

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Metformin Aurobindo 500 mg comprimate filmate

Metformin Aurobindo 850 mg comprimate filmate

Metformin Aurobindo 1000 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Metformin Aurobindo 500 mg:

Fiecare comprimat filmat conține clorhidrat de metformină 500 mg, echivalent cu metformină 390 mg.

Metformin Aurobindo 850 mg:

Fiecare comprimat filmat conține clorhidrat de metformină 850 mg, echivalent cu metformină 663 mg.

Metformin Aurobindo 1000 mg:

Fiecare comprimat filmat conține clorhidrat de metformină 1000 mg, echivalent cu metformină 780 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

**Metformin Aurobindo 500 mg:**

Comprimate filmate rotunde, biconvexe, albe, cu diametru de 11 mm, marcate cu „A” pe o față și cu „60” pe cealaltă față.

**Metformin Aurobindo 850 mg:**

Comprimate filmate rotunde, biconvexe, albe, cu diametru de 12,70 mm, marcate cu „A” pe o față și cu „61” pe cealaltă față.

**Metformin Aurobindo 1000 mg:**

Comprimate filmate biconvexe, sub formă de capsulă, albe, marcate cu o linie mediană pe ambele fețe. Dimensiunea este de 20,5 mm x 8,6 mm. Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

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

- La adulți, comprimatele filmate Meformin Aurobindo 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 Meformin Aurobindo 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 tratament de primă linie după ce regimul alimentar a eșuat, s-a demonstrat o reducere a complicațiilor diabetului zaharat (vezi pct. 5.1).

### 4.2 Doze și mod de administrare

Doze

#### **Adulți cu funcție renală normală ( $GFR \geq 90$ 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 lentă 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:**

Din cauza 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).

##### **Pacienți cu 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

### **Populație pediatrică:**

#### **Monoterapia și asocierea cu insulină**

- Comprimatele filmate Metformin Aurobindo 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 sau după masă.

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 zilnic, administrată fracționat în 2-3 prize.

### **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la clorhidratul de metformină sau la oricare dintre excipienți enumerați la pct.6.
- Orice tip de acidoză metabolică acută (de exemplu acidoză 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,
- Boli care pot determina hipoxie tisulară (mai ales boli acute sau înrăutățirea bolilor 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 prezintă un risc mai mare de hipoxie și insuficiență renală. La pacienții cu insuficiență cardiacă cronică stabilă, metformina poate fi utilizată cu o monitorizare regulată a funcției cardiace și renale.*

*Pentru pacienții cu insuficiență cardiacă acută și instabilă, metformina este contraindicată (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.

#### **Populație pediatrică:**

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 parametrii 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).

### **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 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 (de exemplu 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 în timpul întreruperii.

Transportoare organice de cationi (OCT)

Metformina este un substrat al transportatorilor OCT1 și OCT2.

Administrarea concomitentă de metformină cu

- Inhibitorii OCT1 (cum ar fi verapamilul) pot reduce eficacitatea metforminei.
- Inductorii OCT1 (cum ar fi rifampicina) pot crește absorbția gastrointestinală și eficacitatea metforminei.
- Inhibitorii OCT2 (cum ar fi cimetidină, dolutegravir, ranolazină, trimetoprim, vandetanib, isavuconazol) pot scădea eliminarea renală a metforminei și pot duce astfel la o creștere a concentrației plasmatice de metformină.
- Inhibitorii atât ai OCT1 cât și ai OCT2 (cum ar fi crizotinib, olaparib) pot modifica eficacitatea și eliminarea renală a metforminei.

Prin urmare, se recomandă prudență, în special la pacienții cu insuficiență renală, când aceste medicamente sunt administrate concomitent cu metformină, deoarece concentrația plasmatică a metforminei poate crește. Dacă este necesar, ajustarea dozei de metformină poate fi considerată ca inhibitori / inductori ai OCT pot modifica 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 postnatale (vezi pct. 5.3).

Dacă pacienta intenționează să rămână gravidă și pe parcursul sarcinii, se recomandă ca diabetul să nu trebuie 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.

### Alăptare

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.

## Fertilitate

Nu s-a observat afectarea fertilității la șobolani masculi sau femele de șobolani, 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 (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 sub tratamentul 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.)

Scădere a absorbției intestinale de vitamina 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 pierdere a apetitului alimentar. Ele 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 tratamentului cu metformină.

#### **Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat**

Foarte rare: reacții cutanate cum sunt eritem, prurit, urticarie.

#### **Populație pediatrică**

Din datele publicate 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, reacțiile 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 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](mailto:adr@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 sau prezența unor factori de risc concomitenți pot determina acidoză lactică. Acidoza lactică constituie o urgență medicală și necesită internarea pacientului. Cea mai eficace metodă de eliminare a lactatului și a clorhidratului de metformină o constituie hemodializa.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

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

Mecanism de acțiune

Clorhidratul de metformină este o biguanidă cu efecte de scădere a glicemiei, scăzând concentrația plasmatică bazală și postprandială a glucozei. Nu stimulează secreția insulinică și, prin urmare, nu produce hipoglicemie.

Clorhidratul de metformină poate acționa prin 3 mecanisme:

- (1) reducerea sintezei hepatice de glucoză prin inhibarea gluconeogenezei și glicogenolizei
- (2) la nivel muscular, prin creșterea sensibilității la insulină, îmbunătățind captarea și utilizarea glucozei la nivel periferic
- (3) întârzierea absorbției intestinale a glucozei .

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

Clorhidratul de metformină crește capacitatea de transport a tuturor tipurilor de transportori ai glucozei la nivelul membranei (GLUT) cunoscuți în prezent.

Efecte farmacodinamice

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 pe care o are asupra glicemiei, clorhidratul de metformină are efecte favorabile asupra metabolismului lipidelor. 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 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 glicemiei 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 clorhidrat de metformină (29,8 evenimente / 1000 pacienți-ani), comparativ cu grupul tratat numai cu regim alimentar (43,3 evenimente / 1000 pacienți-ani),  $p = 0,0023$  și comparativ cu 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: clorhidratul 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 tratat numai cu regim alimentar 20,6 evenimente / 1000 pacienți-ani ( $p = 0,011$ ) și comparativ cu 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 tratament în asociere cu o sulfoniluree, nu s-a stabilit beneficiul clinic.

În diabetul zaharat de tip 1, s-a utilizat asocierea clorhidrat de metformină – insulină la pacienți selecționați, dar beneficiul clinic al acestei asocieri nu a fost stabilit.

Copii și adolescenți:

Studiile clinice controlate la o populație limitată 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 privind controlul glicemiei similar cu cel al adulților.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție:

După administrarea orală a unei doze de clorhidrat de metformină comprimate, 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 clorhidrat de metformină este de aproximativ 50 – 60% la subiecți sănătoși.

După administrarea orală, fracțiunea neabsorbită care se regăsește în materiile fecale este de 20 – 30%.

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

În condițiile administrării dozelor recomandate în schema terapeutică, concentrația plasmatică în platou este atinsă între 24 și 48 ore și este, în general, sub 1  $\mu\text{g/ml}$ . În cadrul studiilor clinice controlate, concentrația plasmatică maximă ( $C_{max}$ ) nu a depășit 4 micrograme/ml, chiar și după administrarea de doze maxime.

Aportul alimentar scade gradul absorbției și încetinește ușor absorbția clorhidratului de metformină. Astfel, după administrarea unei doze de 850 mg comprimate, s-a constatat o concentrație plasmatică maximă 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. O parte 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:

Clorhidratul de metformină este excretat ca atare în urină. La om, nu s-au identificat metaboliți.



### Eliminare:

Clearance-ul renal al clorhidratului de metformină este  $> 400$  ml/min, ceea ce arată că este eliminat 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 plasmatice de clorhidratului de metformină.

### **Caracteristici în grupuri specifice de pacienți**

#### **Insuficiență renală**

Datele disponibile la subiecții cu insuficiență renală moderată sunt rare și nu se poate face nicio estimare fiabilă a expunerii sistemice la metformină în acest subgrup comparativ cu subiecții cu funcție renală normală. Prin urmare, adaptarea dozei trebuie să se facă pe baza considerațiilor clinice privind eficacitatea / tolerabilitatea (vezi pct. 4.2).

#### Populație pediatrică:

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 de la adulții sănătoși.

Studiu în doze repetate: rezultatele provin doar dintr-un singur studiu. Studiu cu 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 de două ori 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 nonclinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea și, toxicitatea asupra funcției de reproducere.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleu:

Povidonă

Stearat de magneziu

#### Film:

Hipromeloză

Macrogol

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

Blistere - 5 ani

Flacoane - 5 ani

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

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

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

Metformin Aurobindo 500 mg / 850 mg:

20, 28, 30, 40, 42, 50, 56, 60, 70, 80, 84, 90, 98, 100, 120, 180, 200, 300 sau 400 comprimate filmate în pachete cu blistere (din PVC - PVdC / aluminiu transparent) sau (PVC/aluminiu transparent), fiecare blister conținând 10 sau 14 comprimate filmate și flacoane din PEÎD alb opac a 90, 100, 400 sau 500 comprimate filmate cu capac din polipropilenă ce conține cărbune activ.

Metformin Aurobindo 1000 mg:

20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120 sau 180 comprimate filmate în pachete cu blistere (din PVC - PVdC / aluminiu transparent) sau (PVC/aluminiu transparent), fiecare blister conținând 10 comprimate filmate și flacoane din PEÎD alb închis a 60, 90, 100 sau 500 comprimate filmate cu capac din polipropilenă ce conține cărbune activ.

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**

Aurobindo Pharma România S.R.L.  
Sos. București- Ploiești nr.42-44, etajul 2, Clădirea B, Aripa B2,  
Complex Băneasa Business & Technology Park S.A  
sector 1, București, România

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

5425/2013/01-42

5426/2013/01-42

5427/2013/01-26

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

Februarie 2013

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

Noiembrie 2021