

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Metformin Teva 500 mg comprimate filmate
Metformin Teva 1000 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține clorhidrat de metformin 500 mg echivalent cu metformin bază 390 mg.

Fiecare comprimat filmat conține clorhidrat de metformin 1000 mg echivalent cu metformin bază 780 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6. 1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

500 mg: Comprimat filmat oval de culoare albă până la aproape albă, marcat cu „93” pe una din fețe și cu „48” pe cealaltă față, cu dimensiuni de aproximativ 15 mm x 8 mm.

1000 mg: Comprimat filmat oval de culoare albă până la aproape albă, marcat pe o față cu „9” pe partea stângă și cu „3” pe partea dreaptă a liniei mediane și pe cealaltă față marcat cu “72” pe partea stângă și cu “14” pe partea dreaptă a liniei mediane, cu dimensiuni de aproximativ 19 mm x 9 mm.

Linia de divizare are doar rolul de a facilita ruperea comprimatului pentru a ușura înghițirea acestuia și nu de a-l diviza în doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul diabetului zaharat de tip 2, în special la pacienții supraponderali, atunci când regimul dietetic și exercițiile fizice nu mai pot asigura controlul adecvat al valorilor glicemiei.

- La adulți, metforminul poate fi utilizat în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente antidiabetice orale, sau cu insulină.
- La copiii cu vârsta de minimum 10 ani și la adolescenți, metformin poate fi utilizat în monoterapie sau în combinație cu insulina.

O reducere a complicațiilor diabetului zaharat a fost demonstrată la pacienții adulți cu diabet zaharat care au fost tratați cu metformin ca terapie de linia întâi după eșecul regimului alimentar (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți cu funcție renală normală (RFG \geq 90 ml/minut)

În monoterapie sau în asociere cu alte medicamente antidiabetice orale

- Doza de început obișnuită este de 500 mg sau 850 mg clorhidrat de metformin de 2 sau 3 ori pe zi, administrată cu ocazia meselor sau după mese.
- După 10 până la 15 zile, doza trebuie ajustată pe baza măsurătorilor glicemiei. O creștere lentă a dozei poate îmbunătăți tolerabilitatea gastrică.
- La pacienții tratați cu doze mari de clorhidrat de metformin (2 până la 3 grame pe zi), se poate administra un singur comprimat de Metformin Teva de 1000 mg în loc de două comprimate de Metformin Teva de 500 mg.
- Doza maximă recomandată de clorhidrat de metformin este de 3 g pe zi, administrată în 3 prize.
- Dacă se intenționează tranziția de la un alt medicament antidiabetic oral: se întrerupe administrarea celui alt medicament și se inițiază tratamentul cu metformin la doza indicată mai sus.

În asociere cu insulină

Metformin și insulina pot fi utilizate în combinație pentru a obține un mai bun control al valorilor glicemiei. Clorhidratul de metformin se administrează în doza inițială obișnuită de 500 mg sau 850 mg de 2 sau 3 ori pe zi, în timp ce doza de insulină se ajustează pe baza măsurătorilor glicemiei.

Vârstnici

Din cauza posibilității ca la pacienții vârstnici funcția renală să fie afectată, doza de metformin trebuie ajustată pe baza parametrilor funcției renale. Este necesară evaluarea regulată a funcției renale (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală

RFG trebuie evaluată înainte de inițierea tratamentului cu medicamente care conțin metformin și cel puțin o dată pe an după aceea. La pacienții cu risc crescut de progresie ulterioară a insuficienței renale și la vârstnici, funcția renală trebuie evaluată mai frecvent, de exemplu la interval de 3-6 luni.

RFG (ml/minut)	Doza zilnică maximă totală (se va diviza în 2-3 prize zilnice)	Considerații suplimentare
60-89	3000 mg	Se poate lua în considerare reducerea dozei în funcție de scăderea funcției renale.
45-59	2000 mg	Înainte de a începe tratamentul cu metformin, trebuie analizați 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 contraindicat.

Copii și adolescenți

În monoterapie și în asociere cu insulină

- Metformin poate fi utilizat la copii începând de la vârsta de 10 ani și la adolescenți.
- Doza de început obișnuită este de 500 mg sau 850 mg clorhidrat de metformin o dată pe zi, administrată cu ocazia meselor sau după mese.

După 10 până la 15 zile, doza trebuie ajustată pe baza măsurătorilor glicemiei. O creștere lentă a dozei poate îmbunătăți tolerabilitatea gastrică. Doza maximă recomandată de clorhidrat de metformin este de 2 g pe zi, administrată în 2 sau 3 prize.

Mod de administrare

Administrare pe cale orală.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la metformin sau la oricare dintre excipienții enumerați la punctul 6.1.
- Orice tip de acidoză metabolică acută (precum acidoza lactică, cetoacidoza diabetică).
- Pre-coma diabetică.
- Insuficiență renală severă (RFG < 30 ml/minut).
- Afecțiuni acute cu potențialul de a deteriora funcția renală, cum ar fi: deshidratare, infecție severă, șoc.
- Boli care pot cauza hipoxie tisulară (în special boli acute sau agravarea bolilor cronice) precum: insuficiență cardiacă decompensată, insuficiență respiratorie, infarct miocardic recent, șoc.
- Insuficiență hepatică, intoxicație alcoolică acută, alcoolism.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Acidoză lactică

Acidoza lactică este o complicație metabolică foarte rară, dar gravă, care apare cel mai adesea în caz de depreciere acută a funcției renale, de boli cardiorespiratorii sau sepsis. Acumularea de metformin apare în cazul deteriorării acute a funcției renale și crește riscul de acidoză lactică.

În cazul deshidratării (diaree severă sau vărsături, febră sau scădere a aportului de lichide), administrarea de metformin trebuie întreruptă temporar și se recomandă consult medical.

Tratamentul cu medicamente care pot afecta acut funcția renală (cum sunt antihipertensivele, diureticele și AINS) trebuie inițiat cu prudență la pacienții tratați cu metformin. Alți factori de risc pentru acidoza lactică sunt consumul excesiv de alcool, insuficiența hepatică, diabetul zaharat insuficient controlat, cetoza, postul prelungit și orice afecțiuni asociate cu hipoxie, precum și utilizarea concomitentă a medicamentelor care pot provoca acidoză lactică (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Pacienții și/sau persoanele care îi îngrijesc trebuie informați asupra riscului de acidoză lactică.

Acidoza lactică se caracterizează prin dispnee de tip acidotic, dureri abdominale, crampe musculare, astenie și hipotermie, urmate de comă. Dacă se suspectează prezența acidozei lactice, pacientul trebuie să întrerupă tratamentul cu metformin și să solicite imediat asistență medicală. Datele de laborator arată o scădere a pH-ului sanguin (< 7,35), creșterea concentrației plasmatice de acid lactic (> 5 mmol/l) și o creștere a deficitului anionic și a raportului lactat/piruvat.

Funcția renală

RFG trebuie evaluată înainte de începerea tratamentului și ulterior periodic, vezi pct. 4.2. Metformin este contraindicat la pacienții cu RFG <30 ml/minut și administrarea trebuie oprită temporar în prezența unor afecțiuni care modifică funcția renală, vezi pct. 4.3.

Funcția cardiacă

Pacienții cu insuficiență cardiacă sunt mai expuși riscului de hipoxie și insuficiență renală. La pacienții cu insuficiență cardiacă cronică stabilă, metformin poate fi utilizat în condițiile monitorizării regulate a funcției cardiace și renale.

Pentru pacienții cu insuficiență cardiacă acută și instabilă, metformin este contraindicat (vezi pct. 4.3).

Administrarea de substanțe de contrast iodate

Administrarea intravasculară de substanțe de contrast iodate poate cauza nefropatie indusă de substanța de contrast, determinând acumularea de metformin și risc crescut de acidoză lactică. Tratamentul cu metformin trebuie întrerupt înainte sau la momentul examinării imagistice și nu trebuie reluat mai devreme de 48 ore după aceea și numai după ce funcția renală a fost reevaluată și apreciată ca stabilă, vezi pct. 4.2 și 4.5.

Intervenții chirurgicale

Administrarea de metformin trebuie întreruptă în caz de intervenții chirurgicale efectuate sub anestezie generală, rahianestezie sau anestezie epidurală. Tratamentul nu trebuie reluat mai devreme de 48 ore după intervenție sau după reluarea nutriției orale și numai după ce funcția renală a fost reevaluată și apreciată ca stabilă.

Copii și adolescenți

Diagnosticul de diabet zaharat de tip 2 trebuie confirmat înainte de a se iniția tratamentul cu metformin.

În timpul studiilor clinice controlate nu a fost identificat niciun efect al metforminului asupra creșterii sau pubertății, însă nu sunt disponibile date pe termen lung cu privire la aceste aspecte specifice. Prin urmare, la copiii tratați cu metformin, în special cei aflați în prepubertate, se recomandă monitorizarea atentă a efectului metforminului asupra acestor parametri.

Copii cu vârsta cuprinsă între 10 și 12 ani

În studiile clinice controlate efectuate la copii și adolescenți au fost incluși numai 15 subiecți cu vârsta cuprinsă între 10 și 12 ani. Deși eficacitatea și siguranța tratamentului cu metformin la acești copii nu a diferit de eficacitatea și siguranța raportată la copiii mai mari și adolescenți, se recomandă precauție deosebită în cazul prescrierii la copii cu vârsta cuprinsă între 10 și 12 ani.

Alte precauții

Toți pacienții trebuie să continue să-și respecte regimul alimentar, cu distribuția eșalonată a carbohidraților pe toată perioada zilei. Pacienții supraponderali trebuie să-și continue regimul alimentar hipocaloric.

Testele uzuale de laborator pentru monitorizarea diabetului trebuie efectuate periodic.

Metforminul poate reduce nivelurile serice de vitamina B12. Riscul diminuării nivelurilor de vitamina B12 crește odată cu mărirea dozei de metformin, prelungirea duratei tratamentului și/sau la pacienții cu factori de risc determinanți ai deficitului de vitamină B12. În cazul în care se suspectează deficitul de vitamina B12 (anemie sau neuropatie), se vor monitoriza nivelurile serice ale vitaminei B12. Monitorizarea periodică a valorilor vitaminei B12 poate fi necesară la pacienții cu factori de risc pentru apariția deficitului de vitamina B12. Terapia cu metformin trebuie continuată atât timp cât este tolerată și nu este contraindicată, iar tratamentul adecvat pentru corectarea deficitului de vitamina B12 trebuie furnizat în conformitate cu protocoalele clinice curente.

Metformin în monoterapie nu cauzează hipoglicemie, însă se recomandă precauție la utilizarea acestuia în asocieră cu insulină sau alte medicamente antidiabetice orale (precum sulfoniluree sau meglitinide).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Utilizare concomitentă nerecomandată

Alcool etilic

Intoxicația acută cu alcool etilic se asociază cu un risc crescut de acidoză lactică, mai ales în caz de post alimentar, malnutriție sau insuficiență hepatică.

Substanțe de contrast iodate

Tratamentul cu metformin trebuie întrerupt înainte sau la momentul examinării imagistice și nu trebuie reluat mai devreme de 48 ore după aceea și numai după ce funcția renală a fost reevaluată și apreciată ca stabilă, vezi pct. 4.2 și 4.4.

Administrări concomitente ce necesită precauție

Unele medicamente pot afecta negativ funcția renală, ceea ce poate crește riscul de acidoză lactică, de exemplu AINS, inclusiv inhibitori selectivi ai ciclooxygenazei (COX) II, inhibitori ai ECA, antagoniști ai receptorilor angiotensinei II și diuretice, în special diuretice de ansă. În cazul inițierii sau administrării acestor medicamente în combinație cu metformin, este necesară monitorizarea atentă a funcției renale.

Medicamente cu activitate hiperglicemiantă intrinsecă (de exemplu corticosteroizi (cu administrare sistemică sau locală) și simpatomimetice)

Poate fi necesară o monitorizare mai frecventă a valorilor glicemiei, în special la începutul 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 al ambilor transportori OCT1 și OCT2.

Administrarea metformin concomitent cu

- inhibitori ai OCT1 (precum verapamil) poate reduce eficacitatea metforminului.
- inductori ai OCT1 (precum rifampicina) poate crește absorbția gastrointestinală și eficacitatea metforminului.
- inhibitori ai OCT2 (precum cimetidina, dolutegravirul, ranolazina, trimetoprimul, vandetanibul, isavuconazolul) poate scădea eliminarea renală a metforminului și, astfel, conduce la o creștere a concentrației plasmatice a metforminului.
- inhibitori ai OCT1, cât și OCT2 (cum sunt crizotinib, olaparib) poate modifica eficacitatea și eliminarea renală a metforminului.

Așadar, se recomandă precauție la administrarea acestor medicamente concomitent cu metformin, în special la pacienții cu insuficiență renală, deoarece concentrația plasmatică a metforminului poate crește. Dacă este necesar, se poate lua în considerare ajustarea dozei de metformin, având în vedere că inhibitorii/inductorii OCT pot modifica eficacitatea metformin.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Hiperglicemia necontrolată în faza de periconcepție și pe durata sarcinii se asociază cu o creștere a riscului de malformații congenitale, pierdere a sarcinii, hipertensiune arterială indusă de sarcină, preeclampsie și mortalitatea perinatală. Este important ca valorile glicemiei să fie menținute cât mai aproape de nivelul normal pe parcursul sarcinii pentru a reduce riscul de efecte adverse corelate cu hiperglicemia asupra mamei și copilului.

Metforminul traversează bariera placentară la niveluri care pot atinge concentrațiile materne.

Un volum amplu de date asupra utilizării la femeile gravide (peste 1000 expuneri) dintr-un studiu de cohortă bazat pe registru, precum și datele publicate (metaanalize, studii clinice și registre) indică faptul că nu există o creștere a riscului nici de malformații congenitale, nici de toxicitate feto/neonatală după expunerea la metformin în faza de periconcepție și/sau în timpul sarcinii.

Datele cu privire la efectul metforminului asupra greutateii pe termen lung a copiilor expuși *in utero* sunt limitate și neconcludente. Metformin nu pare să afecteze dezvoltarea motorie și socială până la vârsta de 4 ani la copiii expuși în perioada sarcinii, deși datele asupra rezultatelor pe termen lung sunt limitate.

Dacă este clinic necesar, se poate lua în considerare utilizarea metformin pe perioada sarcinii și în faza de periconcepție ca tratament adăugat sau alternativ la insulină.

Alăptarea

Metformin se excretă în laptele matern la om. Nu au fost observate reacții adverse la nou-născuții/sugarii alăptați. Cu toate acestea, întrucât sunt disponibile doar date limitate, nu se recomandă alăptarea în timpul tratamentului cu metformin. Decizia de a întrerupe sau nu alăptarea trebuie să ia în calcul beneficiul alăptării și riscul potențial de apariție a reacțiilor adverse la copil.

Fertilitatea

Fertilitatea șobolanilor masculi sau femele nu a fost afectată de metformin atunci când acesta a fost administrat 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

Metformin utilizat în monoterapie nu determină hipoglicemie și, prin urmare, nu are efecte asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, pacienții trebuie avertizați asupra riscului de apariție a hipoglicemiei în cazul administrării metforminului în asociere cu alte medicamente antidiabetice (de exemplu sulfoniluree, insulină sau meglitinide).

4.8 Reacții adverse

În perioada de inițiere a tratamentului, cele mai frecvente reacții adverse sunt greața, vărsăturile, diareea, durerile abdominale și pierderea apetitului alimentar, care se remit spontan în majoritatea cazurilor. Pentru a evita apariția acestora, se recomandă administrarea metforminului în 2 sau 3 doze zilnice și creșterea lentă a dozelor.

În timpul tratamentului cu metformin pot apărea reacțiile adverse enumerate în continuare. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente: $\geq 1/10$; frecvente: $\geq 1/100$, $< 1/10$; mai puțin frecvente: $\geq 1/1000$, $< 1/100$; rare: $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$; foarte rare: $< 1/10\ 000$.

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

Tulburări metabolice și de nutriție

Frecvente:

- Scăderea nivelului vitaminei B12/deficitul de vitamina B12 (vezi pct. 4.4).

Foarte rare

- Acidoza lactică (vezi pct. 4.4).

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente

- Modificări ale gustului.

Tulburări gastro-intestinale

Foarte frecvente

- Tulburări gastro-intestinale precum greața, vărsăturile, diareea, durerile abdominale și pierderea apetitului alimentar. Aceste reacții adverse apar cel mai frecvent în perioada de inițiere a tratamentului și se remit spontan în majoritatea cazurilor. Pentru a împiedica apariția acestora, se recomandă administrarea metformin în 2 sau 3 doze zilnice cu ocazia meselor sau după mese. De asemenea, o creștere lentă a dozei poate îmbunătăți tolerabilitatea gastrică.

Tulburări hepatobiliare

Foarte rare

- Raportări izolate de valori anormale ale testelor funcționale hepatice sau de hepatită, care s-au remis la întreruperea tratamentului cu metformin.

Afectiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Foarte rare

- Reacții la nivel cutanat precum eritemul, pruritul, urticaria.

Copii și adolescenți

Conform datelor publicate și raportate după punerea pe piață și al studiilor clinice controlate pe un eșantion limitat de pacienți copii și adolescenți cu vârsta între 10 și 16 ani tratați timp de 1 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 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
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Hipoglicemia nu a fost observată în cazul ingestiei unor doze de până la 85 g de clorhidrat de metformin, deși în asemenea situații au fost raportate cazuri de acidoză lactică. Supradozele mari de metformin sau coexistența unor factori de risc pot determina apariția acidozei lactice. Acidoza lactică este o urgență medicală și trebuie tratată în cadrul unui spital. Cea mai eficientă metodă de eliminare a lactatului și metforminului este hemodializa.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente antihyperglicemice. Biguanide; codul ATC: A10BA02

Mecanism de acțiune

Metforminul este o biguanidă cu efecte antihyperglicemice, atât asupra hyperglicemiei bazale, cât și a celei postprandiale. Acesta nu stimulează secreția de insulină și, prin urmare, nu cauzează hipoglicemie.

Metforminul reduce hiperinsulinemia bazală, iar în asociere cu insulina, reduce necesarul de insulină.

Metforminul își exercită efectul antihyperglicemic prin mai multe mecanisme:

Metforminul scade sinteza de glucoză la nivel hepatic.

Metforminul facilitează captarea și utilizarea glucozei la nivel periferic, parțial prin potențarea activității insulinei. Metforminul modifică absorbția glucozei la nivel intestinal: Captarea acesteia din circulație este crescută și absorbția din alimente este scăzută. Alte mecanisme la nivel intestinal includ o creștere a eliberării peptidului 1 asemănător glucagonului (*glucagon-like peptide 1*, GLP-1) și o scădere a reabsorbției de acizi biliari. Metforminul modifică microbiota intestinală.

Metforminul poate îmbunătăți profilul lipidic al persoanelor cu hiperlipidemie.

În studiile clinice, administrarea de metformin s-a asociat cu stabilizarea greutății corporale sau cu o ușoară scădere în greutate.

Metforminul este un activator al adenzin-monofosfat-proteinkinazei (*adenosine monophosphate-protein-kinase*, AMPK) și crește capacitatea de transport a tuturor tipurilor de transportori membranari de glucoză (*glucose transporters*, GLUT)

Eficacitate clinică

Studiul randomizat prospectiv (UKPDS) a demonstrat beneficiul pe termen lung asupra controlului intensiv al glicemiei la pacienții adulți cu diabet zaharat tip 2.

Analiza rezultatelor pentru pacienții supraponderali tratați cu metformin după eșecul utilizării exclusive a regimului alimentar a evidențiat:

- o reducere semnificativă a riscului absolut de apariție a oricărei complicații asociate diabetului zaharat în grupul tratat cu metformin (29,8 evenimente/1000 pacienți-ani), comparativ cu grupul în care s-a utilizat exclusiv regimul alimentar (43,3 evenimente/1000 pacienți-ani), $p=0,0023$ și comparativ cu grupurile combinate de tratament cu sulfoniluree și cu insulină în monoterapie (40,1 evenimente/1000 pacienți-ani), $p=0,0034$;
- o reducere semnificativă a riscului absolut de mortalitate asociată diabetului zaharat: metformin 7,5 evenimente/1000 pacienți-ani, exclusiv regim alimentar 12,7 evenimente/1000 pacienți-ani, $p=0,017$;
- o reducere semnificativă a riscului absolut de mortalitate globală: metformin 13,5 evenimente/1000 pacienți-ani, comparativ cu utilizarea exclusivă a regimului alimentar 20,6 evenimente/1000 pacienți-ani, ($p=0,011$) și comparativ cu grupurile combinate de tratament cu sulfoniluree și cu insulină în monoterapie 18,9 cazuri/1000 pacienți-ani, ($p=0,021$);
- o reducere semnificativă a riscului absolut de infarct miocardic: metformin 11 evenimente/1000 pacienți-ani, utilizarea exclusivă a regimului alimentar 18 evenimente/1000 pacienți-ani ($p=0,01$).

Beneficiul clinic al utilizării metformin în linia a doua de tratament în asociere cu o sulfoniluree nu a fost demonstrat.

În diabetul zaharat de tip 1, asocierea metforminului cu insulină a fost utilizată în cadrul unui eșantion selectat de pacienți, însă beneficiul clinic al acestei asocieri nu a fost oficial stabilit.

Copii și adolescenți

Studiile clinice controlate la nivelul unei populații limitate de copii și adolescenți cu vârsta între 10 și 16 ani tratați timp de 1 an au demonstrat un răspuns în ceea ce privește controlul glicemic similar cu cel observat la adulți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea pe cale orală a comprimatului de clorhidrat de metformin, concentrația plasmatică maximă (C_{max}) este atinsă în aproximativ 2,5 ore (t_{max}). Biodisponibilitatea absolută a unui comprimat de 500 mg sau 850 mg de clorhidrat de metformin este de aproximativ 50-60% la subiecți sănătoși.

După o doză administrată oral, fracția neabsorbită de medicament recuperată din materiile fecale a fost de 20-30%.

Absorbția metforminului după administrarea orală este incompletă și saturabilă. Se presupune că farmacocinetica absorbției metforminului este neliniară.

În dozele și schemele de administrare recomandate, concentrațiile plasmatice de metformin la starea de echilibru sunt atinse în interval de 24 până la 48 de ore și sunt în general mai mici de 1 microgram/ml. În studiile clinice controlate, concentrațiile plasmatice maxime de metformin (C_{max}) nu au depășit 5 micrograme/ml, chiar și în cazul administrării dozelor maxime.

Alimentele scad gradul de absorbție și întârzie ușor absorbția metforminului. După administrarea pe cale orală a unui comprimat de 850 mg, s-au observat o concentrație plasmatică maximă cu 40% mai mică, o scădere de 25% a ASC (aria de sub curbă) și o prelungire cu 35 minute a timpului până la atingerea concentrației plasmatice maxime. Relevanța clinică a acestor rezultate nu este cunoscută.

Distribuție

Legarea de proteinele plasmatice este neglijabilă. Metformin se distribuie în eritrocite. Concentrația sanguină maximă este mai scăzută decât cea plasmatică, dar este atinsă aproximativ în același timp. Globulele roșii reprezintă, cel mai probabil, un compartiment secundar de distribuție. Volumul mediu de distribuție (Vd) a variat între 63 și 276 l.

Metabolizare

Metforminul se excretă nemodificat în urină. La om nu s-au identificat metaboliți.

Eliminare

Clearance-ul renal al metforminului este de >400 ml/minut, indicând faptul că acesta este eliminat atât prin filtrare glomerulară cât și prin secreție tubulară. După administrarea unei doze orale, timpul terminal 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 plasmatică prin eliminare este prelungit, determinând creșterea concentrației plasmatice de metformin.

Caracteristici la grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Datele disponibile de la pacienții cu insuficiență renală moderată sunt puține și nu s-a putut realiza o estimare sigură a expunerii sistemice la metformin pentru acest subgrup de pacienți, comparativ cu subiecții cu funcție renală normală. Prin urmare, ajustarea dozei trebuie efectuată pe baza considerațiilor clinice de eficacitate/tolerabilitate (vezi pct. 4.2).

Copii și adolescenți

Studiul privind administrarea în doză unică: După administrarea de doze unice de 500 mg de clorhidrat de metformin, profilul farmacocinetic la copii și adolescenți a fost similar cu cel observat la adulți sănătoși.

Studiul privind administrarea de doze multiple: Datele sunt limitate la 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}) s-au redus cu aproximativ 33% și, respectiv, 40%, comparativ cu adulții diabetici care au administrat doze repetate de 500 mg de

două ori pe zi, timp de 14 zile. Întrucât doza este titrată individual pe baza controlului glicemic al fiecărui pacient, acest aspect are 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, potențialul carcinogen și toxicitatea asupra funcției de reproducere.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Interiorul comprimatului

Povidonă

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Stearat de magneziu (E470b)

Filmul comprimatului

Hipromeloză (E464)

Dioxid de titan (E171)

Macrogol (E1521)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

24 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

- Ambalaje cu blistere din PVC/PVdC – aluminiu transparente sau alb-opace: 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 80, 84, 90, 100, 105, 120 și 180 comprimate filmate.

- Flacoane din PEÎD cu capac din propilenă și desicant:

Metformin Teva 500 mg:

100, 105, 330 și 400 comprimate filmate

Metformin Teva 1000 mg:

60, 100, 180 și 210 comprimate filmate

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminare < și alte instrucțiuni de manipulare >

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Teva B.V.
Swensweg 5, 2031 GA Haarlem,
Olanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14865/2023/01-18

14866/2023/01-18

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Ianuarie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie 2023