

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Metfogamma 1000 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un comprimat filmat conține clorhidrat de metformină 1000 mg, corespunzător la metformină 780 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimate filmate de formă oblongă, de culoare albă, prevăzute cu linie mediană pe una din fețe și cu un șanț median pe cealaltă față.

Comprimatul poate fi divizat în două părți egale.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul diabetului zaharat de tip 2, în special la pacienții supraponderali, atunci când numai regimul alimentar și exercițiile fizice nu realizează un control adecvat al glicemiei.

- La adulți, comprimatele filmate Metfogamma pot fi utilizate în monoterapie sau în asociere cu alte antidiabetice orale sau cu insulină.
- La copii cu vârste peste 10 ani și adolescenți, comprimatele filmate Metfogamma pot fi utilizate în monoterapie sau în asociere cu insulina.

La pacienții adulți supraponderali cu diabet zaharat de tip 2 cărora li se administrează clorhidrat de metformină ca terapie de primă linie după ce regimul alimentar nu a asigurat un control adecvat al glicemiei, s-a demonstrat o reducere a complicațiilor diabetului (vezi pct. 5.1).

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

*Adulți cu funcție renală normală (RFG  $\geq$ 90 ml/min)*

##### **Monoterapie și în asociere cu alte antidiabetice orale**

Doza inițială uzuală este 500 mg sau 850 mg clorhidrat de metformină de 2 sau 3 ori pe zi, administrată în timpul meselor sau după masă.

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

Doza maximă recomandată este de 3 g clorhidrat de metformină zilnic, administrată fracționat în 3 prize pe zi.

Dacă se intenționează trecerea de la tratamentul cu alt antidiabetic oral: se va întrerupe administrarea acestuia și se va institui tratamentul cu clorhidrat de metformină în doza indicată mai sus.

### Asocierea cu insulină

Pentru a obține un control mai bun al glicemiei se poate utiliza asocierea clorhidratului de metformină cu insulină. Clorhidratul de metformină se administrează în doza uzuală inițială de 500 mg sau 850 mg de 2 sau 3 ori pe zi, în timp ce doza de insulină va fi ajustată în funcție de valorile glicemiei.

### Vârstnici

Datorită posibilității existenței unei funcții renale scăzute la pacienții vârstnici, doza de clorhidrat de metformină 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 metformină și cel puțin anual după aceea. La pacienții cu risc crescut de evoluție ulterioară a insuficienței renale și la vârstnici, funcția renală trebuie evaluată mai frecvent, de exemplu o dată la 3 - 6 luni.

RFG ml/min	Doza zilnică maximă totală (se împarte 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 metformină trebuie să evaluați factorii care pot crește riscul de acidoză lactică (vezi pct. 4.4). Doza inițială este cel mult jumătate din doza maximă.
30 - 44	1000 mg	
≤30	-	Metformina este contraindicată.

### Copii și adolescenți

#### Monoterapia și asocierea cu insulină

- Metfogamma poate fi utilizat la copii cu vârste peste 10 ani și la adolescenți.
- Doza inițială uzuală este de 500 mg sau 850 mg de clorhidrat de metformină administrată o dată pe zi, în timpul sau după mese.

După 10 - 15 zile, doza trebuie ajustată în funcție de valorile glicemiei. Creșterea treptată a dozei poate îmbunătăți tolerabilitatea gastro-intestinală. Doza maximă recomandată de clorhidrat de metformină este de 2 g zilnic, administrată fracționat în 2-3 prize.

### 4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la clorhidratul de metformină sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1
- Orice tip de acidoză metabolică acută (cum este acidoza lactică, cetoacidoză diabetică)
- Pre-comă diabetică
- Insuficiență renală severă (RFG < 30 ml/min)
- Afecțiuni acute care 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 insuficiență cardiacă decompensată, insuficiență 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 metformină survine la deteriorarea acută a funcției renale și crește riscul de acidoză lactică.

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

Administrarea medicamentelor care pot afecta în mod acut funcția renală (de exemplu antihipertensivele, diureticele și AINS) trebuie inițiată cu prudență la pacienții tratați cu metformină. Alți factori de risc pentru acidoză lactică sunt consumul de alcool etilic în exces, insuficiența hepatică, diabetul zaharat insuficient controlat, cetoza, repausul alimentar prelungit și orice afecțiuni asociate cu hipoxie, precum și utilizarea concomitentă de medicamente care pot cauza acidoză lactică (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Pacienții și/sau îngrijitorii acestora trebuie informați în privința riscului de acidoză lactică. Acidoza lactică se caracterizează prin dispnee acidotică, dureri abdominale, crampe musculare, astenie și hipotermie, urmate de comă. În caz de simptome suspectate, pacientul trebuie să oprească administrarea metforminei și să solicite imediat un consult medical. Rezultatele investigațiilor diagnostice de laborator indică o scădere a pH-ului sanguin ( $< 7,35$ ), creștere a concentrațiilor plasmatice de lactat ( $> 5$  mmol/l) și o creștere a deficitului anionic și a raportului lactat/piruvat.

### Funcția renală

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

### Funcția cardiacă

Pacienții cu insuficiență cardiacă prezintă risc mai mare de hipoxie sau insuficiență renală. Metformina se poate utiliza la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică stabilă, acolo unde funcția renală și cea cardiacă sunt monitorizate.

Este contraindicată administrarea de metformină la pacienții cu insuficiență cardiacă acută și instabilă (vezi pct.4.3).

### Administrare de substanțe de contrast iodate

Administrarea intravasculară de substanțe iodate de contrast poate determina neuropatie indusă de contrast, rezultând în acumulare de metformină și risc crescut de acidoză lactică. Metformina trebuie întreruptă înainte sau la momentul procedurii de imagistică și reluată după cel puțin 48 ore, numai după reevaluarea și normalizarea funcției renale (vezi pct. 4.2 și 4.5).

### Intervenție chirurgicală

Administrarea metforminei trebuie întreruptă la momentul intervenției chirurgicale, sub anestezie generală, spinală sau epidurală. Tratamentul poate fi reluat după cel puțin 48 ore de la intervenția chirurgicală sau la reînceperea hrănirii pe cale orală și cu condiția ca funcția renală să fi fost reevaluată și să se fi constatat că este stabilă.

### Copii și adolescenți

Diagnosticul de diabet zaharat de tip 2 trebuie confirmat înainte de începerea tratamentului cu clorhidrat de metformină.

Pe parcursul studiilor clinice controlate cu durata de 1 an, nu au fost evidențiate reacții adverse ale tratamentului cu clorhidrat de metformină asupra creșterii și dezvoltării pubertare, însă nu sunt disponibile informații pe termen lung în această privință. De aceea, se recomandă o urmărire atentă a efectului tratamentului cu clorhidrat de metformină 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 vârstă cuprinsă între 10 și 12 ani. Deși eficacitatea și siguranța tratamentului cu clorhidrat de metformină la acești copii nu au fost diferite de eficacitatea și siguranța tratamentului cu metformină la adolescenți, se recomandă o prudență deosebită în prescrierea la copii cu vârste cuprinse între 10 și 12 ani.

### **Alte precauții**

Toți pacienții trebuie să continue regimul alimentar cu o distribuție adecvată a consumului de carbohidrați pe tot parcursul zilei. Pacienții supraponderali trebuie să își continue regimul alimentar hipocaloric. Testele de laborator uzuale pentru monitorizarea diabetului zaharat trebuie efectuate periodic. În monoterapie, clorhidratul de metformină nu determină niciodată hipoglicemie, totuși este necesară precauție în cazurile în care clorhidratul de metformină se asociază cu insulină sau cu alte antidiabetice orale (de exemplu sulfoniluree sau meglitinide).

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

### **Utilizare concomitentă nerecomandată**

#### *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.

#### *Substanțele de contrast iodate*

Administrarea metforminei trebuie întreruptă înainte de procedura de imagistică sau la momentul acesteia și nu trebuie reluată decât la cel puțin 48 ore după procedură, cu condiția ca funcția renală să fi fost reevaluată și să se fi constatat că este stabilă, vezi pct. 4.2 și 4.4.

### **Asocieri care necesită precauții de utilizare**

Unele medicamente pot avea efecte adverse asupra funcției renale, ceea ce poate crește riscul de acidoză lactică, de exemplu AINS, inclusiv inhibitori selectivi de ciclooxygenază (COX) II, inhibitori ECA, antagoniști ai receptorilor de angiotensină II și diuretice, în special diuretice de ansă. La inițierea administrării sau la utilizarea acestor medicamente concomitent cu metformină, este necesară monitorizarea atentă a funcției renale.

#### *Medicamente cu activitate hiperglicemiantă intrinsecă cum sunt glucocorticoizii (administrați sistemic sau local), și simpatomimeticele:*

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

#### *Transportori de cationi organici (OCT)*

Metformina este un substrat pentru ambii transportatori OCT1 și OCT2.

Administrarea concomitentă de metformină cu

- Inhibitori ai OCT1 (cum este verapamilul) pot reduce eficacitatea metforminei
- Inductori ai OCT1 (cum este rifampicina) pot crește absorbția gastro-intestinală și eficacitatea metforminei
- Inhibitori ai OCT2 (cum sunt cimetidina, dolutegravirul, ranolazina, trimetoprimul vandetanibul,

isavuconazolul) pot reduce eliminarea renală a metforminei și astfel conduc la o creștere a concentrației plasmatice de metformină

- Inhibitori pentru ambii OCT1 și OCT2 (cum sunt crizotinibul, olaparibul) pot afecta eficacitatea și eliminarea renală a metforminei.

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

#### 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

##### Sarcina

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

Date limitate referitoare la utilizarea metforminei la femei însărcinate nu indică un risc crescut de anomalii congenitale. Studiile efectuate 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, diabetul zaharat nu trebuie tratat cu clorhidrat de metformină, ci cu insulină, pentru a menține nivelul glicemiei la valori cât mai apropiate de normal, în vederea scăderii riscului de malformații congenitale asociate cu valori anormale ale glicemiei.

##### Alăptarea

Clorhidratul de metformină este contraindicat pe perioada lactației. 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 metformină. Decizia întreruperii alăptării trebuie să aibă în vedere beneficiul alăptării și potențialul risc de apariție a reacțiilor adverse la copil.

##### Fertilitatea

Fertilitatea masculilor și femelelor de șobolan nu a fost afectată la administrarea unor doze de până la 600 mg/kg/zi, corespunzător la aproximativ de trei ori doza zilnică maximă la om, calculat pe baza ariei suprafeței corporale.

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

Clorhidratul de metformină 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 clorhidratul de metformină 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 metformină în 2 sau 3 prize zilnice și creșterea treptată a dozelor.

Următoarele reacții adverse pot să apară în timpul tratamentului cu clorhidratul de metformină. Frecvențele de apariție sunt definite 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 ( $< 1/10000$ ); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

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

Clasa de organe și sisteme	Reacții adverse	Frecvență
	Acidoză lactică (vezi pct. 4.4)	foarte rare

<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	Scăderea absorbției intestinale și a concentrației plasmatică de vitamină B <sub>12</sub> în timpul tratamentului pe termen lung cu clorhidrat de metformină. Considerarea unei astfel de etiologii este recomandată dacă pacientul prezintă anemie megaloblastică.	very rare
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	Tulburări ale gustului	frecvente
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	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 ca clorhidratul de metformină să fie administrat în 2 – 3 prize pe zi, în timpul meselor sau după masă. De asemenea, creșterea treptată a dozei poate ameliora tolerabilitatea gastro-intestinală.	foarte frecvente
<i>Tulburări hepatobiliare</i>	Cazuri izolate de valori anormale ale testelor funcției hepatice și de hepatită, remise la întreruperea terapiei cu clorhidrat de metformină	foarte rare
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	Reacții cutanate cum sunt eritem, prurit, urticarie	foarte rare

#### 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 <http://www.anm.ro>.

## **4.9 Supradozaj**

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

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: antidiabetice orale și parenterale, exclusiv insuline, biguanide, codul ATC: A10BA02.

#### Mecanism de acțiune

Clorhidratul de metformină este o biguanidă cu efecte antihyperglicemice, scăzând concentrația bazală și postprandială a glucozei. Nu stimulează secreția insulinică și, astfel, nu determină hipoglicemie.

Clorhidratul de metformină acționează prin 3 mecanisme:

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

Clorhidratul de metformină stimulează sinteza intracelulară de glicogen prin acțiune asupra glicogen-sintetazei.

Clorhidratul de metformină crește capacitatea de transport a tuturor tipurilor de transportori membranari de glucoză (GLUT) cunoscuți.

La om, independent de acțiunea sa asupra glicemiei, clorhidratul de metformină are și un efect favorabil asupra metabolismului lipidic. Acest lucru a fost dovedit prin studii clinice controlate pe termen mediu sau lung după administrarea de doze terapeutice: clorhidratul de metformină scade valoarea colesterolului total, LDL-colesterolului și trigliceridelor plasmatic.

#### Efecte farmacodinamice

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

La om, independent de acțiunea sa asupra valorii glicemiei, metformina are efecte favorabile asupra metabolismului lipidic. Acest lucru a fost dovedit prin studii clinice controlate pe termen mediu sau lung după administrarea de doze terapeutice: clorhidratul de metformină reduce valoarea colesterolului total, LDL-colesterolului și trigliceridelor plasmatic.

#### Eficacitate și siguranță 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 clorhidrat de metformină 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 clorhidratul de metformină (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 al mortalității legate de diabetul zaharat: clorhidrat de metformină 7,5 evenimente/1000 pacienți-ani, numai cu regim alimentar 12,7 evenimente/1000 pacienți-ani,  $p = 0,017$ ;
- reducere semnificativă a riscului absolut de mortalitate generală: clorhidratul de metformină 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/1000 pacienți-ani, ( $p = 0,021$ ).
- reducere semnificativă a riscului absolut de infarct miocardic: clorhidratul de metformină 11 evenimente/1000 pacienți-ani, numai cu regim alimentar 18 evenimente/1000 pacienți-ani ( $p = 0,01$ ).

Pentru cazurile utilizării clorhidratului de metformină 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 clorhidrat de metformină – insulină la pacienți selecționați, dar beneficiul clinic al acestei asocieri nu a fost stabilit.

#### Copii și adolescenți

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

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Absorbție

După administrarea orală a unei doze de clorhidrat de metformină, 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 aproximativ 50 – 60% la subiecți sănătoși. După administrarea orală, fracția neabsorbită care se regăsește în materiile fecale este de 20 - 30%.

După administrare orală, absorbția clorhidratului de metformină este saturabilă și incompletă. Se consideră că farmacocinetica absorbției clorhidratului de metformină este neliniară.

În condițiile administrării dozelor recomandate de clorhidrat de metformină conform schemei terapeutice, concentrația plasmatică la starea de echilibru este atinsă între 24 și 48 ore și este, în general, sub 1  $\mu\text{g/ml}$ . Concentrația plasmatică maximă ( $C_{max}$ ) în cadrul studiilor clinice nu a depășit 5 microgram/ml, chiar și după administrarea de doze maxime.

Aportul alimentar scade și încetinește ușor absorbția clorhidratului de metformină. Astfel, după administrarea unei doze de 850 mg, s-a constatat o concentrație plasmatică mai mică de 40%, o scădere a ASC (aia de sub curbă) cu 25% și o prelungire cu 35 minute a timpului de atingere a concentrației plasmaticice maxime. Relevanța clinică a acestor observații nu este cunoscută.

### Distribuție

Legarea de proteinele plasmaticice este neglijabilă. O parte din clorhidratul de metformină se distribuie în eritrocite. Concentrația maximă în sânge este mai mică decât în plasmă și apare aproximativ în același timp. Globulele roșii reprezintă cel mai probabil compartimentul secundar de distribuție. Volumul mediu de distribuție ( $V_d$ ) variază între 63 - 276 l.

### Metabolizare

Clorhidratul de metformină se excretă nemetabolizat prin urină. La om nu s-a identificat niciun metabolit.

### Eliminare

Clearance-ul renal al clorhidratului de metformină este  $> 400 \text{ ml/min}$ , ceea ce indică o eliminare a clorhidratului de metformină prin filtrare glomerulară și secreție tubulară. După administrarea unei doze orale, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare, aparent este 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 metformină în plasmă.

### Grupe speciale de pacienți

#### Insuficiență renală

Datele disponibile referitoare la pacienții cu insuficiență renală moderată sunt limitate și nu poate fi realizată o estimare sigură a expunerii sistemice la clorhidrat de metformină pentru acest subgrup de pacienți comparativ cu subiecții cu funcție renală normală. De aceea adaptarea dozei trebuie efectuată pe considerații clinice de eficacitate/tolerabilitate (vezi pct. 4.2).

#### Copii și adolescenți

Studii în doză unică: Un studiu efectuat după administrarea de doze unice de 500 mg metformină, 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 10 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 niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Povidonă K 25  
Hipromeloză  
Dioxid de titan (E 171)  
Stearat de magneziu (FE)  
Macrogol 6000

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

5 ani

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

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

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

Cutie cu 2 blistere din PVC/Al a câte 15 comprimate filmate.  
Cutie cu 8 blistere din PVC/Al a câte 15 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

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

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG  
Flugfeld-Allee 24, 71034 Böblingen  
Germania

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

5994/2013/01-02

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

Reînnoirea autorizației - Noiembrie 2013

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Iulie 2023