

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

METFORMINĂ ARENA 850 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un comprimat conține clorhidrat de metformină 850 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate

Comprimate ovale, de culoare aproape albă, prevăzute cu linie mediană.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul diabetului zaharat non-insulino-dependent (de tip 2), în special la pacienții supraponderali, în cazul în care dieta și exercițiul fizic nu pot restabili echilibrul glicemic. Metformina poate fi administrată în monoterapie sau în asocieră cu antidiabetice sulfonilureice sau cu insulină.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu clorhidrat de metformină trebuie adaptat în funcție de regimul dietetic al pacientului și de rezultatele investigațiilor metabolice (glicemie, glicozurie).

Dozele inițiale recomandate sunt de 425 – 850 mg clorhidrat de metformină (1/2 – 1 comprimat *METFORMINĂ ARENA 850 mg*) pe zi.

În cazul în care răspunsul glicemic nu este satisfăcător, doza zilnică se crește treptat, sub supraveghere medicală atentă, la intervale de câteva zile până la 2 săptămâni, până la atingerea dozei eficace.

Doza recomandată este cuprinsă între 850 - 2550 mg clorhidrat de metformină (1 – 3 comprimate *METFORMINĂ ARENA 850 mg*) administrată fracționat, de 2 – 3 ori pe zi. Doza maximă recomandată este de 3 comprimate *METFORMINĂ ARENA 850 mg* pe zi.

Comprimatele se administrează cu un pahar cu apă în timpul mesei.

Durata tratamentului depinde de evoluția afecțiunii.

La vârstnici trebuie luată în considerare posibila afectare a funcției renale, ajustând adecvat doza de clorhidrat de metformină și controlând regulat parametrii funcției renale.

Pe parcursul tratamentului controlul glicemiei se poate îmbunătăți, ceea ce impune reducerea dozei de metformină, mergând până la întreruperea tratamentului; aceasta este importantă mai ales la pacienții vârstnici, pentru a reduce riscul de acidoză lactică.

4.3 Contraindicații

Administrarea *METFORMINĂ ARENA 850 mg* este contraindicată în următoarele cazuri:

- hipersensibilitate la clorhidratul de metformină sau la oricare dintre excipienții produsului;
- insuficiență renală și hepatică;
- cetoacidoză diabetică, precomă diabetică;
- acidoză metabolică decompensată;
- comă hiperosmolară;
- insuficiență cardiacă;
- boala arterială ocluzivă periferică;
- infarct miocardic recent;
- insuficiență respiratorie;
- hipoxie tisulară (în caz de anemie, colaps sau șoc);
- stări catabolice (de exemplu în cazul neoplaziilor);
- infecții acute sau cronice severe;
- alcoolism;
- examinări radiologice cu administrare intravenoasă de substanțe de contrast iodate.

METFORMINĂ ARENA 850 mg nu este indicat în:

- diabetul zaharat de tip 1;
- cazul în care pacienții cu diabet zaharat de tip 2 nu mai răspund la tratamentul cu sulfonilureice.

Nu există experiență clinică în ceea ce privește tratamentul cu clorhidrat de metformină în cazurile foarte rare de adolescenți cu diabet zaharat de tip 2 (diabet zaharat MODY).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Acidoza lactică

Acidoza lactică este o complicație metabolică rară, însă severă (mortalitate mare în absența tratamentului prompt), care poate să apară datorită acumulării metforminei, în special la diabeticii cu insuficiență renală severă. Incidența acidozei lactice poate fi scăzută prin evaluarea factorilor de risc asociați, cum sunt diabetul insuficient controlat, cetoacidoza diabetică, postul prelungit, consumul excesiv de alcool etilic, insuficiența hepatică, hipoxia.

Acidoza lactică se caracterizează prin dispnee acidotică, dureri abdominale și hipotermie, urmate de comă. Testele de laborator arată scăderea pH-ului sanguin, concentrație plasmatică a acidului lactic de peste 5 mmol/l, creșterea concentrației plasmatică a anionilor și creștere raportului lactat/piruvat. Dacă se suspectează o acidoză metabolică, tratamentul cu metformină trebuie întrerupt și pacientul trebuie spitalizat imediat.

Funcția renală

Deoarece metformina se excretă renal, concentrația plasmatică a creatininei trebuie determinată înaintea începerii tratamentului cu metformină și ulterior la intervale regulate:

- cel puțin anual la pacienții cu funcție renală normală;
- cel puțin de 2 sau 4 ori pe an la pacienții cu creatininemia la limita superioară a valorilor normale și la vârstnici.

La vârstnici, scăderea funcției renale este frecventă și asimptomatică. Este necesară prudență în situațiile în care poate să apară scăderea funcției renale, de exemplu la inițierea tratamentului antihipertensiv, diuretic sau cu antiinflamatoare nesteroidiene.

Administrarea de substanțe de contrast iodate

Având în vedere că administrarea intravasculară de substanțe de contrast iodate poate determina apariția insuficienței renale, tratamentul cu metformină trebuie întrerupt înainte și în timpul investigației; administrarea nu trebuie reluată mai devreme de 48 ore, numai după ce reevaluarea funcției renale a arătat rezultate normale.

Chirurgie

Administrarea metforminei trebuie întreruptă cu 48 ore înaintea intervențiilor chirurgicale cu anestezie generală și nu trebuie reluată mai devreme de 48 ore de la intervenție.

Alte precauții

Pacienții trebuie să continue dieta cu o distribuție normală a rației zilnice de glucide. Pacienții obezi trebuie să continue dieta hipocalorică.

Testele uzuale pentru monitorizarea diabetului zaharat trebuie efectuate regulat.

Metformina administrată în monoterapie nu produce hipoglicemie, dar este necesară prudență în cazul utilizării concomitente cu insulină sau derivați de sulfoniluree.

Testele funcționale hepatice trebuie efectuate atât înaintea cât și în timpul tratamentului.

Deoarece nu pot fi excluse tulburări ale metabolismului vitaminei B₁₂, este necesară determinarea anuală a hemogramei la fiecare pacient. Modificările hemogramei pot fi corectate prin administrarea suplimentară de vitamină B₁₂.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

În timpul tratamentului de lungă durată cu metformină, atât începerea cât și întreruperea administrării oricărui alt medicament poate duce la perturbarea echilibrului metabolic.

Asocierea metforminei cu următoarele medicamente poate intensifica efectul de scădere a glicemiei: insulină, alte antidiabetice orale (derivați de sulfoniluree, acarboză); antiinflamatoare nesteroidiene; IMAO (inhibitori de monoaminooxidază); oxitetraciclină; inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei; fibrați; ciclofosamidă sau derivații săi.

Administrarea pe perioade lungi a blocantelor beta-adrenergice și a simpatomimeticelor, cum sunt clonidina, rezerpina și guanetidina, poate, de asemenea, să determine scăderea glicemiei. De interes clinic deosebit este mascarea simptomelor adrenergice care semnalează hipoglicemia, cu afectarea percepției subiective a simptomelor de alarmă ale acesteia.

Medicamentele care întârzie eliminarea metforminei (cum este cimetidina) cresc riscul de acidoză lactică.

Următoarele medicamente pot să reducă efectul metforminei de scădere a glicemiei: glucocorticoizi; combinații estroprogestative, anticoncepționale orale, adrenalină și alte simpatomimetice; glucagon; hormoni tiroidieni; tiazide și diuretice de ansă; diazoxid, fenotiazine; acid nicotinic și derivați.

Medicamentele care scad absorbția metforminei, de exemplu colestiramina, determină reducerea efectului acesteia.

Metformina poate accelera excreția fenprocumonei și, eventual, a altor derivați cumarinici, ceea ce impune efectuarea regulată a testelor de coagulare.

Consumul acut sau cronic de alcool etilic poate potența hipoglicemia și crește riscul de acidoză lactică, în special în caz de post sau malnutriție și insuficiență hepatică. Trebuie evitat consumul de alcool etilic sau de medicamente care conțin alcool etilic.

Administrarea intravasculară de substanțe de contrast iodate poate produce insuficiență renală, rezultând o acumulare a metforminei cu risc crescut de acidoză lactică. Administrarea metforminei va fi întreruptă înainte și în timpul investigației. Tratamentul cu metformină se reia după 48 ore și după ce reevaluarea funcției renale a arătat rezultate normale.

4.6 Sarcina și alăptarea

Până în prezent, nu există date epidemiologice disponibile. Studiile efectuate la animale nu au evidențiat reacții adverse ale metforminei asupra sarcinii, dezvoltării embrionului și fătului, nașterii sau dezvoltării postnatale. În timpul sarcinii, diabetul zaharat trebuie tratat cu insulină pentru a menține glicemia în limite cât mai apropiate de normal și pentru a diminua riscul malformațiilor fetale asociate cu valori anormale ale glicemiei.

La șobolan, metformina se excretă în lapte. La om nu există date similare, de aceea trebuie luată decizia întreruperii alăptării sau a întreruperii administrării metforminei, în funcție de importanța tratamentului pentru mamă.

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

În monoterapie, *METFORMINĂ ARENA 850 mg* nu produce hipoglicemie și de aceea nu afectează capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

În cazul utilizării metforminei concomitent cu alte antidiabetice (derivați de sulfoniluree, insulină, repaglinidă), pacienții trebuie avertizați asupra riscului de apariție a hipoglicemiei.

4.8 Reacții adverse

Gastro-intestinale: greață, vărsături, diaree, dureri abdominale și scăderea apetitului (>10%), în special la inițierea terapiei; în majoritatea cazurilor, dispar spontan. Pentru prevenirea apariției reacțiilor adverse gastro-intestinale, se recomandă administrarea zilnică a metforminei în 2-3 prize, în timpul meselor sau postprandial. Creșterea lentă a dozelor poate ameliora toleranța gastro-intestinală.

Gust metalic (>3%).

Ocazional, pot să apară cefalee, amețeli și oboseală.

S-au semnalat foarte rar reacții de hipersensibilitate cutanată.

Foarte rar, în special la pacienții la care se administrează tratament pe perioade lungi de timp, apare scăderea absorbției vitaminei B₁₂ și scăderea concentrației plasmatică a acesteia.

Rareori, în timpul tratamentului cu *METFORMINĂ ARENA 850 mg* poate să apară acidoză lactică cu risc letal potențial. Inițial acidoza lactică poate avea manifestări asemănătoare cu reacțiile gastro-intestinale produse de metformină: greață, vărsături, diaree și dureri abdominale. În decurs de câteva ore se poate instala tabloul clinic complet cu dureri și spasme musculare, hiperventilație, obnubilare și comă.

Metformina administrată în monoterapie nu produce hipoglicemie. Foarte rar asocierea cu sulfonilureice poate determina hipoglicemie. Semnele acesteia pot fi: transpirații, tremor, palpitații, agitație, bulimie, parestezii periorale, paloare, cefalee, somnolență și alte tulburări ale somnului, anxietate, iritabilitate, mișcări necontrolate, depresie. În caz de hipoglicemie marcată se poate produce pierderea conștienței.

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

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Nu s-a observat apariția hipoglicemiei, chiar la doze de 85 g clorhidrat de metformină. Cu toate acestea, în acest caz a apărut acidoză lactică. Dozele mari și prezența factorilor de risc pot determina apariția acidozei lactice, care trebuie tratată ca urgență medicală într-un serviciu de specialitate.

Metformina se elimină cel mai eficient prin hemodializă. Se instituie tratament simptomatic: stabilizarea circulației, compensarea acidozei și combaterea hipoxiei. Este necesară monitorizarea concentrației plasmatică a metforminei și a lactatului. Concentrațiile de metformină în eritrocite reprezintă un indicator bun al acumulării și al necesității repetării procedurii de hemodializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Metformina este o biguanidă cu efecte antihyperglicemice, scăzând glicemia crescută bazală și postprandială. Nu stimulează secreția de insulină și de aceea nu produce hipoglicemie.

Metformina acționează posibil prin 3 mecanisme:

- scăderea producției hepatice de glucoză prin inhibarea gluconeogenezei și glicogenolizei; - creșterea utilizării glucozei prin creșterea recaptării și oxidării sale în mușchi și țesutul adipos;
- întârzierea absorbției intestinale a glucozei.

Metformina stimulează sinteza intracelulară a glicogenului prin acțiunea asupra glicogen-sintetazei.

Metformina crește capacitatea de transport a tuturor tipurilor de transportori membranari de glucoză.

La om, independent de efectul asupra glicemiei, metformina are efecte favorabile asupra metabolismului lipidic. La doze terapeutice, în studii controlate pe termen mediu și lung, metformina a determinat scăderea concentrației plasmatice a colesterolului total, LDL-colesterolului și trigliceridelor.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Absorbția metforminei este incompletă și saturabilă; se presupune că farmacocinetica este neliniară. Alimentele scad biodisponibilitatea și întârzie ușor absorbția metforminei.

Distribuție

Legarea de proteinele plasmatice a clorhidratului de metformină este neglijabilă. Metformina difuzează în eritrocite. Concentrația maximă eritrocitară a clorhidratului de metformină este mai mică decât cea plasmatică și apare aproximativ în același moment. Eritrocitele reprezintă, cel mai probabil, un compartiment secundar de distribuție. Volumul aparent de distribuție este cuprins între 63-276 l. Clorhidratul de metformină se acumulează în glandele salivare, peretele intestinal, rinichi și ficat.

Metabolizare

Metformina se excretă nemodificată în urină. La om, nu a fost identificat nici un metabolit.

Eliminare

Clearance-ul renal al clorhidratului de metformină este > 400 ml/min, indicând eliminarea prin secreție tubulară și filtrare glomerulară. După administrarea orală, timpul de înjumătățire prin eliminare al clorhidratului de metformină este de aproximativ 6,5 ore. La pacienții cu insuficiență renală, clearance-ul clorhidratului de metformină este scăzut proporțional cu cel al creatininei. Aceasta determină o alungire a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare, cu creșterea concentrației plasmatice a clorhidratului de metformină.

5.3 Date preclinice de siguranță

Vezi pct. 4.6.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Celuloză microcristalină,
povidonă,
laurilsulfat de sodiu,
amidon de porumb,
talc,
dioxid de siliciu coloidal,
stearat de magneziu.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 3 blistere din PVC/Al a câte 5 comprimate

Cutie cu 200 blistere din PVC/Al a câte 5 comprimate

Cutie cu 6 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Arena Group S.A.

Str. Ștefan Mihăileanu Nr. 31, cod 024022, sector 2, București, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12074/2019/01-02-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iunie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2019

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