

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Etform, 1000 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Biała, owalna tabletką powlekana z rowkiem oraz wytłoczonym symbolem „M 1G” po jednej stronie i gładka po drugiej stronie.

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

Przybliżone wymiary: 19 mm x 10 mm.

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 metforminę można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi bądź insuliną.
- U dzieci w wieku powyżej 10 lat i u młodzieży metforminę 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

Dawki 500 mg i 850 mg nie można podać stosując produkt leczniczy Etform o mocy 1000 mg. W celu podania 500 mg lub 850 mg metforminy należy zastosować inny odpowiedni produkt leczniczy.

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

Stosowanie w monoterapii i w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi

Zwykle stosowaną dawką początkową jest 500 mg lub 850 mg metforminy chlorowodoru podawanych 2 lub 3 razy na dobę 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.

U pacjentów otrzymujących dużą dawkę metforminy chlorowodorku (2 g do 3 g na dobę) można zamienić 2 tabletki powlekane produktu Etform 500 na jedną tabletkę powlekaną Etform o mocy 1000 mg.

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 produkt leczniczy należy odstawić, a następnie rozpocząć podawanie metforminy w dawce podanej wyżej.

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.

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).

Dzieci i młodzież

Stosowanie w monoterapii i w skojarzeniu z insuliną

Produkt Etform o mocy 1000 mg można stosować u dzieci w wieku powyżej 10 lat i u młodzieży. Zazwyczaj stosowaną dawką początkową jest 500 mg lub 850 mg metforminy chlorowodorku 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 choroby ostre lub zaostrzenie chorób przewlekłych), 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 razie 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, leki 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 pH krwi (<7,35), zwiększenie stężenia mleczanów w osoczu (>5 mmol/l) oraz zwiększenie luki anionowej i stosunku mleczanów do pirogronianów.

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).

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 sytuacjach, które zmieniają czynność nerek, patrz punkt 4.3.

Czynność serca

U pacjentów z niewydolnością serca zwiększone jest ryzyko niedotlenienia tkanek i niewydolności nerek. Metforminę można stosować u pacjentów ze stabilną przewlekłą niewydolnością serca, kontrolując regularnie czynność serca i nerek. Stosowanie metforminy u pacjentów z ostrą lub niewyrównaną niewydolnością serca jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

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 od 10 do 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 meglitinidami).

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 niekorzystnie wpływać na czynność nerek, zwiększając ryzyko

kwasy mleczanowej, np. NLPZ, w tym wybiórcze inhibitory cyklooksygenazy (COX) 2, inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny II i leki moczopędne, zwłaszcza pętlowe. Podczas 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 produktów leczniczych 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/norododka po ekspozycji na metforminę w fazie prekonceptyjnej 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 także punkt 5.3).

Jeśli jest to klinicznie konieczne, stosowanie metforminy można rozważyć w czasie ciąży i w fazie prekonceptyjnej 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 podawana w dawkach 600 mg/kg mc./dobę (czyli w przybliżeniu 3-krotnie większych niż maksymalna dawka dobową zalecaną u ludzi w przeliczeniu na powierzchnię ciała) nie wpływała na płodność samic lub samców szczura.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Na początku leczenia najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi są: nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha i utrata apetytu, w większości przypadków ustępujące samoistnie. W celu zapobieżenia ich wystąpieniu zaleca się przyjmowanie dawki dobowej metforminy w 2 lub 3 dawkach podzielonych 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).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

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 do obrotu oraz dane z kontrolowanych badań klinicznych przeprowadzonych u ograniczonej liczby leczonych przez rok pacjentów w wieku od 10 do 16 lat 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:

- zmniejszenia wytwarzania glukozy w wątrobie przez hamowanie glukoneogenezy i glikogenolizy,
- zwiększenia wrażliwości na insulinę w mięśniach, co poprawia obwodowy wychwyty glukozy i jej zużycie,
- 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

Stosowanie metforminy w ramach badań klinicznych wiązało się albo z utrzymaniem stabilnej masy ciała, albo z niewielkim jej 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 sulfonilomocznika 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 sulfonilomocznika 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 sulfonilomocznika.

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 z cukrzycą typu 2 leczonych przez rok wykazały zbliżony stopień kontroli glikemii, jak obserwowany u pacjentów dorosłych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym metforminy chlorowodoru w postaci tabletki maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) uzyskiwane jest po około 2,5 godziny (t_{max}). U osób zdrowych całkowita biodostępność metforminy chlorowodoru po podaniu tabletki o mocy 500 mg lub 850 mg wynosi około 50-60%. Po podaniu doustnym frakcja niewchłonięta wydalana z kałem stanowi 20-30% dawki.

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

Stężenie metforminy po podaniu w zwykle stosowanych dawkach i według zwykłych schematów 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 podaniu tabletki o mocy 850 mg obserwowano zmniejszenie o 40% maksymalnego stężenia w osoczu, 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. U ludzi nie zidentyfikowano żadnych metabolitów.

Wydalanie

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 osób z umiarkowaną niewydolnością nerek są rzadkie i nie można dokonać wiarygodnej oceny ogólnoustrojowej ekspozycji na metforminę w tej podgrupie w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek. Dlatego dostosowanie dawki należy przeprowadzać po rozważeniu skuteczności klinicznej i tolerancji (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież

Badanie z zastosowaniem pojedynczej dawki: po podaniu metforminy chlorowodoru w pojedynczej dawce 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 wielokrotnych 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 K90
Magnezu stearynian

Otoczka

Hypromeloza

Makrogol 4000

Tytanu dwutlenek (E171)

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.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii PVC/ Aluminium w tekturowym pudełku

Opakowania zawierają 20, 30, 60, 90, 120, 180 i 300 tabletek powlekanych.

Butelka z HDPE z zamknięciem z LDPE lub zamknięciem z PP i środkiem pochłaniającym wilgoć w tekturowym pudełku.

Opakowania zawierają 100 i 200 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 niewykoryzystane 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

6250 Kundl, Austria

8. NUMERY POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 24362

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 9.11.2017 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19.11.2018 r.

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

14.09.2023 r.