

## 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 copii 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 de Brotmin 500 mg cu un comprimat 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 insulina*

Asocierea metforminului cu insulina 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/min)	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 contraindicată.

#### *Copii și adolescenți*

##### *Monoterapie și asociere cu insulină*

Metforminul poate fi utilizat la copii cu vârste 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.

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

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol sodiu per comprimat filmat (23 mg), 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 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, vandetanibul, 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 crizotinibul, olaparibul) 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

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

Date limitate referitoare la utilizarea metforminului la femei însărcinate nu indică un risc crescut de anomalii congenitale. Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare asupra sarcinii, dezvoltării embrionare sau fetale, nașterii sau dezvoltării post-natale (vezi pct. 5.3).

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

##### 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 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 hipoglicemie dacă utilizează metformin în asociere cu alte antidiabetice (de exemplu sulfoniluree, insulină sau meglitinide).

#### 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  $< 1/10000$ .

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

##### Tulburări metabolice și de nutriție

###### *Foarte rare*

Acidoza lactică (vezi pct. 4.4.)

Scăderea absorbției intestinale de vitamina B12 însoțită de scăderea concentrației plasmatice de vitamina B<sub>12</sub>, în cazul utilizării metforminului 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 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.

#### Afectiuni 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 prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.  
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](mailto:adr@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 eficace 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 de scădere a glicemiei, scăzând concentrația bazală și postprandială a glucozei. Nu stimulează secreția insulinică și de aceea nu determină hipoglicemie. Metforminul acționează prin 3 mecanisme:

- reducerea producției de glucoză hepatică prin inhibarea gluconeogenezei și glicogenolizei,
- la nivel muscular, prin creșterea sensibilității la insulină, îmbunătățind captarea și utilizarea glucozei la nivel periferic,
- întârzierea absorbției intestinale a glucozei.

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

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

### Efecte farmacodinamice

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

La om, independent de acțiunea sa asupra valorii glicemiei, metforminul 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 reduce valoarea colesterolului total, LDLcolesterolului și trigliceridelor plasmatic.

### Eficacitate clinică și siguranța:

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.

## **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 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 ore și este în general sub 1  $\mu$ g. Concentrația plasmatică maximă ( $C_{max}$ ) de metformin în cadrul studiilor clinice nu a depășit 5  $\mu$ g, chiar și după administrarea de doze maxime.

Aportul alimentar scade și încetinește ușor absorbția metforminului. Astfel, 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 minute a timpului de atingere a concentrației plasmatice maxime. Relevanța clinică a acestor observații nu este cunoscută.

#### Distribuție

Legarea de proteinele plasmatice 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 (Vd) 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 peste 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 nici un 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**

24 luni

## **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 comprimate filmate ambulate 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 comprimate filmate ambulate 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 Street, 3011 Limassol, Cipru

## **8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

13920/2021/01-16

13921/2021/01-18

13922/2021/01-18

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

Data primei autorizări: Mai 2021

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Iunie 2022