REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zenofor 1000 mg comprimate filmate

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

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

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Comprimat filmat oblong de culoare albă. Ambele feţe sunt gravate cu linie mediană, aceasta având formă de V pe una din feţe. Dimensiunile aproximative ale comprimatului sunt 19 x 10 mm. Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicaţii terapeutice

Tratamentul diabetului zaharat de tip 2, în special la pacienţii supraponderali, atunci când doar regimul alimentar si exerciţiile fizice nu asigură un control adecvat al glicemiei.

- La adulţi, 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 şi adolescenţi, Zenofor poate fi administrat în monoterapie sau în asociere cu insulină.

La pacienţii adulţi 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 complicaţiilor diabetului (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze şi mod de administrare

Doze

Adulţi cu funcţie renală normală (RFG ≥ 90 ml/min)

În monoterapie şi în asociere cu alte medicamente antidiabetice orale
Doza iniţială 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 funcţie de valorile glicemiei. Creşterea lentă a dozei poate îmbunătăţi tolerabilitatea gastro-intestinală.
Doza maximă recomandată este de 3 g clorhidrat de metformin pe zi, fracţionată în 3 prize pe zi.

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

Asociere cu insulină
Asocierea metformin cu insulină se poate utiliza pentru a obţine un control mai bun al glicemiei. Clorhidratul de metformin se administrează în doza uzuală iniţială de 500 mg sau 850 mg de 2 – 3 ori pe zi, în timp ce doza de insulină va fi ajustată în funcţie de valorile glicemiei.
Doza de 850 mg nu poate fi obținută cu Zenofor 1000 mg comprimate filmate.

Vârstnici
Din cauza posibilităţii existenţei unei funcţii renale scăzute la persoanele în vârstă, doza de metformin trebuie ajustată după evaluarea funcţiei renale. Este necesară evaluarea periodică a funcţiei 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)	Consideraţii 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 şi adolescenţi

Monoterapie şi asociere cu insulină
- Zenofor poate fi utilizat la copii cu vârsta peste 10 ani şi la adolescenţi.
- Doza iniţială 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 funcţie de valorile glicemiei. Creşterea lentă a dozei poate îmbunătăţi tolerabilitatea gastro-intestinală. Doza maximă recomandată de clorhidrat de metformin este de 2 g pe zi, administrată fracţionat în 2 sau 3 prize.

Mod de administrare
Administrare orală.

4.3 Contraindicaţii

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

- Insuficienţă renală severă (RFG < 30 ml/min).
- Afecţiuni acute ce pot afecta funcţia renală, cum sunt: deshidratare, infecţii severe, şoc.
- Afecţiuni care pot determina hipoxie tisulară (în special afecțiuni acute sau agravare a afecțiunilor cronice), cum sunt: insuficienţa cardiacă decompensată, insuficiența respiratorie, infarct miocardic recent, şoc.
- Insuficienţă hepatică, intoxicaţie acută cu alcool etilic, alcoolism.

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Acidoză lactică
Acidoza lactică, o complicaţie 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 şi creşte riscul de acidoză lactică.

În caz de deshidratare (diaree severă sau vărsături, febră sau aport redus de lichide), administrarea de metformin trebuie întreruptă temporar şi se recomandă contactarea unui profesionist din domeniul sănătăţii.

Administrarea medicamentelor care pot afecta în mod acut funcția renală (cum sunt antihipertensivele, diureticele și AINS) trebuie inițiată cu prudenţă 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 afecţiuni 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 plasmatice de lactat (> 5 mmol/l) și o creștere a deficitului anionic și a raportului lactat/piruvat.

Pacienți cu boli mitocondriale cunoscute sau suspectate:
La pacienții cu boli mitocondriale cunoscute, de exemplu encefalopatie mitocondrială cu acidoză lactică și episoade asemănătoare accidentului vascular cerebral (sindrom MELAS) și diabet zaharat matern ereditar și surditate (MIDD), metforminul nu este recomandat, din cauza riscului de exacerbare a acidozei lactice și a complicațiilor neurologice care pot duce la agravarea bolii.

În cazul unor semne și simptome care sugerează sindrom MELAS sau MIDD după administrarea de metformin, tratamentul cu metformin trebuie oprit imediat și trebuie efectuată cu promptitudine o evaluare în scop de diagnostic.

Funcţie 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.

Funcţie 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 substanţe 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.

Intervenţie 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 şi adolescenţi
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 evidenţiate reacţii adverse la terapia cu metformin asupra creşterii şi a dezvoltării pubertare, însă nu sunt disponibile informaţii pe termen îndelungat în această privinţă. 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 şi 12 ani
În studiile clinice controlate efectuate la copii şi adolescenţi au fost incluşi doar 15 subiecţi cu vârsta cuprinsă între 10 şi 12 ani. Deşi eficacitatea şi siguranţa tratamentului cu metformin la aceşti copii nu este diferită de eficacitatea şi siguranţa la copii mai mari şi adolescenţi, se recomandă o atenţie deosebită în cazul prescrierii de metformin la copii între 10 şi 12 ani.

Alte precauţii
Toţi pacienţii trebuie să continue regimul alimentar, cu o distribuţie adecvată a carbohidraţilor pe parcursul zilei. Pacienţii supraponderali trebuie să respecte în continuare regimul hipocaloric.

Testele de laborator uzuale pentru monitorizarea diabetului zaharat trebuie efectuate periodic.

Metformin poate reduce concentraţiile serice ale vitaminei B_{12}. Riscul de concentraţii serice scăzute de vitamina B_{12} 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_{12}. Dacă se suspicionează deficitul de vitamina B_{12} (de exemplu anemie sau neuropatie), concentraţiile serice de vitamina B_{12} trebuie monitorizate. Monitorizarea periodică a vitaminei B_{12} poate fi necesară la pacienții cu factori de risc pentru deficit de vitamina B_{12}. Tratamentul cu metformin trebuie continuat atât timp cât este tolerat și nu este contraindicat, iar tratamentul adecvat de corecție pentru deficiența de vitamina B_{12} trebuie administrat în conformitate cu ghidurile clinice actuale.

În monoterapie, metformin nu determină niciodată hipoglicemie, totuşi este necesară precauţie în cazurile în care se administrează în asociere cu insulină sau cu alte medicamente antidiabetice orale (de exemplu sulfoniluree sau meglitinide).
Excipienţi
Zenofor conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

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.

Substanţe 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 prudenţă 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 iniţierea 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 (administraţi sistemic sau local), şi simpatomimetice]
Poate fi necesară o monitorizare mai frecventă a glicemiei, în special la iniţierea tratamentului. Dacă este cazul, se va ajusta doza de metformin în timpul tratamentului cu medicamentul respectiv şi 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 şi 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 pacienţii cu insuficienţă renală, deoarece concentraţia plasmatică de metformin poate creşte. 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 şi alăptarea

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 menţinute 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 placenta cu concentraţii care pot fi la fel de mari ca şi 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 reacţii adverse la nou-născuţi/copiii alăptaţi. 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 şi potenţialul risc de apariţie a reacţiilor adverse la copil.

Fertilitatea
Nu s-a observat afectarea fertilităţii la şobolani 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 suprafaţă corporală.

4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

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

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

4.8 Reacţii adverse

La începerea tratamentului, cele mai frecvente reacţii adverse sunt greaţă, vărsături, diaree, durere abdominală şi pierdere a apetitului alimentar, care dispar spontan în majoritatea cazurilor. Pentru prevenirea lor, se recomandă administrarea de metformin în 2 sau 3 prize zilnice şi creşterea treptată a dozelor.

Următoarele reacţii adverse pot apărea în timpul tratamentului cu metformin.
Frecvenţa de apariţie este definită după cum urmează: foarte frecvente ≥1/10; frecvente ≥1/100 şi <1/10; mai puţin frecvente ≥ 1/1000 şi <1/100; rare ≥1/10000 şi <1/1000; foarte rare < 1/10000.

În cadrul fiecărei grupe de frecvenţă, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii.

Tulburări metabolice şi de nutriţie

Frecvente
- Scăderea concentraţiei serice/deficit de vitamina B_{12} (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 greaţă, vărsături, diaree, dureri abdominale şi pierdere a apetitului alimentar. Aceste reacţii adverse apar cel mai frecvent la începutul tratamentului şi 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, creşterea lentă a dozei poate ameliora tolerabilitatea gastro-intestinală.

Tulburări hepatobiliare

Foarte rare
- Cazuri izolate de valori anormale ale testelor funcţiei hepatice şi de hepatită, remise la întreruperea terapiei cu metformin.

Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat

Foarte rare

- Reacţii cutanate cum sunt eritem, prurit, urticarie.

Copii şi adolescenţi
Din datele publicate, din datele după punerea pe piaţă şi din studiile clinice controlate efectuate la o populaţie pediatrică limitată, cu vârsta cuprinsă între 10 şi 16 ani, aflată sub tratament pe o perioadă de un an, evenimentele adverse raportate au fost similare ca tipologie şi severitate cu cele raportate la adulţi.

Raportarea reacţiilor adverse suspectate
Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată la
Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478 - RO
e-mail: adr@anm.ro.
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

La administrarea de doze de clorhidrat metformin de până la 85 g nu s-a observat apariţia hipoglicemiei, deşi în asemenea circumstanţe au apărut cazuri de acidoză lactică. Supradozajul cu metformin sau prezenţa unor factori de risc pot determina acidoză lactică. Acidoza lactică constituie o urgenţă medicală şi necesită internarea pacientului. Cea mai eficace metodă de eliminare a lactatului şi a metforminului o constituie hemodializa.

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente pentru scăderea glicemiei; biguanide; codul ATC: A10BA02.

Mecanism de acţiune
Metformin este o biguanidă cu efecte antihiperglicemice, cu efect atât asupra hiperglicemiei bazale cât şi a celei postprandiale. Nu stimulează secreţia de insulină şi de aceea nu determină hipoglicemie.
Metformin reduce hiperinsulinemia bazală şi, în combinaţie cu insulina, scade necesarul de insulină.

Metformin își exercită efectul antihiperglicemic prin mai multe mecanisme:
Metformin scade producţia de glucoză la nivel hepatic.
Metformin facilitează absorbția periferică și utilizarea glucozei, parțial prin creșterea acțiunii insulinei.
Metformin modifică turnover-ul glucozei în intestin: absorbția din circulație este crescută și absorbția din alimente este scăzută. Mecanismele suplimentare atribuite intestinului includ o creștere a eliberării peptidului 1 glucagon-like (GLP-1) și o scădere a resorbției acizilor biliari. Metformin modifică microbiomul intestinal.
Metformin poate îmbunătăţi profilul lipidic la persoanele cu hiperlipidemie.

În studiile clinice, utilizarea de metformin a fost asociată fie cu o greutate corporală stabilă sau cu o scădere uşoară în greutate.

Metformin este un activator al adenozin-monofosfat-protein-kinazei (AMPK) şi creşte capacitatea de transport a tuturor tipurilor de transportori membranari ai glucozei (GLUT)

Eficacitate clinică:
Studiul prospectiv randomizat (UKPDS) a demonstrat beneficiile pe termen lung asupra controlului glicemiei la pacienţii adulţi cu diabet zaharat de tip 2.

Analiza rezultatelor la pacienţii supraponderali trataţi cu metformin, după eşecul controlului doar prin regim alimentar, a arătat următoarele:

- o reducere semnificativă a riscului absolut de apariţie a complicaţiilor legate de diabetul zaharat în grupul tratat cu metformin (29,8 evenimente/1000 pacienţi-ani), comparativ cu grupul numai cu regim alimentar (43,3 evenimente/1000 pacienţi-ani), p = 0,0023 şi faţă de grupul cu tratament în asociere cu sulfoniluree şi grupul cu monoterapie cu insulină (40,1 evenimente/pacienţi-ani), p = 0,0034;
- o reducere semnificativă a riscului absolut de mortalitate legată de diabet: metformin 7,5 evenimente/1000 pacienţi-ani, respectarea regimului alimentar 12,7 cazuri/1000 pacienţi-ani, p = 0,017;
- o reducere semnificativă a riscului absolut de mortalitate generală: metformin 13,5 evenimente/1000 pacienţi-ani, comparativ cu grupul numai cu regim alimentar 20,6 evenimente/1000 pacienţi-ani, (p = 0,011) şi faţă de grupul cu tratamentul în asociere cu sulfoniluree şi grupul cu monoterapie cu insulină 18,9 evenimente/pacienţi-ani, (p = 0,021) ;
- o reducere semnificativă a riscului absolut de infarct miocardic: metformin 11 evenimente/1000 pacienţi-ani, comparativ cu grupul numai cu regim alimentar 18 evenimente/1000 pacienţi-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 şi insulină la pacienţi selecţionaţi, dar beneficiul clinic al acestei asocieri nu a fost stabilit.

Copii şi adolescenţi
Studii clinice controlate efectuate la o populaţie mică de copii şi adolescenţi cu vârste cuprinse între 10 şi 16 ani, trataţi timp de 1 an cu metformin, au arătat un răspuns al glicemiei similar cu cel al adulţilor.

5.2 Proprietăţi farmacocinetice

Absorbţie
După administrarea orală a unei doze de metformin, sub formă de comprimat, concentraţia 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 subiecţi sănătoşi. După administrarea orală, fracţia neabsorbită care se regăseşte în materiile fecale este de 20 – 30%.

După administrarea orală, absorbţia metforminului este saturabilă şi incompletă. Se consideră că farmacocinetica absorbţiei metforminului este neliniară.

În condiţiile administrării dozelor recomandate de metformin, conform schemei terapeutice, concentraţia plasmatică la starea de echilibru este atinsă între 24 şi 48 ore şi este în general sub 1 microgram/ml.
Concentraţia plasmatică maximă (C_{max}) de metformin în cadrul studiilor clinice nu a depăşit 5 micrograme/ml, chiar şi după administrarea de doze maxime.

Aportul alimentar scade şi încetineşte uşor absorbţia metforminei. Astfel, după administrarea unei doze de 850 mg, s-a constatat o concentraţie plasmatică maximă mai mică cu 40%, o scădere a ASC (aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp) cu 25% şi o prelungire cu 35 minute a timpului până la atingerea concentraţiei plasmatice maxime. Relevanţa clinică a acestor observaţii nu este cunoscută.

Distribuţie
Legarea de proteinele plasmatice este neglijabilă. O parte din metformin se distribuie în eritrocite. Concentraţia maximă în sânge este mai mică decât cea plasmatică, dar apare aproximativ în acelaşi timp. Globulele roşii reprezintă cel mai probabil un compartiment secundar de distribuţie. Volumul mediu de distribuţie (Vd) este cuprins între 63 – 276 l.

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

Eliminare
Clearance-ul renal al metformin este peste 400 ml/min, ceea ce arată că metformin este eliminat prin filtrare glomerulară şi secreţie tubulară. După administrarea orală a unei doze, timpul aparent de înjumătăţire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 6,5 ore.

Când funcţia renală este afectată, clearance-ul renal este diminuat în aceeaşi proporţie cu cel al creatininei şi astfel timpul de înjumătăţire plasmatică prin eliminare este prelungit, determinând creşterea concentraţiei clorhidratului de metformin în plasmă.

Caracteristici la grupe speciale de pacienţi

Insuficienţă renală
Datele disponibile referitoare la pacienţii cu insuficienţă renală moderată sunt limitate şi nu poate fi realizată o estimare sigură a expunerii sistemice la metformin pentru acest subgrup de pacienţi, comparativ cu subiecţii cu funcţie renală normală. De aceea, ajustarea dozei trebuie efectuată pe consideraţii clinice de eficacitate/tolerabilitate (vezi pct. 4.2).

Copii şi adolescenţi
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 adulţilor sănătoşi.

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 şi adolescenţi, concentraţia plasmatică maximă (C_{max}) şi expunerea sistemică (ASC_{0-t}) au fost reduse cu aproximativ 33%, respectiv cu 40%, în comparaţie cu adulţii cu diabet cărora li s-au administrat doze repetate de 500 mg pe zi, timp de 14 zile. Deoarece doza se stabileşte individual, pe baza controlului glicemic, aceste date au o relevanţă clinică limitată.

5.3 Date preclinice de siguranţă

Datele preclinice nu au evidenţiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor convenţionale farmacologice privind evaluarea siguranţei, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitate, carcinogenitate, toxicitate asupra funcţiei de reproducere.

6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor

Nucleu
Hipromeloză
Carbonat de sodiu anhidru
Povidonă
Stearat de magneziu

Film
Hipromeloză
Macrogol
Dioxid de titan (E171)

6.2 Incompatibilităţi

Nu este cazul

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită codiţii speciale pentru păstrare.

6.5 Natura şi conţinutul 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 Precauţii 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. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Zentiva, k.s.
U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37, Praga 10
Republica Cehă

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

16998/2026/01-10

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Data primei autorizări: Iulie 2022
Data ultimei reînnoiri a autorizării: Noiembrie 2026

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2026