

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zenofor 1000 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat de Zenofor 1000 mg comprimate filmate conține clorhidrat de metformin 1000 mg, echivalent la metformin 780 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Comprimat filmat oblong de culoare albă. Ambele fețe sunt gravate cu linie mediană, aceasta având formă de V pe una din fețe. Dimensiunile aproximative ale comprimatului sunt 19 x 10 mm. Comprimatul poate fi divizat 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 asigură un control adecvat al glicemiei.

- La adulți, Zenofor poate fi utilizat ca monoterapie sau în asociere cu alte medicamente antidiabetice orale sau cu insulină.
- La copii cu vârsta de peste 10 ani și adolescenți, Zenofor 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 funcție renală normală (RFG  $\geq$  90 ml/min)*

##### **În monoterapie și în asociere cu alte medicamente 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. Doza de 850 mg nu poate fi obținută cu Zenofor 1000 mg comprimate filmate.

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

Doza maximă recomandată este de 3 g clorhidrat de metformin pe zi, fracționată în 3 prize pe zi.

Dacă se intenționează înlocuirea altui medicament antidiabetic oral, se va întrerupe administrarea acestuia și se va institui tratamentul cu metformin în dozele indicate mai sus.

### **Asociere cu insulină**

Asocierea metformin cu insulină se poate utiliza pentru a obține un control mai bun al glicemiei. Clorhidratul de metformin 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. Doza de 850 mg nu poate fi obținută cu Zenofor 1000 mg comprimate filmate.

### *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 funcție de 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). Doza inițială este de cel mult jumătate din doza maximă.
30-44	1000 mg	
< 30	-	Metformin este contraindicat.

### *Copii și adolescenți*

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

- Zenofor poate fi utilizat la copii cu vârsta 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. Doza de 850 mg nu poate fi obținută cu Zenofor 1000 mg comprimate filmate.

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 sau 3 prize.

### Mod de administrare

Administrare orală.

### **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la metformin sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct.6.1.
- Orice tip de acidoză metabolică acută (cum sunt acidoza lactică, cetoacidoza diabetică).
- Pre-comă diabetică.

- Insuficiență renală severă (RFG < 30 ml/min).
- Afecțiuni acute ce pot afecta funcția renală, cum sunt: deshidratare, infecții severe, șoc.
- Afecțiuni care pot determina hipoxie tisulară (în special afecțiuni acute sau agravare a afecțiunilor 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**

##### Acidoză 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 de metformin trebuie întreruptă temporar și se recomandă contactarea unui profesionist din domeniul sănătății.

Administrarea medicamentelor care pot afecta în mod acut funcția renală (cum sunt 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 persoanele care au grijă de aceștia trebuie informați în privința riscului de acidoză lactică. Acidoza lactică se manifestă prin dispnee acidotică, dureri abdominale, crampe musculare, astenie și hipotermie, urmate de comă. În caz de simptome suspectate, pacientul trebuie să oprească administrarea de metformin 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.

##### Funcție renală

RFG trebuie evaluată înainte de inițierea tratamentului și periodic după aceea, vezi pct. 4.2. Metformin este contraindicat la pacienții cu RFG < 30 ml/min și administrarea acestuia trebuie întreruptă temporar în prezența afecțiunilor care influențează funcția renală, vezi pct. 4.3.

##### Funcție cardiacă

Pacienții cu insuficiență cardiacă au un risc mai crescut de hipoxie și insuficiență renală. Metformin 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 de metformin 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 de metformin trebuie întreruptă la momentul intervenției chirurgicale efectuate 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 la terapia cu metformin asupra creșterii și a dezvoltării pubertare, însă nu sunt disponibile informații pe termen îndelungat în această privință. De aceea, se recomandă o urmărire 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 în cazul prescrierii de metformin 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.

Metformin poate reduce concentrațiile serice ale vitaminei B<sub>12</sub>. Riscul de concentrații serice scăzute de vitamina B<sub>12</sub> crește odată cu creșterea dozei de metformin, a duratei tratamentului și/sau la pacienții cu factori de risc cunoscuți a determina deficit de vitamina B<sub>12</sub>. Dacă se suspicionează deficitul de vitamina B<sub>12</sub> (de exemplu anemie sau neuropatie), concentrațiile serice de vitamina B<sub>12</sub> trebuie monitorizate. Monitorizarea periodică a vitaminei B<sub>12</sub> poate fi necesară la pacienții cu factori de risc pentru deficit de vitamina B<sub>12</sub>. Tratamentul cu metformin trebuie continuat atât timp cât este tolerat și nu este contraindicat, iar tratamentul adecvat de corecție pentru deficiența de vitamina B<sub>12</sub> trebuie administrat în conformitate cu ghidurile clinice actuale.

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

### Excipienți

Zenofor conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține 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 de metformin 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.

### Administrări concomitente care necesită prudență la utilizare

Unele medicamente pot produce reacții adverse asupra funcției renale, fapt care poate crește riscul de acidoză lactică, de exemplu AINS, inclusiv inhibitori selectivi ai ciclooxigenazei (COX) II, inhibitori ai ECA, antagoniști ai receptorilor de angiotensină II și diuretice, în special diuretice de ansă. La inițierea administrării concomitente sau în cazul utilizării acestor medicamente concomitent cu metformin, 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 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)*

Metformin este un substrat pentru ambii transportatori OCT1 și OCT2.

Administrarea concomitentă de metformin cu

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

Prin urmare se recomandă precauție, atunci când aceste medicamente sunt administrate concomitent 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 influența eficacitatea metforminei.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### 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.

##### Sarcina

Hiperglicemia necontrolată în faza periconcepțională și în timpul sarcinii este asociată cu risc crescut de anomalii congenitale, pierdere a sarcinii, hipertensiune arterială indusă de sarcină, preeclampsie și mortalitate perinatală. Este important ca valorile glicemiei să fie menținute cât mai aproape de valorile normale pe tot parcursul sarcinii, pentru a scădea riscul de rezultate adverse legate de hiperglicemie pentru mamă și copilul ei.

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

Există dovezi limitate și neconcludente cu privire la efectul metformin asupra rezultatului pe termen lung al greutății la copiii expuși in utero. Metformin nu pare să afecteze dezvoltarea motorie și socială până la vârsta de 4 ani la copiii expuși în timpul sarcinii, deși datele privind rezultatele pe termen lung sunt limitate.

Dacă este necesar din punct de vedere clinic, utilizarea metformin poate fi luată în considerare în timpul sarcinii și în faza periconcepțională ca adaos sau alternativă la insulină.

##### Alăptarea

Metformin este eliminat în laptele matern. Nu au putut fi observate reacții adverse la nou-născuți/copiii 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.

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

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

Cu toate acestea, pacienții trebuie avertizați asupra riscului de hipoglicemie dacă utilizează metformin în asociere cu alte medicamente antidiabetice (de exemplu sulfoniluree, insulină sau meglitinide).

#### **4.8 Reacții adverse**

La începerea tratamentului, cele mai frecvente reacții adverse sunt greață, vărsături, diaree, durere abdominală și pierdere a apetitului alimentar, 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

###### *Frecvente*

- Scăderea concentrației serice/deficit de vitamina B<sub>12</sub> (vezi pct. 4.4).

###### *Foarte rare*

- Acidoză lactică (vezi pct. 4.4.)

##### Tulburări ale sistemului nervos

###### *Frecvente*

- Modificare a gustului.

##### Tulburări gastro-intestinale

###### *Foarte frecvente*

- Tulburări gastro-intestinale cum sunt greață, vărsături, diaree, dureri abdominale și pierdere a 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 sau 3 prize pe zi, în timpul meselor sau după acestea. De asemenea, creșterea lentă a dozei poate ameliora tolerabilitatea gastro-intestinală.

##### Tulburări hepatobiliare

###### *Foarte rare*

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

##### Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

###### *Foarte rare*

- Reacții cutanate cum sunt eritem, prurit, urticarie.

#### **Copii și adolescenți**

Din datele publicate, din datele după punerea pe piață și din studiile clinice controlate efectuate 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 tipologie și severitate cu cele raportate la adulți.

### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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

## **4.9 Supradozaj**

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

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

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

#### Mecanism de acțiune

Metformin este o biguanidă cu efecte de scădere a glicemiei, scăzând concentrația plasmatică bazală și postprandială a glucozei. Nu stimulează secreția de insulină și de aceea nu determină hipoglicemie.

Metformin acționează prin 3 mecanisme:

- reducerea producerii de glucoză la nivel hepatic 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.

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) cunoscuți.

#### Efecte farmacodinamice

În studii clinice, utilizarea de metformin a fost asociată fie cu stabilizarea greutatei corporale, fie cu o scădere modestă în greutate.

La om, independent de acțiunea sa asupra valorii glicemiei, metformin 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: metformin reduce valoarea colesterolului total, LDL colesterolului și trigliceridelor plasmatic.

#### Eficacitate clinică:

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

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

- o reducere semnificativă a riscului absolut de apariție a complicațiilor legate de diabetul zaharat în grupul tratat cu metformin (29,8 evenimente/1000 pacienți-ani), comparativ cu grupul numai cu

regim alimentar (43,3 evenimente/1000 pacienți-ani),  $p = 0,0023$  și față de grupul cu tratament în asociere cu sulfoniluree și grupul cu monoterapie cu insulină (40,1 evenimente/pacienți-ani),  $p = 0,0034$ ;

- o reducere semnificativă a riscului absolut de mortalitate legată de diabet: metformin 7,5 evenimente/1000 pacienți-ani, respectarea regimului alimentar 12,7 cazuri/1000 pacienți-ani,  $p = 0,017$  ;
- o reducere semnificativă a riscului absolut de mortalitate generală: metformin 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 grupul cu tratamentul în asociere cu sulfoniluree și grupul cu monoterapie cu insulină 18,9 evenimente/pacienți-ani, ( $p = 0,021$ ) ;
- o reducere semnificativă a riscului absolut de infarct miocardic: metformin 11 evenimente/1000 pacienți-ani, comparativ cu grupul numai cu regim alimentar 18 evenimente/1000 pacienți-ani, ( $p = 0,01$ ).

Pentru cazurile utilizării de metformin 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 utilizat asocierea metformin și insulină la pacienți selecționați, dar beneficiul clinic al acestei asocieri nu a fost stabilit.

### Copii și adolescenți

Studii clinice controlate efectuate la o populație mică de copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 10 și 16 ani, tratați timp de 1 an cu metformin, au arătat un răspuns al glicemiei similar cu cel al adulților.

## **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 2,5 ore ( $t_{max}$ ). 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 la starea de echilibru este atinsă între 24 și 48 ore și este în general sub 1 microgram/ml.

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

Aportul alimentar scade și încetinește ușor absorbția metforminei. Astfel, după administrarea unei doze de 850 mg, s-a constatat o concentrație plasmatică maximă mai mică cu 40%, o scădere a ASC (aria de sub curba concentrației plasmatică în funcție de timp) cu 25% și o prelungire cu 35 minute a timpului până la atingerea concentrației plasmatică maxime. Relevanța clinică a acestor observații nu este cunoscută.

### Distribuție

Legarea de proteinele plasmatică este neglijabilă. O parte din metformin se distribuie în eritrocite. Concentrația maximă în sânge este mai mică decât cea plasmatică, dar apare aproximativ în același timp. Globulele roșii reprezintă cel mai probabil un compartiment secundar de distribuție. Volumul mediu de distribuție ( $V_d$ ) este cuprins între 63 – 276 l.

### Metabolizare

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

### Eliminare



Clearance-ul renal al metformin este peste 400 ml/min, ceea ce arată că metformin este eliminat prin filtrare glomerulară și secreție tubulară. După administrarea orală a unei doze, 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 plasmatică prin eliminare este prelungit, determinând creșterea concentrației clorhidratului de metformin în plasmă.

#### Caracteristici la 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, ajustarea dozei trebuie efectuată pe considerații clinice de eficacitate/tolerabilitate (vezi pct. 4.2).

##### *Copii și adolescenți*

Studii cu 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 cu 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 cu 40%, în comparație cu adulții cu diabet 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

Hipromeloză

Carbonat de sodiu anhidru

Povidonă

Stearat de magneziu

#### Film

Hipromeloză

Macrogol

Dioxid de titan (E171)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani.

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

Acest medicament nu necesită condiții speciale pentru păstrare.

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

Blistere din PVC/Al

Mărimi de ambalaj: 28, 30, 50, 56, 60, 80, 90, 100, 120, 180 comprimate filmate

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.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

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

Zentiva, k.s.

U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37, Praga 10

Republica Cehă

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

14558/2022/01-10

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

Data primei autorizări: Iulie 2022

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

Noiembrie 2022