

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

GLUCOPHAGE XR 1000 mg comprimate cu eliberare prelungită

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține 1000 mg clorhidrat de metformină, corespunzător la 780 mg metformină.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate cu eliberare prelungită

Comprimate biconvexe, cu formă de capsulă, de culoarea albă până la aproape albă, având gravat "1000" pe una din fețe și "Merck" pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

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 nivelului glicemiei. Glucophage XR poate fi folosit în monoterapie sau în combinație cu alte antidiabetice orale sau cu insulină.

La pacienții adulți supraponderali cu diabet zaharat de tip 2 cărora li se administrează metformină 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 punctul 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

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

Administrarea în monoterapie și în combinație cu alte antidiabetice orale

- Glucophage XR 1000 mg trebuie administrat o dată pe zi cu doza maximă recomandată de 2 comprimate pe zi.
- Glucophage XR 1000 mg se administrează ca tratament de întreținere pentru pacienții cărora li se administrează fie 1000 mg sau 2000 mg clorhidrat de metformină. La pacienții aflați deja sub tratament cu metformină comprimate cu eliberare imediată, se recomandă ca doza inițială de Glucophage XR să fie echivalentă cu doza zilnică de metformină sub formă de comprimate cu eliberare imediată.

- La pacienții cărora li se administrează clorhidrat de metformină la doze mai mari de 2000 mg pe zi, **trecerea la Glucophage XR nu se recomandă.**
- La pacienții la care se inițiază, doza de inițiere pentru Glucophage XR este de 500 mg o dată pe zi. După 10-15 zile, această doză trebuie ajustată în funcție de nivelul glicemiei. O creștere lentă poate îmbunătăți tolerabilitatea.

Dacă controlul glicemic nu se realizează la administrarea o dată pe zi a Glucophage XR la o doză unică maximă de 2000 mg pe zi, trebuie luată în considerare o schemă de administrare de două ori pe zi, ambele doze fiind administrate cu alimente, în timpul meselor de dimineață și de seară.

Dacă controlul glicemic nu este încă atins, pacienții pot fi trecuți la metformină-comprimate cu eliberare imediată- până la o doză maximă de 3000 mg zilnic.

Dacă se intenționează înlocuirea altui medicament antidiabetic, ajustarea dozei trebuie efectuată cu Glucophage XR 500 mg înainte de administrarea Glucophage XR 1000 mg.

Asocierea cu insulină

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

Doza uzuală inițială recomandată de Glucophage XR este 500 mg o dată pe zi, cu masa de seară, în timp ce doza de insulină este ajustată în funcție de valorile glicemiei. Apoi poate fi luată în considerare administrarea Glucophage XR 1000 mg.

Vârstnici

Datorită posibilității ca la vârstnici funcția renală să fie afectată, doza de metformină va fi ajustată în funcție de valorile investigațiilor funcției renale.

Este necesară o evaluare periodică a funcției renale (vezi punctul 4.4).

Insuficiență renală

RFG trebuie evaluată înainte de inițierea tratamentului cu medicamente care conțin metformină 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/min)	Doza zilnică maximă totală	Considerații suplimentare
60-89	2000 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 metformină trebuie evaluați factorii care pot crește riscul de acidoză lactică (vezi pct. 4.4). Doza inițială este de cel mult jumătate din doza maximă.
30-44	1000 mg	
<30	-	Metformina este contraindicată.

Copii și adolescenți

În absența datelor clinice disponibile, Glucophage XR nu trebuie utilizat la copii.

Mod de administrare:

Comprimatul nu trebuie sfărâmat în gură sau supt. Se va înghiți cu un pahar cu apă.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la clorhidrat de metformină sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
Orice tip de acidoză metabolică acută (de exemplu acidoză lactică, cetoacidoză diabetică).
Precomă diabetică.
Insuficiență renală severă (RFG < 30ml/min).

Afecțiuni acute cu posibilă alterare a funcției renale, cum sunt:

- deshidratare,
- infecții severe,
- șoc.

Afecțiuni care pot determina hipoxie tisulară (în special afecțiuni acute sau agravarea celor cronice), cum sunt:

- insuficiența cardiacă decompensată,
- insuficiența respiratorie,
- infarct miocardic recent,
- șoc;

Insuficiență hepatică, intoxicație alcoolică acută, 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 metformină survine la deteriorarea acută a funcției renale și crește riscul de acidoză lactică.

În caz de deshidratare (diaree severă sau vărsături, febră sau aport redus de lichide), administrarea metforminei 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 metformină. Alți factori de risc pentru acidoză 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 de medicamente 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 metforminei și să solicite imediat un consult medical. Rezultatele investigațiilor diagnostice de laborator indică o scădere a pH-ului sanguin (< 7,35), creștere a concentrațiilor plasmatice de lactat (> 5 mmol/l) și o creștere a deficitului anionic și a raportului lactat/piruvat.

Funcția renală

RFG trebuie evaluată înainte de inițierea tratamentului și periodic după aceea, vezi pct. 4.2. Metformina este contraindicată la pacienții cu RFG < 30 ml/min 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. Metformina poate fi administrată pacienților cu insuficiență cardiacă cronică stabilă, cu monitorizarea regulată a funcției cardiace și renale.

Este contraindicată administrarea de metformină 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 metformină și creșterea riscului de acidoză lactică. Administrarea metforminei trebuie întreruptă înainte de procedura de imagistică sau la momentul acesteia și nu trebuie reluată decât la cel puțin 48 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 metforminei 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.

Alte precauții

Toți pacienții trebuie să-și respecte regimul alimentar, cu distribuția 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. Metformina nu determină singură hipoglicemie, este necesară totuși precauție în cazurile în care se asociază cu insulină sau alte antidiabetice orale (de exemplu derivați de sulfoniluree sau meglitinide).

Invelișul comprimatelor poate fi prezent în materiile fecale.

Pacienții trebuie atenționați că acest lucru este normal.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Utilizarea concomitentă nu este recomandată

Alcool

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 metforminei trebuie întreruptă înainte de procedura de imagistică sau la momentul acesteia și nu trebuie reluată decât la cel puțin 48 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 avea efecte adverse asupra funcției renale, ceea ce poate crește riscul de acidoză lactică, de exemplu AINS, inclusiv inhibitori selectivi de ciclooxigenază (COX) II, inhibitori ECA, antagoniști ai receptorilor de angiotensină II și diuretice, în special diuretice de ansă. La inițierea administrării sau la utilizarea acestor medicamente concomitent cu metformină, este necesară monitorizarea atentă a funcției renale.

Medicamente cu activitate hiperglicemiantă intrinsecă (de exemplu glucocorticoizi (administrați sistemic sau local), și simpatomimetice).

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

Transportori de cationi organici (OCT)

Metformina este un substrat pentru ambii transportatori OCT1 și OCT2.

Administrarea concomitentă de metformină cu

- Inhibitori ai OCT1 (cum este verapamilul) pot reduce eficacitatea metforminei.
- Inductori ai OCT1 (cum este rifampicina) pot crește absorbția gastro-intestinală și eficacitatea metforminei.
- Inhibitori ai OCT2 (cum sunt cimetidina, dolutegravirul, ranolazina, trimetoprimul, vandetanibul, isavuconazolul) pot reduce eliminarea renală a metforminei și astfel conduc la o creștere a concentrației plasmatică de metformină.
- Inhibitori pentru ambii OCT1 și OCT2 (cum sunt crizotinibul, olaparibul) pot afecta eficacitatea și eliminarea renală a metforminei.

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

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

Date limitate referitoare la utilizarea metforminei la gravide nu indică un risc crescut de anomalii congenitale.

Studiile la animal nu au arătat efecte nocive legate de sarcină, dezvoltarea embrionară și fetală, naștere și dezvoltare postnatală (vezi și punctul 5.3).

Dacă pacienta intenționează să rămână gravidă și pe parcursul sarcinii, se recomandă ca diabetul zaharat să nu fie tratat cu metformină, ci să se folosească insulină, pentru a menține valoarea glicemiei la valori cât mai apropiate de normal, în vederea reducerii riscului de apariție al malformațiilor la făt.

Alăptare

Metformina se excretă în laptele matern. 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 metformină.

Decizia întreruperii alăptării sau a tratamentului cu metformină trebuie să aibă în vedere beneficiul alăptării și potențialul risc de apariție a reacțiilor adverse la copil.

Fertilitate

Nu s-a observat afectarea fertilității la șobolani masculi sau femele, în cazul administrării de metformină 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

Metformina utilizată 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 apariție a hipoglicemiei în cazul asocierii metforminei cu alte medicamente antidiabetice (de exemplu sulfoniluree, insulină sau meglitinide).

4.8 Reacții adverse

La inițierea tratamentului, cele mai frecvente reacții adverse sunt greață, vărsături, diaree, durere abdominală și pierderea apetitului, care dispar spontan în majoritatea cazurilor.

Următoarele reacții adverse pot să apară în timpul tratamentului cu metformină.

Frecvențele de apariție sunt definite după cum urmează: foarte frecvente: $\geq 1/10$; frecvente: $\geq 1/100$ - $< 1/10$; mai puțin frecvente: $\geq 1/1000$ - $< 1/100$; rare: $\geq 1/10000$ - $< 1/1000$; foarte rare: $< 1/10000$.

Tulburări metabolice și de nutriție:

Foarte rare

- Acidoza lactică (vezi punctul 4.4.)
- Scăderea absorbției intestinale de vitamina B₁₂ însoțită de scăderea concentrației plasmatică de vitamina B₁₂, în cazul utilizării metforminei pe o perioadă îndelungată. Acest fapt trebuie luat în considerare dacă pacientul prezintă anemie megaloblastică.

Tulburări ale sistemului nervos:

Frecvente

- Modificarea gustului.

Tulburări gastro-intestinale:

Foarte frecvente

- Tulburări gastro-intestinale cum ar fi greața, vărsăturile, diareea, durerile abdominale și scăderea apetitului. Aceste reacții adverse apar cel mai adesea la începutul tratamentului și în majoritatea cazurilor se rezolvă spontan.

Tulburări hepatobiliare:

Foarte rare

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

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:

Foarte rare

- Reacții cutanate cum sunt eritem, prurit, urticarie.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

Hipoglicemia nu a fost observată la doze de metformină de până la 85 g, dar în asemenea situații s-au raportat cazuri de acidoză lactică.

Administrarea de doze mari de metformină 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 metforminei este hemodializa.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antidiabetice orale, biguanide, codul ATC: A10BA02.

Metformina este o biguanidă cu efecte antihyperglicemice care scade concentrația bazală și postprandială a glucozei.

Nu stimulează secreția de insulină și de aceea nu determină hipoglicemie.

Mecanism de acțiune

Metformina acționează prin 3 mecanisme:

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

Efecte farmacodinamice

Metformina stimulează sinteza intracelulară de glicogen prin acțiune asupra glicogen-sintetazei. Metformina crește capacitatea de transport a tuturor tipurilor de transportori membranari ai glucozei (GLUT).

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

La specia umană, independent de acțiunea sa asupra nivelului glicemiei, metformina 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; metformina reduce colesterolul total, LDL colesterolul și trigliceridele plasmatic.

Eficacitate clinică

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

Analiza rezultatelor la pacienții supraponderali tratați cu metformină ca medicament de primă intenție după eșuarea controlului glicemiei doar prin regim alimentar, a arătat următoarele:

- o reducere semnificativă a riscului absolut de apariție a complicațiilor legate de diabet în grupul tratat cu metformină (29,8 cazuri/1000 pacienți/ani), față de respectarea regimului alimentar (43,3 cazuri/1000 pacienți/ani), $p=0,0023$ și față de tratamentul combinat insulină-sulfoniluree (40,1 cazuri 1000 pacienți/ani), $p=0,0034$;
- o reducere semnificativă a riscului absolut de mortalitate legată de diabet după cum urmează: metformină 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: metformină 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: metformină 11 cazuri/1000 pacienți/ani, respectarea regimului alimentar 18 cazuri/1000 pacienți/ani, $p=0,01$.

Pentru cazurile utilizării metforminei ca a doua linie de terapie în combinație cu derivații de sulfoniluree nu s-a stabilit beneficiul clinic.

În diabetul de tip 1, s-a folosit combinația metformină-insulină la unii pacienți, dar beneficiul clinic al acestei asocieri nu a fost stabilit.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După o singură administrarea orală în condiții de aport alimentar a 1000 mg din Glucophage XR 1000 mg, o concentrație plasmatică maximă de 1214 ng/ml este atinsă într-un timp mediu de 5 ore (între 4 și 10 ore).

S-a demonstrat că Glucophage XR 1000 mg este bioechivalent cu Glucophage XR 500 mg administrat în doză de 1000 mg, în ceea ce privește C_{max} și ASC la subiecți sănătoși, înainte și după masă.

La starea de echilibru, la fel ca în cazul eliberării imediate, C_{max} și ASC nu cresc proporțional cu doza administrată.

ASC după o unică administrare orală de 2000 mg de metformină din comprimate cu eliberare prelungită este similară cu aceea observată după administrarea a 1000 mg de clorhidrat de metformină comprimate cu eliberare imediată administrată de două ori pe zi.

Variabilitatea între subiecți în privința C_{max} și ASC în cazul metforminei din comprimate cu eliberare prelungită este comparabilă cu aceea a metforminei din comprimate cu eliberare imediată.

Când comprimatul de 1000 mg cu eliberare prelungită este administrat în condiții de aport alimentar, ASC crește cu 77% (C_{max} crește cu 26% și T_{max} este prelungit aproape cu 1 oră).

Absorbția metforminei din comprimatele cu eliberare prelungită nu este afectată de compoziția mesei. Nu s-a observat acumulare după administrarea repetată de până la 2000 mg de metformină din comprimate cu eliberare prelungită.

Distribuție

Legarea de proteinele plasmatică este neglijabilă.

O parte se distribuie în eritrocite, ce reprezintă cel mai probabil un compartiment secundar de distribuție.

Peak-ul sanguin este mai scăzut decât cel plasmatic, dar apare aproximativ în același timp.

Volumul mediu de distribuție este cuprins între 63-276 l.

Metabolizare

Metformina este excretată ca atare în urină. La specia umană nu s-au identificat metaboliți.

Eliminare

Clearance-ul renal al metforminei este de peste 400 ml/min, ceea ce arată că este eliminată prin filtrare glomerulară și secreție tubulară.

După o administrare orală, timpul terminal de înjumătățire aparentă 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 nivelului de metformină 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 metformină 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).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele preclinice bazate pe studii convenționale nu au demonstrat un pericol deosebit pentru specia umană în ceea ce privește siguranța farmacologică, toxicitatea dozei repetate, genotoxicitate, potențial carcinogen sau toxicitate asupra reproducerii.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Carmeloză sodică
Hipromeloză 100000 cPs
Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 3 blistere din PVC-PVdC/Al a câte 10 comprimate cu eliberare prelungită

Cutie cu 6 blistere din PVC-PVdC/Al a câte 10 comprimate cu eliberare prelungită

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Merck Santé s.a.s.
37 rue Saint-Romain, 69008 LYON, Franța

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

10261/2017/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Octombrie 2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie, 2021

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro> .