

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Metformin Accord 500 mg comprimate cu eliberare prelungită

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține clorhidrat de metformin 500 mg, echivalent cu metformin bază 390 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat cu eliberare prelungită

Comprimate de culoare albă până la aproape albă, biconvexe, în formă de capsulă, fără film, cu dimensiuni de aproximativ 19,x mm x 9,3 mm, ștanțate pe o față cu „FN1” și netede pe cealaltă față.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

• Reducerea riscului sau întârzierea declanșării diabetului zaharat de tip 2 la pacienții adulți, supraponderali cu IGT \* și/sau IFG \* și/sau HbA1C crescute, care sunt:

- cu risc crescut de apariție a diabetului zaharat tip 2 evident (vezi pct. 5.1) și
- progresând încă spre diabetul zaharat de tip 2, în ciuda implementării unei schimbări intensive a stilului de viață, timp de 3 până la 6 luni

Tratamentul cu Metformin Accord trebuie să se bazeze pe un scor de risc care include măsuri adecvate de control glicemic și care include dovezi privind riscul cardiovascular ridicat (vezi pct. 5.1).

Modificările stilului de viață trebuie continuate atunci când se inițiază tratamentul cu metformin, cu excepția cazului în care pacientul nu poate face acest lucru din motive medicale.

\* IGT: toleranță scăzută la glucoză; IFG: glucoză a jeun scăzută

Tratamentul diabetului zaharat de tip 2 la adulți, în special la cei supraponderali, atunci când regimul dietetic și exercițiile fizice nu mai pot asigura controlul adecvat al valorilor glicemiei.

Metformin Accord poate fi utilizat în monoterapie sau în asociere cu alte antidiabetice orale sau cu insulină.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

## Doze

### *Adulți cu funcție renală normală (RFG $\geq$ 90 ml/min)*

Reducerea riscului sau întârzierea apariției diabetului de tip 2

- Metforminul trebuie luat în considerare numai în cazul în care modificările intensive ale stilului de viață timp de 3 până la 6 luni nu au condus la un control glicemic adecvat.
- Terapia trebuie inițiată cu un comprimat Metformin Accord o dată pe zi, cu masa de seară.
- După 10 până la 15 zile se recomandă ajustarea dozei pe baza măsurătorilor glicemiei (valorile OGTT și/sau FPG și/sau HbA1C trebuie să se situeze în limitele normale). O creștere lentă a dozei poate îmbunătăți tolerabilitatea gastro-intestinală. Doza maximă recomandată este de 4 comprimate (2000 mg) o dată pe zi, cu masa de seară.
- Se recomandă monitorizarea regulată (la fiecare 3-6 luni) a stării glicemice (valoarea OGTT și/sau FPG și/sau HbA1c), precum și a factorilor de risc pentru a evalua dacă tratamentul trebuie continuat, modificat sau întrerupt.

### *Administrarea în monoterapie în diabetul zaharat de tip 2 și în asociere cu alte antidiabetice orale:*

- Doza inițială recomandată este de un comprimat Metformin Accord 500 mg o dată pe zi.
- După 10-15 zile, această doză trebuie ajustată în funcție de valoarea glicemiei. O creștere treptată a dozei poate îmbunătăți tolerabilitatea gastro-intestinală. Doza maximă zilnică recomandată este de 4 comprimate Metformin Accord 500 mg pe zi.
- Creșterea dozelor trebuie să se realizeze cu câte 500 mg, la interval de 10-15 zile, până la maxim 2000 mg o dată pe zi, în timpul cinei. Dacă nu se realizează controlul glicemiei cu Metformin Accord administrat în doză de 2000 mg o dată pe zi, trebuie să se ia în considerare administrarea de 1000 mg Metformin Accord de două ori pe zi, ambele doze fiind administrate împreună cu mâncare. Dacă tot nu se realizează controlul glicemic, pacienții pot fi trecuți la administrarea de comprimate cu eliberarea imediată care conțin metformină, cu o doză maximă de 3000 mg pe zi.
- La pacienții aflați deja sub tratament cu metformin sub formă de comprimate cu eliberare imediată, se recomandă ca doza inițială de Metformin Accord comprimate cu eliberare prelungită să fie echivalentă cu doza zilnică de metformin sub formă de comprimate cu eliberare imediată. Pentru pacienții tratați cu comprimate cu eliberare imediată care conțin metformin în doze mai mari de 2000 mg pe zi, trecerea la Metformin Accord comprimate cu eliberare prelungită nu este recomandată.
- Dacă se intenționează înlocuirea altui medicament antidiabetic, se va întrerupe administrarea acestuia și se va începe administrarea de Metformin Accord comprimate cu eliberare prelungită, cu dozele menționate mai sus.

### *Asocierea cu insulină*

Asocierea de metformin cu insulină se poate utiliza pentru obținerea unui control mai bun al glicemiei.

Doza uzuală inițială recomandată de Metformin Accord 500 mg este de un comprimat o dată pe zi, în timpul cinei, iar doza de insulină trebuie ajustată în funcție de valorile glicemiei.

### *Vârstnici*

Din cauza posibilității ca la vârstnici funcția renală să fie afectată, doza de metformin va fi ajustată în funcție de valorile investigațiilor funcției renale. Este necesară o evaluare periodică a funcției renale (vezi pct. 4.4).

Beneficiul pentru reducerea riscului sau întârzierea declanșării diabetului zaharat de tip 2 nu a fost stabilit la pacienții cu vârsta de 75 ani și peste (vezi pct. 5.1) și, prin urmare, nu este recomandată inițierea metforminului la acești pacienți (vezi pct. 4.4).

#### *Pacienți cu insuficiență renală*

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

RFG ml/min	Doză zilnică maximă totală	Considerații suplimentare
60-89	2000 mg	Reducerea dozei poate fi luată în considerare, în funcție de scăderea funcției renale.
45-59	2000 mg	Factorii care pot crește riscul de acidoză lactică (vezi pct. 4.4) trebuie revizuiți înainte de a începe tratamentul cu metformin. Doza inițială este de cel mult jumătate din doza maximă.
30-44	1000 mg	
<30	-	Metformin este contraindicat.

#### *Copii și adolescenți*

În absența datelor clinice disponibile, Metformin Accord comprimate cu eliberare prelungită nu trebuie utilizat la copii.

### **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Precomă diabetică.
- Orice tip de acidoză metabolică acută (cum ar fi acidoză lactică, cetoacidoză diabetică).
- Insuficiență renală severă (RFG <30 ml/min).
- Afecțiuni acute cu posibilă modificare a funcției renale, cum sunt:
  - deshidratare,
  - infecții severe,
  - șoc.
- Afecțiuni ce pot determina hipoxie tisulară (în special afecțiuni acute sau agravarea afecțiunilor cronice), cum sunt:
  - insuficiență cardiacă decompensată
  - insuficiență respiratorie,
  - infarct miocardic recent,
  - șoc.
- Insuficiență hepatică, intoxicație alcoolică acută, alcoolism.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### **Acidoza lactică:**

Acidoza lactică este o complicație metabolică foarte rară, dar gravă, care apare cel mai adesea în caz de agravare acută a funcției renale sau boli cardiorespiratorii sau sepsis. Acumularea de metformin apare în caz de agravare acută a funcției renale și crește riscul de acidoză lactică.

În cazul deshidratării (diaree severă sau vărsături, febră sau scădere a aportului de lichide), administrarea de metformin trebuie întreruptă temporar și se recomandă consul medical.

Terapia medicamente care pot afecta acut funcția renală (cum sunt antihipertensivele, diureticele și AINS) trebuie inițiată cu prudență la pacienții tratați cu metformină. Alți factori de risc pentru acidoza lactică sunt consumul excesiv de alcool, insuficiența hepatică, diabetul zaharat insuficient

controlat, cetoza, postul prelungit și orice afecțiune asociată cu hipoxia, precum și utilizarea concomitentă a medicamentelor care pot provoca acidoză lactică (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Pacienții și/sau persoanele care au grijă de aceștia trebuie informați asupra riscului de acidoză lactică. Acidoza lactică este caracterizată de dispnee de tip acidotic, dureri abdominale, crampe musculare, astenie și hipotermie, urmate de comă. Dacă se suspectează prezența acidozei lactice, se va opri tratamentul cu metformin, iar pacientul trebuie să solicite imediat asistență medicală. Datele de laborator arată o scădere a pH-ului sanguin ( $< 7,35$ ), creșterea concentrației plasmatice de acid lactic ( $> 5 \text{ mmol/l}$ ) și o creștere a deficitului anionic și a raportului lactat/piruvat.

### **Funcția renală**

RFG trebuie evaluată atât la începerea tratamentului, cât și periodic în cursul tratamentului, vezi pct. 4.2. Metformin este contraindicat la pacienții cu RFG  $< 30 \text{ ml/min}$  și administrarea trebuie întreruptă temporar în prezența unor afecțiuni care modifică funcția renală, vezi pct. 4.3.

### **Funcția cardiacă**

Pacienții cu insuficiență cardiacă sunt mai expuși riscului de hipoxie și insuficiență renală. La pacienții cu insuficiență cardiacă cronică stabilă, metformin poate fi utilizat cu monitorizarea regulată a funcției cardiace și renale.

Pentru pacienții cu insuficiență cardiacă acută și instabilă, metformin este contraindicat (vezi pct. 4.3).

### **Vârșnici:**

Din cauza datelor limitate privind eficacitatea terapeutică în reducerea riscului sau întârzierii diabetului de tip 2 la pacienții cu vârsta de 75 ani și peste, inițierea metforminului nu este recomandată la acești pacienți.

### **Administrarea de substanțe de contrast iodate:**

Administrarea intravasculară de substanțe de contrast iodate poate duce la nefropatie indusă de substanța de contrast, determinând acumularea de metformin și risc crescut de acidoză lactică. Tratamentul cu metformin trebuie întrerupt înaintea sau în momentul examinării și nu se va relua administrarea mai devreme de 48 ore după aceea și numai după ce funcția renală a fost re-evaluată și a fost considerată stabilă, vezi pct. 4.2 și 4.5.

### **Intervențiile chirurgicale**

Administrarea de metformin trebuie întreruptă în caz de intervenții chirurgicale efectuate sub anestezie generală, rahianestezie sau anestezie peridurală. Tratamentul nu trebuie reluat mai devreme de 48 ore după intervenție sau după reluarea nutriției orale și numai după ce funcția renală a fost re-evaluată și a fost considerată stabilă.

### **Alte precauții**

Toți pacienții trebuie să continue să-și respecte regimul alimentar, cu distribuirea eșalonată a carbohidraților pe toată perioada zilei. Pacienții supraponderali trebuie să-și continue regimul alimentar hipocaloric.

Testele uzuale de laborator pentru monitorizarea diabetului trebuie efectuate periodic.

În cazul administrării în monoterapie, metforminul nu determină niciodată hipoglicemie, totuși, este necesară precauție în cazurile în care se administrează în asociere cu insulină sau alte antidiabetice orale (de exemplu sulfoniluree sau meglitinide).

Stratul superior al comprimatelor pot fi prezent în materiile fecale. Pacienții trebuie informați că acest lucru este normal.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de  $1 \text{ mmol}$  ( $23 \text{ mg}$ ) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

## 4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

### Utilizare concomitentă nerecomandată

#### *Alcool*

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

#### Substanțe de contrast iodate

Administrarea de metformin trebuie oprită înainte de sau în momentul efectuării examenului radiologic, iar reluarea tratamentului nu se va face mai devreme de 48 ore, dar numai după ce funcția renală a fost reevaluată și s-a dovedit a fi stabilă, vezi pct. 4.2 și 4.4.

### Administrări concomitente ce necesită precauții

Unele medicamente pot afecta negativ funcția renală, ceea ce poate crește riscul de acidoză lactică, de exemplu AINS, inclusiv inhibitori selectivi ai ciclooxigenazei (COX) II, inhibitori ai ECA, antagoniști ai receptorilor angiotensinei II și diuretice, în special diuretice de ansă. La inițierea tratamentului cu aceste medicamente în timpul terapiei cu metformin sau în cazul administrării concomitente cu metformin este necesară monitorizarea atentă a funcției renale.

*Medicamente cu activitate hiperglicemiantă intrinsecă [de exemplu corticosteroizi (cu administrare sistemică sau locală) și simpatomimetice].*

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

### *Transportori de cationi organici (OCT)*

Metformin este un substrat al ambilor transportori OCT1 și OCT2.

Administrarea concomitentă de metformin cu

- Inhibitori ai OCT1 (cum este verapamil) - pot reduce eficacitatea metforminului
- Inductori ai OCT1 (cum este rifampicină) - pot crește absorbția gastrointestinală și eficacitatea metforminului
- Inhibitori ai OCT2 (cum sunt cimetidină, dolutegravir, ranolazină, trimetoprim, vandetanib, isavuconazol) - pot scădea eliminarea renală a metforminului și, astfel, pot duce la o creștere a concentrației plasmatică a metforminului.
- Inhibitori ai OCT1 cât și OCT2 (cum ar fi crizotinib, olaparib) - pot modifica eficacitatea și eliminarea renală a metforminului.

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

## 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

### Sarcina

Diabetul necontrolat în timpul sarcinii (gestațional sau permanent) se asociază cu un risc crescut de malformații congenitale și mortalitate perinatală.

Datele limitate referitoare la utilizarea de metformin la gravide nu indică un risc crescut de malformații congenitale. Studiile la animale nu au arătat efecte nocive cu privire la sarcină, dezvoltare embrionară și fetală, naștere și dezvoltare postnatală (vezi pct. 5.3).

Dacă pacienta intenționează să rămână gravidă, precum și pe parcursul sarcinii, se recomandă ca controlul glicemic scăzut sau diabetul zaharat să nu fie tratate cu metformin. Pentru diabet este

recomandat să se administreze insulină, pentru a menține valoarea glicemiei la valori cât mai apropiate de normal, în vederea reducerii riscului de apariție al malformațiilor la făt.

#### Alăptarea

Metformin se excretă în laptele uman. Nu se observă reacții adverse la nou-născuții/copii alăptați. Totuși, 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 și 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**

Metformin utilizat în monoterapie nu determină hipoglicemie și, ca urmare, nu are efecte asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Cu toate acestea, pacienții trebuie avertizați asupra riscului de apariție a hipoglicemiei în cazul asocierii metforminului cu alte medicamente antidiabetice (de exemplu sulfoniluree, insulină sau meglitinide).

### **4.8 Reacții adverse**

În datele după punerea pe piață și în studiile clinice controlate, evenimentele adverse raportate la pacienții tratați cu Metformin Accord comprimate cu eliberare prelungită au fost similare cu cele raportate la pacienții tratați cu clorhidrat de metformină sub formă de comprimate cu eliberare imediată, din punct de vedere al manifestărilor și severității.

La inițierea tratamentului, cele mai frecvente reacții adverse sunt greață, vărsături, diaree, durere abdominală și pierdere a apetitului alimentar, care dispar spontan în majoritatea cazurilor. Următoarele reacții adverse pot să apară în timpul tratamentului cu metformin.

Frecvențele de apariție sunt definite 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:  $< 1/10000$ .

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezente în ordinea descrescătoare a gravității.

#### Tulburări metabolice și de nutriție

##### *Foarte rare*

- Acidoză lactică (vezi pct. 4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare).
- Scădere a absorbției intestinale de vitamina B<sub>12</sub>, însoțită de scăderea concentrației plasmatice de vitamina B<sub>12</sub>, în cazul utilizării de metformin pe o perioadă îndelungată. Acest fapt trebuie luat în considerare dacă pacientul prezintă anemie megaloblastică.

#### Tulburări ale sistemului nervos

##### *Frecvente*

- Modificare a gustului.

#### Tulburări gastro-intestinale

##### *Foarte frecvente*

- Tulburări gastro-intestinale cum sunt greața, vărsăturile, diareea, durerile abdominale și pierderea apetitului alimentar. Aceste reacții adverse apar cel mai adesea la începutul

tratamentului și în majoritatea cazurilor se rezolvă spontan. O creștere lentă a dozei poate îmbunătăți toleranța gastro-intestinală.

#### Tulburări hepatobiliare

*Foarte rare*

- Cazuri izolate de valori anormale ale testelor funcției hepatice și de hepatită, care s-au remis la întreruperea tratamentului cu metformin.

#### Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

*Foarte rare*

- Reacții cutanate cum sunt eritem, prurit, urticarie.

#### 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  
Bucuresti 011478- RO  
e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)  
Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

### **4.9 Supradozaj**

Hipoglicemia nu a fost observată în caz de ingestie de doze de metformin de până la 85 g, dar în asemenea situații s-au raportat cazuri de acidoză lactică. Administrarea de doze mari de metformin sau coexistența unor factori de risc, poate duce la acidoză lactică. Aceasta constituie o urgență medicală și trebuie tratată în spital.

Cea mai eficientă metodă de eliminare a lactatului și a metforminului este hemodializa.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: antidiabetice orale  
(codul ATC A10BA02: Tractul gastro-intestinal și metabolismul)

Metformin este o biguanidă cu efecte antihyperglicemice, care scade concentrația plasmatică bazală și postprandială a glucozei. Metformin nu stimulează secreția de insulină și, ca urmare, nu determină hipoglicemie.

#### Mecanism de acțiune

Metformin acționează prin 3 mecanisme:

- scădere a sintezei de glucoză la nivel hepatic prin inhibarea gluconeogenezei și glicogenolizei;
- la nivel muscular, prin creșterea sensibilității la insulină, îmbunătățind captarea și utilizarea glucozei;
- întârzie absorbția intestinală a glucozei.

Metformin stimulează sinteza intracelulară de glicogen prin acțiune asupra glicogen-sintetazei.

Metformin crește capacitatea de transport a tuturor tipurilor de transportori membranari ai glucozei (GLUT).

#### Efecte farmacodinamice

În studiile clinice, efectul major non-glicemic al metforminului a fost fie stabilizarea greutateii corporale, fie o scădere modestă în greutate.

La om, independent de acțiunea sa asupra valorilor glicemiei, metforminul sub formă de comprimate cu eliberare imediată are efecte favorabile asupra metabolismului lipidic. Acest lucru a fost dovedit prin studii clinice controlate pe termen mediu sau lung, după administrarea de doze terapeutice: metforminul sub formă de comprimate cu eliberare imediată reduce colesterolul total, LDL colesterolul și trigliceridele plasmatică. În cazul administrării de metformin sub formă de comprimate cu eliberare prelungită nu a fost demonstrată o acțiune similară cu, posibil din cauza administrării în timpul serii și poate apărea o creștere a trigliceridemieii.

#### Eficacitate clinică:

Reducerea riscului sau întârzierii diabetului zaharat de tip 2

Programul de prevenire a diabetului zaharat (Diabetes Prevention Program - DPP) a fost un studiu clinic controlat, randomizat, multicentric, la adulți, evaluând eficacitatea unei intervenții intensive a stilului de viață sau a metforminului pentru prevenirea sau întârzierea dezvoltării diabetului zaharat tip 2. Criterii de includere au fost vârsta  $\geq 25$  ani, IMC  $\geq 24$  kg/m<sup>2</sup> ( $\geq 22$  kg/m<sup>2</sup> pentru pacienții asiatici-americieni) și o toleranță scăzută la glucoză plus o glucoză plasmatică pe termen de 95-125 mg/dl (sau  $\leq 125$  mg/dl la indo-americieni). Pacienții au fost fie tratați cu intervenție intensă asupra stilului de viață, 2x850 mg metformin plus o schimbare standard a stilului de viață sau placebo plus o schimbare standard a stilului de viață.

Valorile medii inițiale ale participanților la DPP (n = 3,234 pentru 2,8 ani) au fost de 50,6 ± 10,7 ani, 106,5 ± 8,3 mg/dl glucoză plasmatică a jeun, 164,6 ± 17,0 mg/dl glucoză plasmatică la două ore după doza orală de glucoză și 34,0 ± 6,7 kg/m<sup>2</sup> IMC. Intervenția intensivă asupra stilului de viață, precum și metforminul, au redus semnificativ riscul de apariție a diabetului zaharat, comparativ cu placebo, 58% (CI 95% 48-66%) și 31% (CI 95% 17-43%).

Avantajul intervenției asupra stilul de viață comparat cu metforminul a fost mai mare la persoanele în vârstă.

Pacienții care au beneficiat cel mai mult de tratamentul cu metformin au avut vârsta sub 45 de ani, cu un IMC egal sau mai mare de 35 kg/m<sup>2</sup>, valoarea inițială a glucozei la 2 ore de 9,6-11,0 mmol / l, valoarea inițială a HbA1C egală sau mai mare de 6,0% sau cu istoric de diabet gestational.

Pentru a preveni un caz de diabet zaharat manifestat în timpul celor trei ani la întreaga populație a DPP, 6,9 pacienți au trebuit să participe la grupul cu stil de viață intensiv și 13,9 în grupul cu metformin. Punctul de atingere a unei incidențe cumulative a diabetului zaharat egal cu 50% a fost întârziat cu aproximativ trei ani în grupul cu metformin comparativ cu placebo.

Studiul privind rezultatele programului de prevenire a diabetului zaharat (Diabetes Prevention Program Outcomes Study - DPPOS) este studiul de urmărire pe termen lung al DPP, care include mai mult de 87% din populația DPP inițială pentru urmărirea pe termen lung.

Dintre participanții la DPPOS (n = 2776), incidența cumulativă a diabetului la 15 ani este de 62% în grupul placebo, 56% în grupul cu metformin și 55% în grupul cu intervenție intensivă asupra stilului de viață. Ratele de diabet zaharat sunt de 7,0, 5,7 și 5,2 cazuri la 100 de persoane pe an în rândul pacienților tratați cu placebo, metformin și, respectiv, participanții la schimbarea intensivă a stilului de viață. Reducerea riscului de diabet zaharat a fost de 18% (raportul de risc (HR) 0,82, 95% CI 0,72-0,93, p = 0,001) pentru grupul metformin și 27% (HR 0,73, 95% CI 0,65-0,83; p <0,0001) pentru grupul cu intervenție intensivă asupra stilului de viață, în comparație cu grupul placebo. Pentru un obiectiv final microvascular global de nefropatie, retinopatie și neuropatie, rezultatul nu a fost semnificativ diferit între grupurile de tratament, dar printre participanții care nu au dezvoltat diabet în timpul DPP/DPPOS, prevalența rezultatului microvascular global a fost cu 28% mai mică comparativ



cu cei care au dezvoltat diabet (rata de risc 0,72, CI 95% 0,63-0,83,  $p < 0,0001$ ). Nu sunt disponibile date comparative prospective pentru metformin asupra rezultatelor macrovasculare la pacienții cu IGT și/sau IFG și/sau creșterea HbA1C.

Factorii de risc publicați pentru diabetul zaharat de tip 2 includ: origine etnică asiatică sau rasă neagră, vârsta peste 40 de ani, dislipidemie, hipertensiune arterială, obezitate sau supraponderalitate, vârstă, istoric familial de gradul 1 de diabet zaharat, istoric de diabet gestational și sindrom ovarian polichistic (PCOS).

Trebuie să se țină seama de ghidurile naționale actuale privind definirea pre-diabetului. Pacienții cu risc crescut trebuie identificați printr-un instrument validat de evaluare a riscurilor.

### **Tratamentul diabetului zaharat de tip 2**

Studiul prospectiv randomizat (UKPDS) a demonstrat beneficiile pe termen lung asupra controlului glicemiei la pacienții supraponderali cu diabet zaharat de tip 2 tratați cu metformin sub formă de comprimate cu eliberare imediată ca medicament de primă linie, după eșuarea controlului glicemiei doar prin regim alimentar. După eșecul utilizării exclusive a regimului alimentar, analiza rezultatelor pentru pacienții supraponderali tratați cu metformin a indicat:

- o reducere semnificativă a riscului absolut de apariție a complicațiilor legate de diabet în grupul tratat cu metformin (29,8 cazuri/1000 pacienți/ani), față de grupul care a implicat respectarea regimului alimentar (43,3 cazuri/1000 pacienți/ani),  $p=0,0023$  și față de grupul cu tratament combinat cu sulfoniluree și insulină în monoterapie (40,1 cazuri/1000 pacienți/ani),  $p=0,0034$ ;
- o reducere semnificativă a riscului absolut de mortalitate legată de diabet: metformin 7,5 cazuri/1000 pacienți/ani, iar respectarea regimului alimentar 12,7 cazuri/1000 pacienți/ani,  $p=0,017$ ;
- o reducere semnificativă a riscului absolut de mortalitate generală: metformin 13,5 cazuri/1000 pacienți/ani, față de respectarea regimului alimentar 20,6 cazuri/1000 pacienți/ani, ( $p=0,011$ ) și față de tratamentul combinat insulină-sulfoniluree 18,9 cazuri/1000 pacienți/ani,  $p=0,021$ ;
- o reducere semnificativă a riscului absolut de infarct miocardic: metformin 11 cazuri/1000 pacienți/ani, respectarea regimului alimentar 18 cazuri/1000 pacienți/ani,  $p=0,01$ .

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

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

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### **Absorbție**

După administrarea orală a comprimatului cu eliberare prelungită, absorbția metforminului este semnificativ întârziată, comparativ cu administrarea de comprimate cu eliberare imediată: concentrația plasmatică maximă ( $C_{max}$ ) este atinsă în aproximativ 7 ore ( $t_{max}$ ) ( $C_{max}$  pentru comprimatul cu eliberare imediată este atinsă în aproximativ 2,5 ore).

La starea de echilibru, la fel ca în cazul administrării de comprimate cu eliberare imediată,  $C_{max}$  și ASC nu cresc proporțional cu doza administrată. După administrarea orală a unei doze unice de 2000 mg de metformin sub formă de comprimate cu eliberare prelungită, ASC este similară cu cea observată după administrarea de două ori pe zi a unei doze de 1000 mg metformin sub formă de comprimate cu eliberare imediată.

Variabilitatea între subiecți în privința  $C_{max}$  și ASC în cazul administrării de metformin sub formă de comprimate cu eliberare prelungită este comparabilă cu cea observată în cazul utilizării de metformin sub formă de comprimate cu eliberare imediată.

Când comprimatul cu eliberare prelungită este administrat în condiții de repaus alimentar, ASC scade cu 30% (atât  $C_{max}$ , cât și  $T_{max}$  nu sunt influențate).

Absorbția medie a metforminului din comprimatele cu eliberare prelungită este aproape neafectată de compoziția mesei.

Nu s-a observat acumulare după administrarea de doze repetate de până la 2000 mg de metformin sub formă de comprimate cu eliberare prelungită.

### **Distribuție**

Legarea de proteinele plasmatică este neglijabilă. Metformin se distribuie în eritrocite. Concentrația maximă sanguină este mai scăzută decât cea plasmatică, dar apare aproximativ în același timp. Celulele roșii reprezintă, cel mai probabil, un compartiment secundar de distribuție. Volumul mediu de distribuție ( $V_d$ ) este cuprins între 63-276 l.

### **Metabolizare**

Metformin se excretă ca atare în urină. La om nu s-au identificat metaboliți.

### **Eliminare**

Clearance-ul renal al metforminului este de peste 400 ml/min, ceea ce arată că este eliminat atât prin filtrare glomerulară cât și prin secreție tubulară. După o administrare orală, timpul terminal 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 plasmatică prin eliminare este prelungit, determinând creșterea concentrației plasmatică de metformin.

### 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. Ca urmare, ajustarea dozei trebuie efectuată pe baza considerațiilor clinice de eficacitate/ tolerabilitate (vezi pct. 4.2).

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, și toxicitatea asupra funcției de reproducere.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Celuloză microcristalină  
Hipromeloză K 100M  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru  
Stearat de magneziu

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

30 luni

#### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

#### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu blistere din PVC-PVDC/Al sau cu blistere din OPA-Al-PVC/Al care conțin 28, 30, 50, 56, 60, 90 și 100 comprimate cu eliberare prelungită.

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

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

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

### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  
ul. Taśmowa 7  
02-677 Warszawa, Polonia

### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

10069/2017/01-14

### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări - Iunie 2017

### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Iulie 2022