

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Etform 500, 500 mg, tabletki powlekane

Etform 850, 850 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Etform 500

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

Etform 850

Każda tabletki powlekana zawiera 850 mg metforminy chlorowodoru (*Metformini hydrochloridum*), co odpowiada 662,90 mg zasady metforminy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

Etform 500

Biała, okrągła, obustronnie wypukła tabletki powlekana z wytłoczonym symbolem „M 500” po jednej stronie i gładka po drugiej stronie, o wymiarach 11 mm x 6 mm.

Etform 850

Biała, owalna tabletki powlekana z rowkiem po jednej stronie i wytłoczonym symbolem „M 850” po drugiej stronie, o wymiarach 19 mm x 6,5 mm.

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie cukrzycy typu 2 u dorosłych, zwłaszcza u pacjentów z nadwagą, gdy za pomocą samej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowej kontroli glikemii.

- U dorosłych Etform można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi bądź insuliną.
- U dzieci w wieku powyżej 10 lat i u młodzieży Etform można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z insuliną.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

Stosowanie w monoterapii i w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi

- Najczęściej stosowaną dawką początkową jest 500 mg lub 850 mg metforminy chlorowodorku 2 lub 3 razy na dobę, podawanych podczas posiłków lub po posiłkach. Po upływie 10 do 15 dni należy ustalić dawkę na podstawie pomiarów stężenia glukozy we krwi. Powolne zwiększanie dawki może poprawiać tolerancję leku przez przewód pokarmowy. Maksymalna zalecana dawka metforminy chlorowodorku wynosi 3 g na dobę w trzech dawkach podzielonych.
- Jeśli planowana jest zmiana innego doustnego leku przeciwcukrzycowego na metforminę, poprzedni lek należy odstawić, a następnie rozpocząć podawanie metforminy w dawce podanej wyżej.

Stosowanie w skojarzeniu z insuliną

Metforminę i insulinę można stosować w terapii skojarzonej w celu uzyskania lepszej kontroli stężenia glukozy we krwi. Metforminy chlorowodorek podaje się w zwykłej dawce początkowej wynoszącej 500 mg lub 850 mg 2 lub 3 razy na dobę, a dawkę insuliny ustala się na podstawie pomiarów stężenia glukozy we krwi.

Osoby w podeszłym wieku

Ze względu na ryzyko zaburzeń czynności nerek u pacjentów w podeszłym wieku, dawkę metforminy należy ustalić na podstawie parametrów czynności nerek. Podczas leczenia konieczna jest regularna ocena czynności nerek (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

Wartość GFR należy oznaczyć przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego zawierającego metforminę, a następnie przynajmniej raz w roku. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem dalszego pogorszenia czynności nerek i u osób 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 uwagi
60-89	3000 mg	Można rozważyć zmniejszenie dawki w związku z pogarszającą się czynnością nerek.
45-59	2000 mg	Przed rozważeniem 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	-	Stosowanie metforminy jest przeciwwskazane.

Dzieci i młodzież

Stosowanie w monoterapii i w skojarzeniu z insuliną

Metforminę można stosować u dzieci w wieku powyżej 10 lat oraz u młodzieży.

- Najczęściej stosowaną dawką początkową jest 500 mg lub 850 mg metforminy chlorowodorku podawanych raz na dobę podczas lub po posiłku.
- Po upływie 10 do 15 dni należy ustalić dawkę na podstawie pomiarów stężenia glukozy we krwi. Powolne zwiększanie dawki może poprawiać tolerancję leku przez przewód pokarmowy. Zalecana dawka maksymalna metforminy chlorowodorku wynosi 2 g na dobę w 2 lub 3 dawkach podzielonych.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na metforminę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Każdy rodzaj ostrej kwasicy metabolicznej (takiej jak kwasica mleczanowa, cukrzycowa kwasica ketonowa).
- Stan przedśpiączkowy w cukrzycy.
- Ciężka niewydolność nerek (GFR <30 ml/min), (patrz punkt 4.4).
- Ostre stany, które mogą powodować zaburzenia czynności nerek, takie jak:
 - odwodnienie
 - ciężkie zakażenie
 - wstrząs
- Choroby, które mogą spowodować niedotlenienie tkanek (zwłaszcza stan ostry lub zaostrzenie przewlekłej choroby), takie jak:
 - niewyrównana niewydolność serca,
 - niewydolność 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 albo posocznicy. W przypadku 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 i 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 serca

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

U pacjentów ze stabilną przewlekłą niewydolnością serca metforminę można stosować przy regularnej kontroli czynności serca i nerek. U pacjentów z ostrą lub niewyrównaną niewydolnością serca stosowanie metforminy jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Czynność nerek

Wartość GFR należy oznaczyć przed rozpoczęciem leczenia, a następnie w regularnych odstępach czasu, patrz punkt 4.2. Stosowanie metforminy jest przeciwwskazane u pacjentów z GFR <30 ml/min

i należy ją tymczasowo odstawić w razie występowania stanów wpływających na czynność nerek, patrz punkt 4.3.

Podawanie środków kontrastujących zawierających jod

Donaczyniowe podanie środków kontrastujących zawierających jod może doprowadzić do nefropatii wywołanej środkiem kontrastującym, 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).

Zabiegi chirurgiczne

Podawanie metforminy trzeba przerwać 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 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 na wzrastanie i dojrzewanie. Ponieważ niedostępne są długookresowe dane dotyczące tych szczególnych parametrów, zaleca się dokładną obserwację dzieci leczonych metforminą, szczególnie przed okresem dojrzewania, z uwzględnieniem wpływu metforminy na wymienione parametry.

Dzieci w wieku od 10 do 12 lat

Tylko 15 dzieci w wieku od 10 do 12 lat włączono do kontrolowanych badań klinicznych przeprowadzonych u dzieci i młodzieży. Wprawdzie nie stwierdzono różnic skuteczności i bezpieczeństwa stosowania metforminy u tych dzieci w porównaniu ze starszymi dziećmi i młodzieżą, ale zaleca się szczególną ostrożność, jeśli metformina przepisywana jest dzieciom w wieku 10-12 lat.

Inne środki ostrożności

Wszyscy pacjenci powinni kontynuować stosowanie diety z regularnym podziałem spożycia węglowodanów w ciągu doby. Pacjenci z nadwagą powinni stosować dietę niskoenergetyczną.

Należy regularnie wykonywać badania laboratoryjne w celu kontroli cukrzycy.

Metformina może zmniejszać stężenie witaminy B12 w surowicy. Ryzyko małego stężenia witaminy B12 wzrasta wraz ze zwiększeniem dawki metforminy, czasu trwania leczenia i (lub) u pacjentów z czynnikami ryzyka, o których wiadomo, że powodują niedobór witaminy B12. W przypadku podejrzenia niedoboru witaminy B12 (takiego jak niedokrwistość lub neuropatia) należy monitorować stężenie witaminy B12 w surowicy. Okresowe monitorowanie stężenia witaminy B12 może być konieczne u pacjentów z czynnikami ryzyka niedoboru witaminy B12. Leczenie metforminą należy kontynuować tak długo, jak długo jest tolerowane i nie jest przeciwwskazane oraz należy zastosować odpowiednie leczenie uzupełniające niedobór witaminy B12 zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi.

Sama metformina nie wywołuje hipoglikemii, ale zaleca się ostrożność podczas leczenia skojarzonego z insuliną lub innymi lekami przeciwcukrzycowymi (np. pochodnymi sulfonylomocznika lub meglitynidami).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie z metforminą niezalecane

Alkohol

Zatrucie alkoholem związane jest ze zwiększonym ryzykiem kwasicy mleczanowej, zwłaszcza

w przypadkach głodzenia, niedożywienia lub zaburzeń czynności wątroby.

Środki kontrastujące zawierające jod

Stosowanie metforminy trzeba przerwać 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 z metforminą wymagające ostrożności

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

Produkty lecznicze, które wykazują wewnętrzną aktywność hiperglikemiczną (np. glikokortykosteroidy [do stosowania ogólnego i miejscowego] i sympatykomimetyki).

Może być konieczne częstsze kontrolowanie glikemii, zwłaszcza na początku leczenia. W razie konieczności dawkę metforminy należy dostosować podczas jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych i po ich odstawieniu.

Transportery kationów organicznych (ang. organic cation transporters, OCT)

Metformina jest substratem dla obu białek transportujących: OCT1 i OCT2.

Jednoczesne stosowanie metforminy z:

- inhibitorami OCT1 (takimi jak werapamil) może zmniejszyć skuteczność metforminy;
- induktorami OCT1 (takimi jak ryfampicyna) może zwiększyć wchłanianie metforminy z przewodu pokarmowego i nasilić jej działanie;
- inhibitorami OCT2 (takimi jak cymetydyna, dolutegrawir, ranolazyna, trimetoprym, wandetanib, izawukonazol) może spowodować zmniejszenie wydalania nerkowego metforminy, zwiększając w ten sposób jej stężenie w osoczu;
- inhibitorami zarówno OCT1, jak i OCT2 (takimi jak kryzotynib, olaparyb) może zmienić skuteczność i wydalanie nerkowe metforminy.

Z tego względu podczas stosowania wymienionych leków z metforminą zaleca się zachowanie ostrożności, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, gdyż możliwe jest zwiększenie stężenia metforminy w osoczu. W razie konieczności można rozważyć modyfikację dawki metforminy, gdyż leki hamujące lub pobudzające OCT mogą zmienić jej skuteczność.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Niekontrolowana cukrzyca w czasie ciąży (cukrzyca ciążowa lub stała) wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju wad wrodzonych, utraty ciąży, nadciśnienia wywołanego ciążą, stanu przedrzucawkowego i śmiertelności okołoporodowej. Ważne jest, aby utrzymać stężenie glukozy we krwi jak najbardziej zbliżone do prawidłowego przez cały okres ciąży, by zmniejszyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z hiperglikemią u matki i jej dziecka.

Metformina przenika przez łożysko w stężeniach, które mogą być tak wysokie, jak stężenia u matki.

Duża ilość danych dotyczących kobiet w ciąży (ponad 1000 ujawnionych przypadków) z badania kohortowego opartego na rejestrze i opublikowanych danych (metaanalizy, badania kliniczne i rejestry) nie wskazuje na zwiększone ryzyko wad wrodzonych ani toksyczności dla płodu/novorodka po ekspozycji na metforminę w fazie prekoncepcyjnej i (lub) w czasie ciąży.

Istnieją ograniczone i niejednoznaczne dowody wpływu metforminy na długoterminowe wyniki dotyczące masy ciała dzieci narażonych w okresie życia płodowego. Wydaje się, że metformina nie wpływa na rozwój motoryczny i społeczny u dzieci w wieku do 4 lat, które były narażone na

metforminę w okresie życia płodowego, chociaż dane dotyczące długoterminowych wyników są ograniczone.

Badania na zwierzętach nie wykazują szkodliwego wpływu metforminy na przebieg ciąży, rozwój zarodka lub płodu, przebieg porodu lub rozwój po urodzeniu (patrz punkt 5.3).

Jeśli jest to klinicznie konieczne, stosowanie metforminy można rozważyć w czasie ciąży i w fazie prekoncepcyjnej jako uzupełnienie leczenia insuliną lub alternatywę dla insuliny.

Karmienie piersią

Metformina przenika do mleka kobiecego. Nie obserwowano działań niepożądanych u noworodków i niemowląt karmionych piersią. Jednak ze względu na ograniczoną ilość dostępnych danych, nie zaleca się karmienia piersią podczas leczenia metforminą. Decyzję o zaprzestaniu karmienia piersią należy podjąć z uwzględnieniem korzyści z naturalnego karmienia i potencjalnego ryzyka działań niepożądanych u dziecka.

Płodność

Metformina nie wpływała na płodność samic lub samców szczura, gdy podawana była w dawkach wynoszących 600 mg/kg mc./dobę, czyli w przybliżeniu 3-krotnie większych niż maksymalna dawka dobową zalecaną u ludzi (w przeliczeniu na powierzchnię ciała).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Metformina stosowana w monoterapii nie wywołuje hipoglikemii, dlatego nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy jednak zwrócić uwagę pacjentów na ryzyko hipoglikemii podczas stosowania metforminy z innymi lekami przeciwcukrzycowymi (pochodnymi sulfonylomocznika, insuliną lub meglitynidami).

4.8 Działania niepożądane

Na początku leczenia metforminą najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi są nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha i utrata apetytu, ustępujące samoistnie w większości przypadków. W celu zapobiegania ich wystąpieniu zaleca się przyjmowanie metforminy w 2 lub 3 dawkach na dobę oraz powolne zwiększanie dawki.

Podczas leczenia metforminą mogą występować opisane niżej działania niepożądane. Ich częstość określa się następująco:

bardzo często: $\geq 1/10$;

często: $\geq 1/100$, $< 1/10$;

niezbyt często: $\geq 1/1000$, $< 1/100$;

rzadko: $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$;

bardzo rzadko: $< 1/10\ 000$,

częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często:

- Zmniejszenie stężenia i (lub) niedobór witaminy B12 (patrz punkt 4.4).

Bardzo rzadko:

- kwasica mleczanowa (patrz punkt 4.4)

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. Działania te występują zwykle na początku leczenia i w większości przypadków ustępują samoistnie. Aby im zapobiec zaleca się przyjmowanie metforminy w 2 lub 3 dawkach podzielonych podczas posiłku lub po posiłku. Stopniowe zwiększanie dawki może również poprawić tolerancję produktu przez przewód pokarmowy.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo rzadko:

- pojedyncze przypadki nieprawidłowych wyników badań czynności wątroby lub zapalenia wątroby przemijających po odstawieniu metforminy.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Bardzo rzadko:

- reakcje skórne, takie jak rumień, świąd, pokrzywka.

Dzieci i młodzież

Dane z publikacji, dane po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek oraz dane z kontrolowanych badań klinicznych przeprowadzonych u ograniczonej liczby pacjentów w wieku od 10 do 16 lat, leczonych przez rok wskazują, że charakter i ciężkość zgłaszanych działań niepożądanych były zbliżone do opisywanych 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 Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl> Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Po przyjęciu metforminy chlorowodoru w dawkach do 85 g nie obserwowano hipoglikemii, choć w tych warunkach wystąpiła kwasica mleczanowa. Znaczne przedawkowanie metforminy lub współistnienie innych czynników ryzyka może wywołać kwasicę mleczanową. Kwasica mleczanowa jest stanem zagrażającym życiu i musi być leczona w szpitalu. Najbardziej skuteczną metodą usuwania mleczanów i metforminy z organizmu jest hemodializa.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: doustne leki hipoglikemizujące, pochodne biguanidu.
Kod ATC: A10BA02

Mechanizm działania

Metformina jest lekiem z grupy biguanidów o działaniu hipoglikemizującym. Zmniejsza zarówno podstawowe, jak i poposiłkowe stężenie glukozy w osoczu. Nie pobudza wydzielania insuliny, dlatego nie powoduje hipoglikemii. Metformina zmniejsza podwyższone podstawowe stężenie insuliny, a w leczeniu skojarzonym z insuliną zmniejsza zapotrzebowanie na insulinę. Metformina wykazuje działanie przeciwcukrzycowe poprzez wiele mechanizmów.

Metformina może działać w wyniku 3 mechanizmów:

1. zmniejszenia wytwarzania glukozy w wątrobie przez hamowanie glukoneogenezy i glikogenolizy,
2. zwiększenia wrażliwości na insulinę w mięśniach, co poprawia obwodowy wychwyty glukozy i jej zużycie,
3. zmienia obieg glukozy w jelitach: wychwyty z krążenia jest zwiększony, a wchłanianie z pożywienia jest zmniejszone. Dodatkowe mechanizmy przypisywane jelitom obejmują zwiększenie uwalniania glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1) i zmniejszenie resorpcji kwasów żółciowych. Metformina zmienia mikrobiom jelitowy.

Metformina pobudza wewnątrzkomórkową syntezę glikogenu przez działanie na syntetazę glikogenu. Metformina jest aktywatorem kinazy białkowej aktywowanej AMP (AMPK) i zwiększa zdolność transportową wszystkich poznanych dotychczas rodzajów nośników glukozy przez błony komórkowe (ang. glucose transporters - GLUT).

Działania farmakodynamiczne

W badaniach klinicznych stosowanie metforminy wiązało się z ustabilizowaniem masy ciała lub z jej nieznacznym zmniejszeniem.

U ludzi metformina działa korzystnie na metabolizm lipidów, niezależnie od wpływu na glikemię. Jak wykazały średnio- i długotrwałe kontrolowane badania kliniczne, metformina w dawkach terapeutycznych zmniejsza stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL i triglicerydów.

Skuteczność kliniczna

Randomizowane badanie prospektywne UKPDS (ang. United Kingdom Prospective Diabetes Study) wykazało długotrwałe korzyści intensywnej kontroli stężenia glukozy we krwi u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2.

Analiza wyników u pacjentów z nadwagą leczonych metforminą po nieskutecznym leczeniu samą dietą wykazała:

- znaczące zmniejszenie bezwzględnego ryzyka wszystkich powikłań cukrzycy w grupie otrzymującej metforminę (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 grupy otrzymującej pochodne sulfonylomocznika i grupy otrzymującej insulinę w monoterapii (40,1 zdarzenia/1000 pacjentolat), $p=0,0034$;
- znaczące zmniejszenie bezwzględnego ryzyka zgonu spowodowanego cukrzycą: 7,5 zdarzenia/1000 pacjentolat w grupie otrzymującej metforminę i 12,7 zdarzenia/1000 pacjentolat w grupie leczonej samą dietą, $p=0,017$;
- znaczące zmniejszenie bezwzględnego ryzyka zgonu z przyczyn ogólnych: 13,5 zdarzenia/1000 pacjentolat w grupie otrzymującej metforminę w porównaniu z grupą leczoną samą dietą (20,6 zdarzenia/1000 pacjentolat), $p=0,011$ i w porównaniu z łącznymi wynikami grupy otrzymującej pochodne sulfonylomocznika i grupy otrzymującej insulinę w monoterapii (18,9 zdarzenia/1000 pacjentolat), $p=0,021$;
- znaczące zmniejszenie bezwzględnego ryzyka zawału mięśnia sercowego: 11 zdarzeń/1000 pacjentolat w grupie otrzymującej metforminę i 18 zdarzeń/1000 pacjentolat ($p=0,01$) w grupie leczonej samą dietą.

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

U wybranych pacjentów z cukrzycą typu 1 stosowano metforminę w skojarzeniu z insuliną, ale korzyści wynikające z tego skojarzenia nie zostały formalnie ustalone.

Dzieci i młodzież

Kontrolowane badania kliniczne u ograniczonej liczby dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 16 lat leczonych przez rok wykazały zbliżony stopień kontroli glikemii, jak obserwowany u pacjentów dorosłych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym metformina osiąga maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) po upływie około 2,5 godziny (t_{max}). U osób zdrowych całkowita biodostępność po podaniu tabletki metforminy chlorowodoru o mocy 500 mg lub 850 mg wynosi około 50-60%. Około 20-30% dawki doustnej jest wydalane z kałem, jako frakcja niewchłonięta. Po podaniu doustnym wchłanianie metforminy ulega wysyceniu i nie jest całkowite. Przyjmuje się, że farmakokinetyka wchłaniania metforminy jest nieliniowa.

Po podaniu metforminy w zalecanych dawkach i według zwykłych schematów podawania jej stężenie osiąga stan stacjonarny w ciągu 24 do 48 godzin i zwykle ma wartość mniejszą niż 1 mikrogram/ml. W kontrolowanych badaniach klinicznych maksymalne stężenie metforminy w osoczu (C_{max}) nie przekraczało 5 mikrogramów/ml, nawet po podaniu dawek maksymalnych. Pokarm zmniejsza i nieznacznie opóźnia wchłanianie metforminy. Po doustnym podaniu tabletki o mocy 850 mg obserwowano zmniejszenie maksymalnego stężenia w osoczu o 40%, zmniejszenie o 25% wartości AUC (pola pod krzywą zależności stężenia od czasu) i wydłużenie o 35 minut czasu potrzebnego do wystąpienia maksymalnego stężenia w osoczu. Kliniczne znaczenie tych zmian jest nieznane.

Dystrybucja

Wiązanie z białkami osocza jest nieznaczne. Metformina przenika do wnętrza erytrocytów. Maksymalne stężenie we krwi jest mniejsze niż maksymalne stężenie w osoczu i występuje mniej więcej w tym samym czasie. Krwinki czerwone są prawdopodobnie drugorzędym kompartmentem dystrybucji. Średnia objętość dystrybucji (V_d) mieści się w zakresie od 63 do 276 l.

Metabolizm

Metformina jest wydalana w postaci niezmienionej w moczu. Nie zidentyfikowano żadnych metabolitów u człowieka.

Wydalenie

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

W zaburzeniach czynności nerek klirens nerkowy zmniejsza się proporcjonalnie do klirensu kreatyniny, dlatego okres półtrwania w fazie eliminacji wydłuża się. Prowadzi to do zwiększenia stężenia metforminy w osoczu.

Charakterystyka w szczególnych grupach pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Dostępne dane dotyczące pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek są niewystarczające i nie można wiarygodnie oszacować 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

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

Badanie z zastosowaniem wielokrotnego dawkowania: dane ograniczają się do jednego badania. W przypadku powtarzanych dawek 500 mg, podawanych dwa razy na dobę przez 7 dni, maksymalne stężenie (C_{max}) w osoczu i ekspozycja układowa (AUC_{0-t}) u dzieci i młodzieży były mniejsze odpowiednio o 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 zwiększana jest indywidualnie w zależności od stopnia kontroli glikemii.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Powidon K-90
Magnezu stearynian

Otoczka
Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 4000

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących warunków przechowywania.

Środek pochłaniający wilgoć należy przechowywać w pojemniku.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Etform 500
Blistry z folii PVC/Aluminium w tekturowym pudełku, zawierające 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 120, 180, 250, 270 tabletek powlekanych.
Pojemnik do tabletek z HDPE z wieczkiem z LDPE lub z wieczkiem z PP i środkiem pochłaniającym wilgoć, w tekturowym pudełku, zawierający 30, 60, 100, 250, 330, 400, 500 tabletek powlekanych.

Etform 850
Blistry z folii PVC/ Aluminium w tekturowym pudełku, zawierające 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 120, 180, 250, 300 tabletek powlekanych.
Pojemnik do tabletek z HDPE z wieczkiem z LDPE lub z wieczkiem z PP i środkiem pochłaniającym wilgoć, w tekturowym pudełku, zawierający 30, 60, 100, 200, 250, 500 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Wszelkie niewykorzystane pozostałości produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl, Austria

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Etform 500 Pozwolenie nr 15308
Etform 850 Pozwolenie nr 15309

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 9.04.2009 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 9.07.2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

14.09.2023 r.