

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

GLUCOPHAGE 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 ovale, biconvexe, albe, cu o linie mediană pe ambele fețe, gravate cu "1000" pe una din fețe având dimensiunile de 19 mm x 10,5 mm și înălțimea de 6,4 mm.

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 doar regimul alimentar și exercițiile fizice nu realizează un control adecvat al glicemiei.

- La adulți, Glucophage poate fi folosit ca monoterapie sau în asociere cu alte antidiabetice orale sau cu insulină.
- La copiii cu vârste de peste 10 ani și adolescenți, Glucophage poate fi administrat în monoterapie sau în asociere cu insulină.

La pacienții adulți supraponderali cu diabet zaharat de tip 2 cărora li se administrează 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 funcția renală normală (RFG \geq 90 ml/min)

În monoterapie și în asociere cu alte antidiabetice orale

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

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

La pacienții la care se administrează doze mari de clorhidrat de metformină (2-3 g pe zi), se pot înlocui două comprimate de Glucophage 500 mg cu un comprimat de Glucophage 1000 mg.

Doza maximă recomandată este de 3 g clorhidrat de metformină pe zi, fracționat în 3 prize pe zi. Dacă se intenționează înlocuirea altui antidiabetic oral, se va întrerupe administrarea acestuia și se va institui tratamentul cu metformină în dozele indicate mai sus.

Asocierea cu insulina

Asocierea metforminei cu insulina se poate utiliza pentru a obține un control mai bun al glicemiei. Metformina 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.

Persoane în vârstă

Datorită posibilității existenței unei funcții renale scăzute la persoanele în vârstă, doza 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 (divizată în 2-3 doze pe zi)	Considerații suplimentare
60-89	3000 mg	Poate fi avută în vedere reducerea dozei în asociere cu diminuarea funcției renale.
45-59	2000 mg	Înainte de a lua în considerare inițierea tratamentului cu 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

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

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

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la metformină sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct.6.1.

- Orice tip de acidoză metabolică acută (de exemplu acidoza lactică, cetoacidoză diabetică).
- Pre-comă diabetică.
- Insuficiență renală severă (RFG < 30 ml/min).
- Afecțiuni acute ce pot afecta funcția renală, cum sunt: deshidratare, infecții severe, șoc.
- Afecțiuni care pot determina hipoxie tisulară (în special acute sau agravarea celor cronice), cum sunt: insuficiența cardiacă decompensată, insuficiența respiratorie, infarct miocardic recent, șoc.
- Insuficiență hepatică, intoxicație acută cu alcool etilic, alcoolism.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Acidoza lactică

Acidoza lactică, o complicație metabolică foarte rară dar gravă, survine cel mai adesea în caz de deteriorare acută a funcției renale, de boală cardiorespiratorie sau sepsis. Acumularea de metformină 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 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 acidoza lactică sunt consumul de alcool etilic în exces, insuficiența hepatică, diabetul zaharat insuficient controlat, cetoza, repausul alimentar prelungit și orice afecțiuni asociate cu hipoxie, precum și utilizarea concomitentă a medicamentelor care pot cauza acidoză lactică (vezi pct 4.3 și 4.5).

Pacienții și/sau îngrijitorii acestora trebuie informați în privința riscului de acidoză lactică. Acidoza lactică se caracterizează prin dispnee acidotică, dureri abdominale, crampe musculare, astenie și hipotermie, urmate de comă. În caz de simptome suspectate, pacientul trebuie să oprească administrarea 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 înaintea începerii terapiei cu metformină.

Pe parcursul studiilor clinice controlate cu durata de 1 an, nu au fost evidențiate reacții adverse ale terapiei cu metformină 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 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 vârsta cuprinsă între 10 și 12 ani. Deși eficacitatea și siguranța tratamentului cu metformină la acești copii nu este diferită de eficacitatea și siguranța la copii mai mari și adolescenți, se recomandă o atenție deosebită prescrierii metforminei la copii între 10 și 12 ani.

Alte precauții

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

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

Medicamente cu activitate hiperglicemiantă intrinsecă (de exemplu glucocorticoizii (administrați sistemic sau local), și simpatomimetice):

Poate fi necesară o monitorizare mai frecventă a glicemiei, în special la inițierea tratamentului. Dacă este cazul, se va ajusta doza de 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 plasmatiche 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 la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare asupra sarcinii, dezvoltării embrionare sau fetale, nașterii sau dezvoltării post-natale (vezi pct. 5.3).

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

Alăptarea

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 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

Metformina utilizată în monoterapie nu determină hipoglicemie și, de aceea, nu are efecte asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, pacienții trebuie avertizați asupra riscului de hipoglicemie dacă utilizează 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 apărea în timpul tratamentului cu metformină.

Frecvența de apariție este definită după cum urmează: foarte frecvente $\geq 1/10$; frecvente $\geq 1/100$ și $< 1/10$; mai puțin frecvente $\geq 1/1000$ și $< 1/100$; rare $\geq 1/10000$ și $< 1/1000$; foarte rare $< 1/10000$.

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

Tulburări metabolice și de nutriție

Foarte rare

- Acidoza lactică (vezi pct. 4.4.)
- Scăderea absorbției intestinale de vitamina B12 însoțită de scăderea concentrației plasmatice de vitamina 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

- Modificarea gustului.

Tulburări gastro-intestinale

Foarte frecvente

- Tulburări gastro-intestinale cum sunt: greață, vărsături, diaree, dureri abdominale și pierderea apetitului alimentar. Aceste reacții adverse apar cel mai frecvent la începutul tratamentului și în majoritatea cazurilor dispar spontan. Pentru a preveni aceste tulburări gastro-intestinale, se recomandă să se administreze metformină în 2 – 3 prize pe zi, în timpul meselor sau după acestea. De asemenea, creșterea lentă a dozei poate ameliora tolerabilitatea gastro-intestinală.

Tulburări hepatobiliare

Foarte rare

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

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. Profesiștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.
 Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
 Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
 București 011478- RO
 Tel: + 4 0757 117 259
 Fax: +4 0213 163 497
 e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

La administrarea de doze de clorhidrat metformină de până la 85 g nu s-a observat apariția hipoglicemiei, deși în asemenea circumstanțe au apărut cazuri de acidoză lactică. Supradozajul cu metformină 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 metforminei o constituie hemodializa.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antidiabetice orale, biguanide, codul ATC: A10BA02

Mecanism de acțiune

Metformina este o biguanidă cu efecte de scădere a glicemiei, scăzând concentrația bazală și postprandială a glucozei. Nu stimulează secreția insulinică și de aceea nu determină hipoglicemie. Metformina acționează prin 3 mecanisme:

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

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

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

Efecte farmacodinamice

În studii clinice, utilizarea metforminei 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: metformina 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 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 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 de mortalitate legată de diabet: metformina 7,5 evenimente / 1000 pacienți-ani, respectarea regimului alimentar 12,7 cazuri / 1000 pacienți-ani, $p = 0,017$;
- reducere semnificativă a riscului absolut de mortalitate generală: metformina 13,5 evenimente / 1000 pacienți-ani, comparativ cu grupul numai cu regim alimentar 20,6 evenimente / 1000 pacienți-ani, ($p = 0,011$) și față de tratamentul asociat cu sulfoniluree și grupurile de monoterapie cu insulină 18,9 evenimente / pacienți-ani, ($p = 0,021$) ;
- o reducere semnificativă a riscului absolut de infarct miocardic: metformina 11 evenimente / 1000 pacienți-ani, comparativ cu grupul numai cu regim alimentar 18 evenimente / 1000 pacienți-ani, ($p = 0,01$).

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

Copii și adolescenți

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea orală a unei doze 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 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 metforminei este saturabilă și incompletă. Se consideră că farmacocinetica absorbției metforminei este neliniară.

În condițiile administrării dozelor recomandate de metformină conform schemei terapeutice, concentrația plasmatică în platou este atinsă între 24 și 48 ore și este în general sub 1 microgram/ml. Concentrația plasmatică maximă (C_{max}) de metformină 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 mai mică de 40%, o scădere a ASC (aria de sub curbă) cu 25% și o prelungire cu 35 minute a timpului de atingere a concentrației plasmatic maxime. Relevanța clinică a acestor observații nu este cunoscută.

Distribuție

Legarea de proteinele plasmatic este neglijabilă. O parte din metformină 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

Metformina este excretată ca atare în urină. La om nu s-au identificat metaboliți.

Eliminare

Clearance-ul renal al metforminei este peste 400 ml/min, ceea ce arată că metformina este eliminată prin filtrare glomerulară și secreție tubulară. După administrarea unei doze orale, timpul aparent de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 6,5 ore.

Când funcția renală este afectată, clearance-ul renal este diminuat în aceeași proporție cu cel al creatininei și astfel timpul de înjumătățire prin eliminare este prelungit, determinând creșterea concentrației clorhidratului de 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 sigura 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

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

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

Povidonă K 30

Stearat de magneziu

Film

Hipromeloză

Macrogol 400

Macrogol 8000

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Glucophage 1000 mg comprimate filmate este disponibil în:

Cutii din carton cu blistere din PVC/AL cu 1(x30), 20,30, 50, 60, 90, 100, 120, 180 sau 600 de comprimate

Flacoane din plastic (polietilenă de înaltă densitate) cu capac (polipropilenă) prevăzut cu sistem de închidere securizat pentru copii cu 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 180 sau 600 de comprimate

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Merck Santé s.a.s

37 rue Saint - Romain
69379 LYON Cedex 08 Franța

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

7538/2015/01-19

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: aprilie 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie 2021

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