

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Metformin Terapia 500 mg comprimate cu eliberare prelungită  
Metformin Terapia 750 mg comprimate cu eliberare prelungită  
Metformin Terapia 1000 mg comprimate cu eliberare prelungită

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține clorhidrat de metformin 500 mg echivalent cu metformin 390 mg.

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține clorhidrat de metformin 750 mg echivalent cu metformin 585 mg.

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține clorhidrat de metformin 1000 mg echivalent cu metformin 780 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat cu eliberare prelungită.

Metformin Terapia 500 mg comprimate cu eliberare prelungită sunt comprimate de culoare albă până la aproape albă, în formă de capsulă, marcate cu „XR500” pe o față și netede pe cealaltă față, cu lungimea de 16,50 mm și lățimea de 8,20 mm.

Metformin Terapia 750 mg comprimate cu eliberare prelungită sunt comprimate de culoare albă până la aproape albă, în formă de capsulă, marcate cu „XR750” pe o față și netede pe cealaltă față, cu lungimea de 19,60 mm și lățimea de 9,30 mm.

Metformin Terapia 1000 mg comprimate cu eliberare prelungită sunt comprimate de culoare albă până la aproape albă, în formă de capsulă, marcate cu „XR1000” pe o față și netede pe cealaltă față, cu lungimea de 21,10 mm și lățimea de 10,10 mm.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul diabetului zaharat de tip 2 la adulți, în special la pacienții supraponderali, atunci când doar regimul alimentar și exercițiile fizice nu au ca rezultat un control glicemic adecvat. Comprimatele de metformin cu eliberare prelungită pot fi utilizate ca monoterapie sau în combinație cu alte antidiabetice orale sau cu insulină.

Pentru rezultatele studiului cu privire la efectele asupra controlului glicemic și a complicațiilor diabetice, vezi pct. 5.1.

## 4.2 Doze și mod de administrare

### Doze

#### Adulți cu funcția renală normală (RFG $\geq$ 90 ml/minut)

##### *În monoterapie și în asociere cu alte medicamente antidiabetice orale*

Doza inițială obișnuită este un comprimat cu eliberare prelungită Metformin Terapie 500 mg o dată pe zi, luată în timpul mesei de seară.

După 10 până la 15 zile, doza trebuie ajustată în funcție de valorile glicemiei. Creșterea lentă a dozei poate îmbunătăți tolerabilitatea gastro-intestinală. Doza maximă recomandată este de 4 comprimate de Metformin Terapie 500 mg zilnic la masa de seară.

Creșterea dozei trebuie făcută în trepte de 500 mg la fiecare 10-15 zile, până la maximum 2000 mg o dată pe zi, în timpul mesei de seară. În cazul în care controlul glicemic nu este obținut cu 2000 mg o dată pe zi, trebuie luate în considerare 1000 mg de două ori pe zi, ambele doze fiind administrate cu alimente, la ora mesei de dimineață și de seară. În cazul în care controlul glicemic nu este obținut, pacienții pot fi trecuți la comprimate standard de metformin, până la o doză maximă de 3000 mg pe zi.

La pacienții deja tratați cu metformin comprimate, doza inițială de Metformin Terapie comprimate cu eliberare prelungită trebuie să fie echivalentă cu doza zilnică de metformin comprimate cu eliberare imediată. La pacienții tratați cu metformin în doză peste 2000 mg pe zi, nu se recomandă trecerea la Metformin Terapie comprimate cu eliberare prelungită.

Metformin Terapie 750 mg și 1000 mg comprimate cu eliberare prelungită sunt concepute ca terapie de întreținere pentru pacienții tratați în prezent cu comprimate de metformin (cu eliberare prelungită sau imediată).

Doza de Metformin Terapie 750 mg sau 1000 mg comprimate cu eliberare prelungită trebuie să fie echivalentă cu doza zilnică de metformin comprimate (cu eliberare prelungită sau imediată), până la o doză maximă de 1500 mg sau respectiv 2000 mg, administrată în timpul mesei de seară. După 10 până la 15 zile, se recomandă să se verifice dacă doza de Metformin Terapie 750 mg sau 1000 mg este adecvată pe baza valorilor glicemiei.

*În cazul transferului de la un alt agent antidiabetic oral:* Celălalt agent trebuie întrerupt și titrarea trebuie să înceapă cu Metformin Terapie 500 mg comprimate cu eliberare prelungită, așa cum este indicat mai sus, înainte de a trece la Metformin Terapie 750 mg sau Metformin Terapie 1000 mg.

##### *Asocierea cu insulină*

Metformin și insulina pot fi utilizate în terapia combinată pentru a obține un control mai bun al glicemiei. Doza inițială obișnuită de metformin este de un comprimat de 500 mg cu eliberare prelungită o dată pe zi, luată în timpul mesei de seară, în timp ce doza de insulină este ajustată pe baza valorilor glicemiei. După titrare, trebuie luată în considerare trecerea la Metformin Terapie comprimate cu eliberare prelungită de 1000 mg.

Pentru pacienții tratați deja cu metformin și insulină în terapie combinată, doza de Metformin Terapie 750 mg sau 1000 mg comprimate cu eliberare prelungită trebuie să fie echivalentă cu doza zilnică deja utilizată de metformin comprimate până la maximum 1500 mg sau respectiv 2000 mg, administrat la masa de seară, în timp ce doza de insulină este ajustată pe baza valorilor glicemiei.

##### Insuficiență renală

RFG trebuie evaluată înainte de inițierea tratamentului cu Metformin Terapie 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/minut	Doza zilnică maximă totală	Considerații suplimentare
--------------	----------------------------	---------------------------

60-89	2000 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 metformin trebuie evaluați factorii care pot crește riscul de acidoză lactică (vezi pct. 4.4). Doza inițială este de cel mult jumătate din doza maximă.
30-44	1000 mg	
<30	-	Metformin este contraindicată.

#### Vârșnici

Datorită posibilității existenței unei funcții renale scăzute la persoanele în vârstă, doza de metformin trebuie ajustată după evaluarea funcției renale. Este necesară evaluarea periodică a funcției renale (vezi pct. 4.4.).

#### Copii și adolescenți

În lipsa datelor disponibile, Metformin Terapie comprimate cu eliberare prelungită nu trebuie utilizată la copii.

#### Mod de administrare

Comprimatele nu trebuie mestecate, împărțite sau zdrobite și trebuie luate întregi cu un pahar cu apă.

### **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la metformin 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/minut)
- 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 metformin 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 metformin 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 antiinflamatoare nesteroidiene (AINS)) trebuie inițiată cu prudență la

pacienții tratați cu metformin. Alți factori de risc pentru acidoza lactică sunt consumul de alcool etilic în exces, insuficiența hepatică, diabetul zaharat insuficient controlat, cetoza, repausul alimentar prelungit și orice 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 metformin și să solicite imediat un consult medical. Rezultatele investigațiilor diagnostice de laborator indică o scădere a pH-ului sanguin ( $< 7,35$ ), creștere a concentrațiilor 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. Metformin este contraindicat la pacienții cu RFG $<30$  ml/minut și administrarea acestuia 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. Metformin poate fi administrat pacienților cu insuficiență cardiacă cronică stabilă, cu monitorizarea regulată a funcției cardiace și renale.

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

#### Administrarea de 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 metformin și creșterea riscului de acidoză lactică. Administrarea metformin trebuie întreruptă înainte de procedura de imagistică sau la momentul acesteia și nu trebuie reluată decât la cel puțin 48 ore după procedură, cu condiția ca funcția renală să fi fost reevaluată și să se fi constatat că este stabilă, vezi pct. 4.2 și 4.5.

#### Intervenție chirurgicală

Administrarea metforminei trebuie întreruptă la momentul intervenției chirurgicale, sub anestezie generală, spinală sau epidurală. Tratamentul poate fi reluat nu mai devreme de 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.

#### 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, metformin 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).

Învelișurile comprimatului pot fi prezente în materiile fecale. Se recomandă ca pacienții să fie informați că acest lucru este normal.

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

#### 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 ciclo-oxigenază (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 metformin, este necesară monitorizarea atentă a funcției renale.

Medicamente cu activitate hiperglicemiantă intrinsecă (de exemplu glucocorticoizii (administrati 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 metformin în timpul tratamentului cu medicamentul respectiv și după întreruperea lui.

#### Transportori de cationi organici (OCT)

Metformin este un substrat pentru ambii transportatori OCT1 și OCT2. Administrarea concomitentă de metformin cu:

- Inhibitori ai OCT1 (cum este verapamilul) pot reduce eficacitatea metformin.
- Inductori ai OCT1 (cum este rifampicina) pot crește absorbția gastro-intestinală și eficacitatea metformin.
- Inhibitori ai OCT2 (cum ar fi cimetidina, dolutegravir, ranolazina, trimetoprim, vandetanib, isavuconazol) pot reduce eliminarea renală a metformin și astfel conduc la o creștere a concentrației plasmatice de metformin.
- Inhibitori pentru ambii OCT1 și OCT2 (cum ar fi crizotinib, olaparib) pot afecta eficacitatea și eliminarea renală a metformin.

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

## **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 metformin 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 metformin, 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

Metformin este eliminată în laptele matern. Nu au putut fi observate reacții adverse la nou-născuți/copii alăptați. Cu toate acestea, deoarece sunt disponibile numai date limitate, alăptarea nu este recomandată în timpul tratamentului cu metformin. Decizia întreruperii alăptării trebuie să aibă în vedere beneficiul alăptării 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 metformin

în doze de până la 600 mg/kg/zi, care reprezintă de aproximativ trei ori doza maximă recomandată la om pe baza comparării ariilor de suprafață corporală.

Unele studii clinice sugerează că metformin poate crește ovulația la femeile cu sindrom ovarian polichistic (SOP). Cu toate acestea, până în prezent, nu există dovezi că metformin crește numărul de nou-născuți vii la femeile cu SOP.

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

Metformin 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 metformin în asociere cu alte antidiabetice (de exemplu sulfoniluree, insulină sau meglitinidă).

#### **4.8 Reacții adverse**

În datele colectate după punerea pe piață și din studiile clinice controlate, raportarea evenimentelor adverse la pacienții tratați cu metformin comprimate cu eliberare prelungită a fost similară ca natură și severitate cu cea raportată la pacienții tratați cu metformin comprimate cu eliberare imediată.

La începerea tratamentului, cele mai frecvente reacții adverse sunt greață, vomă, diaree, durere abdominală și pierderea apetitului, care dispar spontan în majoritatea cazurilor.

Următoarele reacții adverse pot apărea în timpul tratamentului cu metformin.

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 vitaminei B12 cu scăderea nivelurilor serice în timpul utilizării pe termen lung a metformin. Se recomandă luarea în considerare a unei astfel de etiologii dacă un pacient 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. 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.

##### 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 la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România  
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1  
București 011478- RO  
e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)  
Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

#### **4.9 Supradozaj**

La administrarea de doze de clorhidrat metformin de până la 85 g nu s-a observat apariția hipoglicemiei, deși în asemenea circumstanțe au apărut cazuri de acidoză lactică. Supradozajul cu metformin sau prezența unor factori de risc pot determina acidoză lactică. Acidoza lactică constituie o urgență medicală și necesită internarea și tratarea pacientului în spital. Cea mai eficace metodă de eliminare a lactatului și a metformin o constituie hemodializa.

### **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

#### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente utilizate în diabet; medicamente pentru scăderea glicemiei, excl. insuline, codul ATC: A10BA02.

Metformin 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.

##### Mecanism de acțiune

Metformin acționează prin 3 mecanisme:

- (1) reducerea producției 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) și întârzierea absorbției intestinale a glucozei.

Metformin stimulează sinteza intracelulară de glicogen prin acțiune asupra glicogen-sintetazei. Metformin crește capacitatea de transport a tuturor tipurilor de transportori membranari ai glucozei (GLUT) cunoscuți.

##### Efecte farmacodinamice

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

La om, independent de acțiunea sa asupra valorii glicemiei, metformin 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: metformin reduce valoarea colesterolului total, LDL-colesterolului și trigliceridelor plasmatic. O acțiune similară nu a fost demonstrată cu formula cu eliberare prelungită, posibil din cauza administrării seara și poate apărea o creștere a trigliceridelor.

##### Eficacitate clinică și siguranță

Studiul prospectiv randomizat (UKPDS) a stabilit beneficiul pe termen lung al controlului intensiv al glicemiei la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 supraponderali tratați cu metformin cu eliberare imediată ca terapie de primă linie după eșecul regimului alimentar. Analiza rezultatelor pentru pacienții supraponderali tratați cu metformin după eșecul regimului alimentar a arătat:

- o reducere semnificativă a riscului absolut de apariție a complicațiilor legate de diabetul zaharat în grupul tratat cu metformin (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: metformin 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: metformin 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: metformin 11 evenimente / 1000 pacienți-ani, comparativ cu grupul numai cu regim alimentar 18 evenimente / 1000 pacienți-ani, ( $p = 0,01$ ).

Pentru cazurile utilizării metformin ca a doua linie de terapie în asociere cu o sulfoniluree nu s-a stabilit beneficiul clinic.

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

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție

După o doză orală de comprimat cu eliberare prelungită, absorbția metformin este întârziată semnificativ în comparație cu comprimatul cu eliberare imediată cu un  $T_{max}$  la 7 ore ( $T_{max}$  pentru comprimatul cu eliberare imediată este de 2,5 ore).

La starea de echilibru, la fel ca în cazul administrării de comprimate cu eliberare imediată,  $C_{max}$  și ASC nu cresc proporțional cu doza administrată. După administrarea orală a unei doze unice de 2000 mg de metformin sub formă de comprimate cu eliberare prelungită, ASC este similară cu cea observată după administrarea de două ori pe zi a unei doze de 1000 mg metformin sub formă de comprimate cu eliberare imediată.

Variabilitatea între subiecți în privința  $C_{max}$  și ASC în cazul administrării de metformin sub formă de comprimate cu eliberare prelungită este comparabilă cu cea observată în cazul utilizării de metformin sub formă de comprimate cu eliberare imediată.

Când comprimatul cu eliberare prelungită este administrat în condiții de repaus alimentar, ASC scade cu 30% (atât  $C_{max}$ , cât și  $T_{max}$  nu sunt influențate).

Absorbția medie a metformin din comprimatele cu eliberare prelungită este aproape neafectată de compoziția alimentelor din cadrul mesei.

Nu s-a observat acumulare după administrarea de doze repetate de până la 2000 mg de metformin sub formă de comprimate cu eliberare prelungită.

După o singură administrarea orală în condiții de aport alimentar a unui comprimat de Metformin Terapia 1000 mg comprimate cu eliberare prelungită, o concentrație plasmatică medie de 1214 ng/ml este atinsă într-un timp mediu de 5 ore (interval de 4 până la 10 ore).

Metformin 1000 mg comprimate cu eliberare prelungită s-a dovedit a fi bioechivalent cu metformin 500 mg comprimate cu eliberare prelungită la o doză de 1000 mg în raport cu  $C_{max}$  și ASC la subiecții sănătoși hrăniți și în condiții de repaus alimentar.

Când comprimatul cu eliberare prelungită de 1000 mg este administrat în condiții de aport alimentar, ASC este crescut cu 77% ( $C_{max}$  este crescut cu 26% și  $T_{max}$  este ușor prelungit cu aproximativ 1 oră).

### Distribuție

Legarea de proteinele plasmatică este neglijabilă. O parte din metformin 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 (Vd) este cuprins între 63 – 276 L.

#### Metabolizare

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

#### Eliminare

Clearance-ul renal al metformin este peste 400 ml/minut, ceea ce arată că metformin 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 proporțional cu cel al creatininei și astfel timpul de înjumătățire prin eliminare este prelungit, determinând creșterea concentrației clorhidratului de metformin 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 metformin 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).

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele preclinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale privind evaluarea siguranței farmacologice, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitate, carcinogenitate, toxicitate asupra funcției de reproducere.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Stearat de magneziu  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru  
Povidonă K30  
Hipromeloză

### **6.2 Incompatibilități**

Nu se aplică.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

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

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

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

28, 30, 56, 60 comprimate în blistere compuse din folie de aluminiu și PVC.

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

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

Fără cerințe speciale.

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

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

Terapia SA  
Str. Fabricii nr. 124, Cluj Napoca  
România

**8. NUMĂRUL(NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

15477/2024/01-04

15478/2024/01-04

15479/2024/01-04

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

Data primei autorizări: mai 2024

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Mai 2024