

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Brotmin 500 mg comprimate filmate
Brotmin 850 mg comprimate filmate
Brotmin 1000 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține 500 mg clorhidrat de metformin corespunzător la 390 mg metformin.

Fiecare comprimat filmat conține 850 mg clorhidrat de metformin corespunzător la 662,9 mg metformin.

Fiecare comprimat filmat conține 1000 mg clorhidrat de metformin corespunzător la 780 mg metformin.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Brotmin 500 mg comprimate filmate: comprimate filmate ovale, de culoare albă, netede pe ambele fețe cu dimensiuni de 16 mm x 8 mm.

Brotmin 850 mg comprimate filmate: comprimate filmate ovale, de culoare galbenă, marcate cu "MC" pe una dintre fețe și netede pe cealaltă față, cu dimensiuni de 20,1 mm x 9,8 mm.

Brotmin 1000 mg comprimate filmate: comprimate filmate ovale, de culoare albă, cu o linie mediană pe ambele fețe, cu dimensiuni de 21,2 mm x 10,2 mm. Comprimatul se poate divide în doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul diabetului zaharat de tip 2, în special la pacienții supraponderali, atunci când doar regimul alimentar și exercițiile fizice nu realizează un control adecvat al glicemiei.

La adulți, metforminul poate fi folosit ca monoterapie sau în asociere cu alte antidiabetice orale sau cu insulină.

La copiii cu vârste de peste 10 ani și adolescenți, metforminul poate fi administrat în monoterapie sau în asociere cu insulină.

La pacienții adulți supraponderali cu diabet zaharat de tip 2 cărora li se administrează metformin ca terapie de primă linie, după ce regimul alimentar nu a asigurat un control adecvat al glicemiei, s-a demonstrat o reducere a complicațiilor diabetului (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți cu funcția renală normală (RFG \geq 90 ml/minut)

În monoterapie și în asociere cu alte antidiabetice orale

Doza inițială uzuală este 500 mg sau 850 mg clorhidrat de metformin, de 2-3 ori pe zi, administrată în timpul meselor sau după masă.

După 10-15 zile, doza trebuie ajustată în funcție de valorile glicemiei. Creșterea lentă a dozei poate îmbunătăți tolerabilitatea gastro-intestinală.

La pacienții la care se administrează doze mari de clorhidrat de metformin (2-3 g pe zi), se pot înlocui două comprimate filmate de Brotmin 500 mg cu un comprimat filmat de Brotmin 1000 mg.

Doza maximă recomandată este de 3 g clorhidrat de metformin pe zi, fracționat în 3 prize pe zi. Dacă se intenționează înlocuirea altui antidiabetic oral, se va întrerupe administrarea acestuia și se va institui tratamentul cu metformin în dozele indicate mai sus.

Asocierea cu insulină

Asocierea metforminului cu insulină se poate utiliza pentru a obține un control mai bun al glicemiei. Metforminul se administrează în doza uzuală inițială de 500 mg sau 850 mg de 2 – 3 ori pe zi, în timp ce doza de insulină va fi ajustată în funcție de valorile glicemiei.

Vârstnici

Din cauza posibilității existenței unei funcții renale scăzute la persoanele în vârstă, doza de metformin trebuie ajustată după evaluarea funcției renale. Este necesară evaluarea periodică a funcției renale (vezi pct. 4.4.).

Insuficiență renală

RFG trebuie evaluată înainte de inițierea tratamentului cu medicamente care conțin metformin și cel puțin anual după aceea. La pacienții cu risc crescut de evoluție ulterioară a insuficienței renale și la vârstnici, funcția renală trebuie evaluată mai frecvent, de exemplu o dată la 3-6 luni.

| RFG (ml/minut) | Doza zilnică maximă totală (divizată în 2-3 doze pe zi) | Considerații suplimentare |
|----------------|---|--|
| 60-89 | 3000 mg | Poate fi avută în vedere reducerea dozei în asociere cu diminuarea funcției renale. |
| 45-59 | 2000 mg | Înainte de a lua în considerare inițierea tratamentului cu metformin, trebuie evaluați factorii care pot crește riscul de acidoză lactică (vezi pct. 4.4). |
| 30-44 | 1000 mg | Doza inițială este de cel mult jumătate din doza maximă. |
| <30 | - | Metforminul este contraindicat. |

Copii și adolescenți

Monoterapie și asociere cu insulină

Metforminul poate fi utilizat la copii cu vârste de peste 10 ani și la adolescenți.

Doza inițială uzuală este de 500 mg sau 850 mg clorhidrat de metformin o dată pe zi, administrată în timpul sau după mese.

După 10-15 zile, doza trebuie ajustată în funcție de valorile glicemiei. Creșterea lentă a dozei poate îmbunătăți tolerabilitatea gastro-intestinală. Doza maximă recomandată de clorhidrat de metformin este de 2 g pe zi, administrată fracționat în 2-3 prize.

Mod de administrare

Administrare orală.

Acest medicament trebuie manevrat și administrat cu mare precauție.

4.3. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
Orice tip de acidoză metabolică acută (de exemplu, acidoza lactică, cetoacidoză diabetică).
Pre-comă diabetică.

Insuficiență renală severă (RFG < 30 ml/minut).

Afecțiuni acute ce pot afecta funcția renală, cum sunt: deshidratare, infecții severe, șoc.

Afecțiuni care pot determina hipoxie tisulară (în special acute sau agravarea celor cronice), cum sunt: insuficiența cardiacă decompensată, insuficiența respiratorie, infarct miocardic recent, șoc.

Insuficiență hepatică, intoxicație acută cu alcool etilic, alcoolism.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Acidoza lactică

Acidoza lactică, o complicație metabolică foarte rară, dar gravă, survine cel mai adesea în caz de deteriorare acută a funcției renale, de boală cardiorespiratorie sau sepsis. Acumularea de metformin survine în cazul deteriorării acute a funcției renale și crește riscul de acidoză lactică.

În caz de deshidratare (diaree severă sau vărsături, febră sau aport redus de lichide), administrarea metforminului trebuie întreruptă temporar și se recomandă contactarea unui profesionist din domeniul sănătății.

Administrarea medicamentelor care pot afecta în mod acut funcția renală (de exemplu, antihipertensivele, diureticele și AINS) trebuie inițiată cu prudență la pacienții tratați cu metformin.

Alți factori de risc pentru acidoza lactică sunt: consumul de alcool etilic în exces, insuficiența hepatică, diabetul zaharat insuficient controlat, cetoza, repausul alimentar prelungit și orice afecțiuni asociate cu hipoxie, precum și utilizarea concomitentă a medicamentelor care pot cauza acidoză lactică (vezi pct 4.3 și 4.5).

Pacienții și/sau îngrijitorii acestora trebuie informați în privința riscului de acidoză lactică. Acidoza lactică se caracterizează prin dispnee acidotică, dureri abdominale, crampe musculare, astenie și hipotermie, urmate de comă. În caz de simptome suspectate, pacientul trebuie să oprească administrarea metforminului și să solicite imediat un consult medical. Rezultatele investigațiilor diagnostice de laborator indică o scădere a pH-ului sanguin (< 7,35), creștere a concentrațiilor plasmatiche de lactat (> 5 mmol/l) și o creștere a deficitului anionic și a raportului lactat/piruvat.

Pacienți cu boli mitocondriale cunoscute sau suspectate:

La pacienții cu boli mitocondriale cunoscute, de exemplu, encefalopatie mitocondrială cu acidoză lactică și episoade asemănătoare accidentului vascular cerebral (sindrom MELAS) și diabet zaharat matern ereditar și surditate (MIDD), metforminul nu este recomandat, din cauza riscului de exacerbare a acidozei lactice și a complicațiilor neurologice care pot duce la agravarea bolii.

În cazul unor semne și simptome care sugerează sindrom MELAS sau MIDD după administrarea de metformin, tratamentul cu metformin trebuie oprit imediat și trebuie efectuată cu promptitudine o evaluare în scop de diagnostic.

Funcția renală

RFG trebuie evaluată înainte de inițierea tratamentului și periodic după aceea, vezi pct. 4.2.

Metforminul este contraindicat la pacienții cu RFG < 30 ml/minut și administrarea acesteia trebuie întreruptă temporar în prezența afecțiunilor care influențează funcția renală, vezi pct. 4.3.

Funcția cardiacă

Pacienții cu insuficiență cardiacă au un risc mai crescut de hipoxie și insuficiență renală. Metforminul poate fi administrat pacienților cu insuficiență cardiacă cronică stabilă, cu monitorizarea regulată a funcției cardiace și renale.

Este contraindicată administrarea de metformin la pacienții cu insuficiență cardiacă acută și instabilă (vezi pct.4.3).

Administrarea de substanțe de contrast iodate

Administrarea intravasculară de substanțe de contrast iodate poate duce la nefropatie indusă de substanța de contrast, ceea ce determină acumularea de metformin și creșterea riscului de acidoză lactică. Administrarea metforminului trebuie întreruptă înainte de procedura de imagistică sau la momentul acesteia și nu trebuie reluată decât la cel puțin 48 de ore după procedură, cu condiția ca funcția renală să fi fost reevaluată și să se fi constatat că este stabilă, vezi pct. 4.2 și 4.5.

Intervenție chirurgicală

Administrarea metforminului trebuie întreruptă la momentul intervenției chirurgicale, sub anestezie generală, spinală sau epidurală. Tratamentul poate fi reluat după cel puțin 48 ore de la intervenția chirurgicală sau la reînceperea hrănirii pe cale orală și cu condiția ca funcția renală să fi fost reevaluată și să se fi constatat că este stabilă.

Copii și adolescenți

Diagnosticul de diabet zaharat de tip 2 trebuie confirmat înaintea începerii terapiei cu metformin. Pe parcursul studiilor clinice controlate cu durata de 1 an, nu au fost evidențiate reacții adverse ale terapiei cu metformin asupra creșterii și a dezvoltării pubertare, însă nu sunt disponibile informații pe termen îndelungat în această privință. De aceea, se recomandă o monitorizare atentă a efectului terapiei cu metformin asupra acestor parametri la copii, în special la copii în perioada pre-pubertară.

Copii cu vârste cuprinse între 10 și 12 ani

În studiile clinice controlate efectuate la copii și adolescenți au fost incluși doar 15 subiecți cu vârsta cuprinsă între 10 și 12 ani. Deși eficacitatea și siguranța tratamentului cu metformin la acești copii nu este diferită de eficacitatea și siguranța la copii mai mari și adolescenți, se recomandă o atenție deosebită prescrierii metforminului la copii între 10 și 12 ani.

Alte precauții

Toți pacienții trebuie să continue regimul alimentar, cu o distribuție adecvată a carbohidraților pe parcursul zilei. Pacienții supraponderali trebuie să respecte în continuare regimul hipocaloric.

Testele de laborator uzuale pentru monitorizarea diabetului zaharat trebuie efectuate periodic.

Metforminul poate reduce nivelul seric al vitaminei B12. Riscul de niveluri scăzute de vitamina B12 crește odată cu creșterea dozei de metformin, durata tratamentului și/sau la pacienții cu factori de risc cunoscuți că induc deficit de vitamina B12. În cazul suspiciunii deficitului de vitamină B12 (precum anemie sau neuropatie), nivelurile serice de vitamina B12 trebuie monitorizate. Monitorizarea periodică a vitaminei B12 ar putea fi necesară la pacienții cu factori de risc pentru deficit de vitamina B12. Terapia cu metformin trebuie continuată atât timp cât este tolerată și nu este contraindicată, iar tratamentul corectiv adecvat pentru deficiența de vitamina B12 este în conformitate cu recomandările din ghidurile clinice actuale.

În monoterapie, metforminul nu determină hipoglicemie, totuși este necesară precauție în cazurile în care se asociază cu insulină sau cu alte antidiabetice orale (de exemplu, sulfoniluree sau meglitinidă).

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol sodiu per comprimat filmat (23 mg), deci practic este “lipsit de sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Utilizarea concomitentă nu este recomandată

Alcool etilic:

Intoxicația cu alcool etilic se asociază cu un risc crescut de acidoză lactică, mai ales în caz de repaus alimentar, malnutriție sau insuficiență hepatică.

Substanțe de contrast iodate

Administrarea metforminului trebuie întreruptă înainte de procedura de imagistică sau la momentul acesteia și nu trebuie reluată decât la cel puțin 48 de ore după procedură, cu condiția ca funcția renală să fi fost reevaluată și să se fi constatat că este stabilă, vezi pct. 4.2 și 4.4.

Asocieri care necesită prudență la utilizare

Unele medicamente pot produce reacții adverse asupra funcției renale, ceea ce poate crește riscul de acidoză lactică, de exemplu, AINS, inclusiv inhibitori selectivi de ciclooxigenaza (COX) II, inhibitori ai ECA, antagoniști ai receptorilor de angiotensină II și diuretice, în special diuretice de ansă. La inițierea administrării sau la utilizarea acestor medicamente concomitent cu metformin, este necesară monitorizarea atentă a funcției renale.

Medicamente cu activitate hiperglicemiantă intrinsecă (de exemplu glucocorticoizii (administrați sistemic sau local) și simpatomimetice):

Poate fi necesară o monitorizare mai frecventă a glicemiei, în special la inițierea tratamentului. Dacă este cazul, se va ajusta doza de metformin în timpul tratamentului cu medicamentul respectiv și după întreruperea lui.

Transportori de cationi organici (OCT)

Metforminul este un substrat pentru ambii transportatori OCT1 și OCT2.

Administrarea concomitentă de metformin cu:

- Inhibitori ai OCT1 (cum este verapamilul) pot reduce eficacitatea metforminului.
- Inductori ai OCT1 (cum este rifampicina) pot crește absorbția gastro-intestinală și eficacitatea metforminului.
- Inhibitori ai OCT2 (cum sunt cimetidina, dolutegravirul, ranolazina, trimetoprimul, vandetanibilul, isavuconazolul) pot reduce eliminarea renală a metforminului și astfel conduc la o creștere a concentrației plasmatice de metformin.
- Inhibitori pentru ambii OCT1 și OCT2 (cum sunt: crizotinibilul, olaparibilul) pot afecta eficacitatea și eliminarea renală a metforminului.

Prin urmare, se recomandă precauție, atunci când aceste medicamente sunt coadministrare cu metformin, în special la pacienții cu insuficiență renală, deoarece concentrația plasmatică de metformin poate crește. Dacă este necesar, poate fi luată în considerare ajustarea dozei de metformin, deoarece inhibitorii/inductorii de OCT pot afecta eficacitatea metforminului.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Hiperglicemia necontrolată în faza periconcepțională și în timpul sarcinii este asociată cu risc crescut de anomalii congenitale, pierdere a sarcinii, hipertensiune indusă de sarcină, preeclampsie și mortalitate perinatală. Este important să mențineți nivelul de glucoză din sânge cât mai aproape de normal pe parcursul sarcinii, pentru a reduce riscul de hiperglicemie adversă asociată rezultat pentru mamă și copilul ei.

Metformin traversează placentă și atinge niveluri care pot fi la fel de mari ca și concentrațiile materne. O cantitate mare de date despre femeile gravide (mai mult de 1000 de rezultate expuse) dintr-un studiu de cohortă bazat pe registre și date publicate (meta-analize, studii clinice și registre) indică niciun risc crescut de anomalii congenitale sau toxicitate feto/neonatală după expunere la metformin în faza periconcepțională și/sau în timpul sarcinii.

Există dovezi limitate și neconcludente cu privire la efectul metforminului asupra rezultatului greutății pe termen lung la copiii expuși in utero. Metformin nu pare să afecteze dezvoltarea motorie și socială până la vârsta de 4 ani la copiii expuși în timpul sarcinii, deși datele privind rezultatele pe termen lung sunt limitate. Dacă este necesar din punct de vedere clinic, utilizarea metforminului poate fi luată în considerare în timpul sarcinii și în faza periconcepțională, ca adaos sau alternativă la insulină.

Alăptarea

Metforminul este eliminat în laptele matern. Nu au putut fi observate reacții adverse la nou-născuți/copii alăptați. Deoarece sunt disponibile numai date limitate, alăptarea nu este recomandată în timpul tratamentului cu metformin. Decizia întreruperii alăptării trebuie să aibă în vedere beneficiul alăptării și potențialul risc de apariție a reacțiilor adverse la copil.

Fertilitatea

Nu s-a observat afectarea fertilității la șobolani masculi sau femele, în cazul administrării de metformin în doze de până la 600 mg/kg/zi, care reprezintă de aproximativ trei ori doza maximă recomandată la om pe baza comparării ariilor de suprafață corporală.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Metforminul utilizat în monoterapie nu determină hipoglicemie și, de aceea, nu are efecte asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, pacienții trebuie avertizați asupra riscului de hipoglicemie dacă utilizează metformin în asociere cu alte antidiabetice (de exemplu: sulfoniluree, insulină sau meglitinidă).

4.8 Reacții adverse

La începerea tratamentului, cele mai frecvente reacții adverse sunt: greață, vomă, diaree, durere abdominală și pierderea apetitului, care dispar spontan în majoritatea cazurilor. Pentru prevenirea lor, se recomandă administrarea de metformin în 2 sau 3 prize zilnice și creșterea treptată a dozelor.

Următoarele reacții adverse pot apărea în timpul tratamentului cu metformin. Frecvența de apariție este definită după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tulburări metabolice și de nutriție

Frecvente

Scădere/deficit de Vitamina B12 (vezi pct. 4.4).

Foarte rare

Acidoza lactică (vezi pct. 4.4.)

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente

Modificarea gustului.

Tulburări gastro-intestinale

Foarte frecvente

Tulburări gastro-intestinale, cum sunt: greață, vărsături, diaree, dureri abdominale și pierderea apetitului alimentar. Aceste reacții adverse apar cel mai frecvent la începutul tratamentului și în majoritatea cazurilor dispar spontan. Pentru a preveni aceste tulburări gastro-intestinale, se recomandă să se administreze metformin în 2 – 3 prize pe zi, în timpul meselor sau după acestea. De asemenea, creșterea lentă a dozei poate ameliora tolerabilitatea gastro-intestinală.

Tulburări hepatobiliare

Foarte rare

Cazuri izolate de valori anormale ale testelor funcției hepatice și de hepatită remise la întreruperea terapiei cu metformin.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Foarte rare

Reacții cutanate, cum sunt: eritem, prurit, urticarie.

Copii și adolescenți

Din datele publicate, din datele după punerea pe piață și din studiile clinice controlate, la o populație pediatrică limitată, cu vârsta cuprinsă între 10 și 16 ani, aflată sub tratament pe o perioadă de un an, evenimentele adverse raportate au fost similare ca natură și severitate cu cele raportate la adulți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
E-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

La administrarea de doze de clorhidrat metformin de până la 85 g nu s-a observat apariția hipoglicemiei, deși, în asemenea circumstanțe, au apărut cazuri de acidoză lactică. Supradozajul cu metformin sau prezența unor factori de risc pot determina acidoză lactică. Acidoza lactică constituie o urgență medicală și necesită internarea pacientului. Cea mai eficientă metodă de eliminare a lactatului și a metforminului o constituie hemodializa.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente care scad nivelul de glucoză din sânge, exclusiv insuline, Biguanide, codul ATC: A10BA02.

Mecanism de acțiune

Metforminul este o biguanidă cu efecte antihyperglicemice, atât asupra hyperglicemiei bazale, cât și a celei postprandiale. Acesta nu stimulează secreția de insulină și, prin urmare, nu cauzează hipoglicemie.

Metforminul reduce hiperinsulinemia bazală, iar în asociere cu insulina, reduce necesarul de insulină.

Metforminul își exercită efectul antihyperglicemic prin mai multe mecanisme:

Metforminul scade sinteza de glucoză la nivel hepatic.

Metforminul facilitează captarea și utilizarea glucozei la nivel periferic, parțial prin potențarea activității insulinei.

Metforminul modifică absorbția glucozei la nivel intestinal: captarea acesteia din circulație este crescută și absorbția din alimente este scăzută. Alte mecanisme la nivel intestinal includ o creștere a eliberării peptidului 1 asemănător glucagonului (glucagon-like peptide 1, GLP-1) și o scădere a reabsorbției de acizi biliari. Metforminul modifică microbiota intestinală.

Metforminul poate îmbunătăți profilul lipidic al persoanelor cu hiperlipidemie.

În studii clinice, utilizarea metforminului a fost asociată fie cu stabilizarea greutății corporale, fie cu o scădere modestă în greutate.

Metforminul este un activator al adenosin-monofosfat-proteinkinazei (adenosine monophosphateprotein-kinase, AMPK) și crește capacitatea de transport a tuturor tipurilor de transportori membranari de glucoză (glucose transporters, GLUTs).

Eficacitate clinică

Studiul prospectiv randomizat (UKPDS) a demonstrat beneficiile pe termen lung asupra controlului glicemiei la pacienții adulți cu diabet zaharat de tip 2.

Analiza rezultatelor la pacienții supraponderali tratați cu metformin, după eșecul controlului doar prin regim alimentar, a arătat următoarele:

- o reducere semnificativă a riscului absolut de apariție a complicațiilor legate de diabetul zaharat în grupul tratat cu metformin (29,8 evenimente / 1000 pacienți-ani), comparativ cu grupul numai cu regim alimentar (43,3 evenimente / 1000 pacienți-ani), $p = 0,0023$ și față de tratamentul

- asociat cu sulfoniluree și grupurile de monoterapie cu insulină (40,1 evenimente / pacienți-ani), $p = 0,0034$;
- o reducere semnificativă a riscului absolut de mortalitate legată de diabet: metforminul 7,5 evenimente / 1000 pacienți-ani, respectarea regimului alimentar 12,7 cazuri / 1000 pacienți-ani, $p = 0,017$;
 - reducere semnificativă a riscului absolut de mortalitate generală: metforminul 13,5 evenimente / 1000 pacienți-ani, comparativ cu grupul numai cu regim alimentar 20,6 evenimente / 1000 pacienți-ani, ($p = 0,011$) și față de tratamentul asociat cu sulfoniluree și grupurile de monoterapie cu insulină 18,9 evenimente / pacienți-ani, ($p = 0,021$);
 - o reducere semnificativă a riscului absolut de infarct miocardic: metforminul 11 evenimente / 1000 pacienți-ani, comparativ cu grupul numai cu regim alimentar 18 evenimente / 1000 pacienți-ani, ($p = 0,01$).

Pentru cazurile utilizării metforminului ca a doua linie de terapie în asociere cu o sulfoniluree nu s-a stabilit beneficiul clinic.

În diabetul zaharat de tip 1, s-a folosit asocierea metformin – insulină la pacienți selecționați, dar beneficiul clinic al acestei asocieri nu a fost stabilit.

Copii și adolescenți

Studiile clinice controlate pe o populație pediatrică limitată, cu vârsta cuprinsă între 10-16 ani, tratată timp de 1 an, au demonstrat un răspuns similar în ceea ce privește controlul glicemiei cu cel observat la adulți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea orală a unei doze de metformin, sub formă de comprimat, concentrația plasmatică maximă (C_{max}) este atinsă în aproximativ 2 ore și 30 de minute (t_{max}). Biodisponibilitatea absolută a comprimatelor de 500 mg sau 850 mg este de circa 50 – 60% la subiecți sănătoși. După administrarea orală, fracția neabsorbită care se regăsește în materiile fecale este de 20 – 30%.

După administrarea orală, absorbția metforminului este saturabilă și incompletă. Se consideră că farmacocinetica absorbției metforminului este neliniară.

În condițiile administrării dozelor recomandate de metformin conform schemei terapeutice, concentrația plasmatică în platou este atinsă între 24 și 48 de ore și este în general sub 1 $\mu\text{g/ml}$.

Concentrația plasmatică maximă (C_{max}) de metformin în cadrul studiilor clinice nu a depășit 5 $\mu\text{g/ml}$, chiar și după administrarea de doze maxime.

Aportul alimentar scade și încetinește ușor absorbția metforminului. După administrarea unei doze de 850 mg, s-a constatat o concentrație plasmatică mai mică de 40%, o scădere a ASC (aria de sub curbă) cu 25% și o prelungire cu 35 de minute a timpului de atingere a concentrației plasmatice maxime.

Relevanța clinică a acestor observații nu este cunoscută.

Distribuție

Legarea de proteinele plasmatică este neglijabilă. O parte din metformin se distribuie în eritrocite.

Concentrația maximă în sânge este mai mică decât cea plasmatică, dar apare aproximativ în același timp. Globulele roșii reprezintă cel mai probabil un compartiment secundar de distribuție.

Volumul mediu de distribuție (V_d) este cuprins între 63 – 276 l.

Metabolizare

Metforminul este excretat ca atare în urină. La om nu s-au identificat metaboliți.

Eliminare

Clearance-ul renal al metforminului este >400 ml/minut, ceea ce arată că metforminul este eliminat prin filtrare glomerulară și secreție tubulară. După administrarea unei doze orale, timpul aparent de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 6,5 ore.

Când funcția renală este afectată, clearance-ul renal este diminuat în aceeași proporție cu cel al creatininei și astfel timpul de înjumătățire prin eliminare este prelungit, determinând creșterea concentrației clorhidratului de metforminului în plasmă.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Datele disponibile referitoare la pacienții cu insuficiență renală moderată sunt limitate și nu poate fi realizată o estimare sigură a expunerii sistemice la metformin pentru acest subgrup de pacienți comparativ cu subiecții cu funcție renală normală. De aceea, adaptarea dozei trebuie efectuată pe considerații clinice de eficacitate/ tolerabilitate (vezi pct. 4.2).

Copii și adolescenți

Studii în doză unică: Un studiu efectuat după administrarea de doze unice de 500 mg metformin, a arătat că profilul farmacocinetic la copii este similar cu cel al adulților sănătoși.

Studii în doze repetate: rezultatele provin doar dintr-un singur studiu. După administrarea de doze repetate de 500 mg de două ori pe zi timp de 7 zile la copii și adolescenți, concentrația plasmatică maximă (C_{max}) și expunerea sistemică (ASC_{0-t}) au fost reduse cu aproximativ 33%, respectiv 40% în comparație cu adulții diabetici cărora li s-au administrat doze repetate de 500 mg pe zi timp de 14 zile. Deoarece doza se stabilește individual pe baza controlului glicemic, aceste date au o relevanță clinică limitată.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele preclinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitate, carcinogenitate, toxicitate asupra funcției de reproducere.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Croscarmeloză sodică
Povidonă K30
Celuloză microcristalină
Stearat de magneziu

Film:

Pentru 500 mg și 1000 mg:

Alcool polivinilic
Dioxid de titan (E171)
Macrogol
Talc

Pentru 850 mg:

Oxid galben de fer (E172)
Alcool polivinilic
Dioxid de titan (E171)
Macrogol
Talc

6.2. Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3. Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Pentru 500 mg comprimate filmate:

9, 20, 21, 30, 40, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 120, 200, 500, 600 sau 1000 de comprimate filmate ambalate în blister PVC/Al.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Pentru 850 mg și 1000 mg comprimate filmate:

8, 9, 10, 14, 20, 21, 30, 40, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 120, 300, 600 sau 1000 de comprimate filmate ambalate în blistere PVC/Al.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Medochemie Ltd.,
1-10 Constantinoupoleos Str., 3011 Limassol
Cipru

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

16350/2025/01-16

16351/2025/01-18

16352/2025/01-18

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Mai 2021

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Noiembrie 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2025