 28 Stockholm

Szwecja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

15496

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

2009.04.29/2013.05.13

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

14.02.2017