

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

MEGUAN 500 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține clorhidrat de metformină 500 mg.

Excipient cu efect cunoscut: fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 5,5 mg.
Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare albă, cu aspect uniform și margini intacte.

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 Meguan 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 Meguan pot fi utilizate în monoterapie sau în asociere cu insulină.

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.

Asociere 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 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	-	Metformina este contraindicată.

Copii și adolescenți:

Monoterapie și asociere cu insulină

- Comprimatele filmate Meguan pot fi utilizate 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 mesei 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 de clorhidrat de metformină este de 2 g zilnic, administrată fracționat în 2-3 prize.

Mod de administrare

Meguan se administrează pe cale orală, în timpul sau la sfârșitul mesei. Comprimatele se înghit întregi cu un pahar de apă, fără a fi zdrobite sau mestecate.

Dacă este nevoie de o singură doză pe zi, administrarea se va face dimineața (la micul dejun).

Dacă doza zilnică trebuie administrată în două prize, comprimatele se vor lua dimineața (la micul dejun) și seara (la cină).

Dacă doza zilnică trebuie administrată în trei prize, comprimatele se vor lua dimineața (la micul dejun), la prânz și seara (la cină).

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 acidoză lactică, cetoacidoză diabetică).
- Precomă 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 afecțiuni acute sau agravarea afecțiunilor 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 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). 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 au un risc mai crescut de hipoxie și insuficiență renală. Metformina poate fi administrată pacienților cu insuficiență cardiacă cronică stabilă, cu monitorizarea regulată a funcției cardiace și renale. Este contraindicată administrarea de metformină 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 metformină și creșterea riscului de acidoză lactică. 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 4.5).

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 prepubertară.

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 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 medicamentului la copii cu vârste cuprinse între 10 și 12 ani.

Alte precauții

Toți pacienții trebuie să continue regimul alimentar cu o distribuire 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).

Meguan conține lactoză monohidrat. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

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 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 prudență la 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 ciclooxigenază (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 simpatomimetice:

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.

Inhibitorii ECA pot determina scăderea valorilor glicemiei. Prin urmare, poate fi necesară ajustarea dozei de clorhidrat de metformină în timpul tratamentului și după adăugarea sau întreruperea administrării medicamentelor de acest tip.

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.

Alte medicamente antidiabetice

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

Metformina este eliminată 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 metformină.

Decizia întreruperii alăptării sau a tratamentului cu metformină 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 metformină 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

Monoterapia cu clorhidrat de metformină 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 (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.

Tulburări metabolice și de nutriție:

Foarte rare:

Acidoză lactică (vezi pct. 4.4).

Scădere a absorbției intestinale de vitamină B₁₂ însoțită de scădere a concentrației plasmatice de vitamina B₁₂ în cazul utilizării metforminei pe o perioadă îndelungată. Acest fapt trebuie luat în considerare dacă pacientul prezintă anemie megaloblastică.

Tulburări ale sistemului nervos:

Frecvente: Tulburări ale 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 ca metformina să fie administrată în 2 – 3 prize pe zi, în timpul meselor sau după masă. De asemenea, creșterea lentă a dozei poate ameliora tolerabilitatea gastro-intestinală.

Tulburări hepatobiliare:

Foarte rare: Valori anormale ale testelor funcției hepatice sau remise la întreruperea tratamentului cu metformină, hepatită autoimună, leziuni hepatice induse de medicament, hepatită, pancreatită.

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, 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 eficace 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.

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

Clorhidratul de metformină acționează prin 3 mecanisme:

- (1) scăderea sintezei de glucoză hepatică prin inhibarea gluconeogenezei și glicogenolizei.
- (2) la nivel muscular, prin creșterea sensibilității la insulină, îmbunătățind captarea și utilizarea glucozei la nivel periferic.
- (3) 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.

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

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.

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 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/1000 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, $p = 0,017$;
 - o 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, ($p = 0,021$).
 - o 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 clorhidratul 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 incompletă și saturabilă. Se consideră că farmacocinetica absorbției clorhidratului de metformină este neliniară.

În condițiile administrării dozelor recomandate în schema terapeutică recomandată, 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 $\mu\text{g/ml}$, 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 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. Clorhidratul de metformină se distribuie în eritrocite.

Concentrația maximă în sânge este mai mică decât în plasmă și apare aproximativ în același timp.

Eritrocitele reprezintă cel mai probabil compartimentul secundar de distribuție. Volumul mediu de distribuție variază între 63 și 276 l.

Metabolizare

Clorhidratul de metformină se excretă nemetabolizat prin urină. La om, nu s-a identificat nici un 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 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

Studiu în doză unică: Un studiu efectuat după administrarea de doze unice de 500 mg clorhidrat de metformină a arătat că profilul farmacocinetic la copii este similar cu cel al adulților sănătoși.

Studiu 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 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

Nucleu:

Copovidonă

Povidonă K29/32

Stearat de magneziu

Celuloză microcristalină silicifiată care conține:

Celuloză microcristalină

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Film:

Hipromeloză tip 2910 (E464)

Dioxid de titan (E171)

Lactoză monohidrat

Macrogol 3000

Triacetină

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 2 blistere din PVC-PVdC/Al a câte 10 comprimate filmate.

Cutie cu 3 blistere din PVC-PVdC/Al a câte 10 comprimate filmate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gedeon Richter România S.A.
Str. Cuza Vodă, nr. 99-105, 540306 Târgu Mureș, România

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

6059/2013/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: decembrie 2013

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2020

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