

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Siofor 1 000 mg comprimate cu eliberare prelungită

### 2. COMPOZIȚIE CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține clorhidrat de metformină 1 000 mg echivalent la metformină bază 780 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat cu eliberare prelungită.

Comprimate de formă ovală, de culoare albă până la aproape albă, gravate cu „SR 1 000” pe o față și netede pe cealaltă față.

Dimensiunile comprimatului: lungime 22,00 mm, lățime 10,50 mm, grosime 8,90 mm.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul diabetului zaharat tip 2 la adulți, în special la pacienți supraponderali, atunci când nu se poate realiza un control glicemic adecvat numai prin regim alimentar și exercițiu fizic. Siofor comprimate cu eliberare prelungită poate fi utilizat ca monoterapie sau în asociere cu alte medicamente antidiabetice orale sau cu insulină.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

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

##### **Monoterapie în diabetul zaharat tip 2 și în asociere cu alte medicamente antidiabetice orale:**

- Tratamentul inițial trebuie început cu un comprimat Siofor 500 mg comprimate cu eliberare prelungită, o dată pe zi, cu masa de seară. După 10 până la 15 zile este recomandată ajustarea dozei pe baza măsurărilor glicemiei. O creștere lentă a dozei poate îmbunătăți tolerabilitatea gastrointestinală.
- Siofor 1 000 mg comprimate cu eliberare prelungită trebuie administrat o dată pe zi, în timpul cinei, doza maximă recomandată fiind de 2 comprimate cu eliberare prelungită pe zi.
- Siofor 1 000 mg comprimate cu eliberare prelungită este destinat tratamentului de întreținere la pacienții aflați deja în tratament cu clorhidrat de metformină 1 000 mg sau 2 000 mg. La conversia terapeutică, doza zilnică de Siofor 1 000 mg comprimate cu eliberare prelungită trebuie să fie echivalentă cu doza zilnică de clorhidrat de metformină administrată curent.
- La pacienții tratați cu clorhidrat de metformină în doză de peste 2 000 mg zilnic, trecerea la tratamentul cu Siofor 1 000 mg comprimate cu eliberare prelungită nu este recomandată.
- Dacă nu se obține controlul glicemic la administrarea unei doze zilnice de Siofor comprimate cu eliberare prelungită în condițiile unei doze maxime de 2 000 mg pe zi, se va avea în vedere o schemă de administrare de două ori pe zi, ambele doze fiind administrate în timpul mesei, la

micul dejun și la cină. În cazul în care controlul glicemic nu este încă realizat, pacienților trebuie să li se administreze comprimate filmate de clorhidrat de metformină, până la doza maximă de 3 000 mg zilnic.

- Dacă pacientul trece de la un alt medicament antidiabetic cu administrare orală, creșterea dozei trebuie inițiată cu Siofor 500 mg înainte de trecerea la Siofor 1 000 mg comprimate cu eliberare prelungită așa cum este menționat mai sus.

### **Asocierea cu insulină**

Clorhidratul de metformină și insulina pot fi utilizate în asociere pentru a obține un control mai bun al glicemiei.

Doza uzuală de inițiere este de un comprimat Siofor 500 mg comprimate cu eliberare prelungită, o dată pe zi, în timp ce doza de insulină este ajustată pe baza măsurării glicemiei.

După ajustarea dozei, trecerea la Siofor 1 000 mg comprimate cu eliberare prelungită poate fi luată în considerare.

În cazul pacienților tratați în asociere cu metformină și insulină, doza de Siofor 1 000 mg comprimate cu eliberare prelungită trebuie să fie echivalentă cu doza zilnică de metformină comprimate filmate, până la doza maximă de 2 000 mg administrată în timpul cinei, în timp ce doza de insulină este ajustată pe baza analizei concentrației de glucoză din sânge.

### *Vârstnici*

Din cauza faptului că la persoanele vârstnice este posibil ca activitatea renală să fie scăzută, doza de metformină trebuie ajustată în raport cu funcția renală. 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/minut)	Doza maximă totală administrată zilnic	Considerații suplimentare
60 – 89	2 000 mg	Scăderea dozei poate fi avută în vedere în relație cu diminuarea funcției renale.
45 – 59	2 000 mg	Factorii care pot crește riscul de acidoză lactică (vezi pct. 4.4) trebuie reevaluați înainte de a avea în vedere inițierea tratamentului cu metformină. Doza inițială este de cel mult jumătate din doza maximă.
30 – 44	1 000 mg	
< 30	-	Metformina este contraindicată.

### *Copii și adolescenți*

În absența datelor disponibile, Siofor 1 000 mg comprimate cu eliberare prelungită nu trebuie utilizat la copii.

### Mod de administrare

Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu un pahar cu apă. Comprimatele nu trebuie mestecate sau sfărâmate.

### **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la metformină sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Orice tip de acidoză metabolică acută (cum ar fi acidoza lactică, cetoacidoza diabetică)
- Pre-comă diabetică
- Insuficiență renală severă (RFG < 30 ml/minut).
- Afecțiuni acute cu potențial de modificare a funcției renale, cum sunt:
  - deshidratare,
  - infecții severe,

- șoc
- Afecțiuni care pot determina hipoxie tisulară (mai ales boli acute sau agravarea bolilor cronice), cum sunt:
  - insuficiență cardiacă decompensată,
  - insuficiență respiratorie,
  - infarct miocardic recent,
  - șoc
- Insuficiență hepatică, intoxicație acută cu alcool, 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.

Medicii trebuie să alerteze pacienții asupra riscului și simptomelor acidozei lactice.

##### Funcția renală

RFG trebuie evaluată înainte de inițierea tratamentului și ulterior periodic, vezi pct. 4.2. Metformina este contraindicată la pacienții cu RFG  $< 30$  ml/minut și administrarea acesteia trebuie întreruptă temporar în cazul 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 sau în timpul procedurii imagistice și nu

trebuie reluată decât la cel puțin 48 ore după procedură, cu condiția ca funcția renală să fi fost reevaluată și confirmată ca fiind 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.

#### 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 trebuie efectuate periodic.

Metformina poate reduce valorile plasmaticice ale vitaminei B<sub>12</sub>. Riscul ca valorile plasmaticice ale vitaminei B<sub>12</sub> să scadă, crește cu creșterea dozei de metformină, durata tratamentului și/sau la pacienți cu factori de risc cunoscuți că determină deficit de vitamina B<sub>12</sub>. În cazul în care se suspicionează deficitul de vitamina B<sub>12</sub> (de exemplu, în anemie sau neuropatie), valorile plasmaticice ale vitaminei B<sub>12</sub> trebuie monitorizate. Monitorizarea periodică a vitaminei B<sub>12</sub> poate fi necesară la pacienți cu factori de risc pentru deficit de vitamină B<sub>12</sub>. Tratamentul cu metformină trebuie continuat atâta timp cât este tolerat și nu este contraindicat, iar tratamentul corectiv, adecvat, pentru deficitul de vitamină B<sub>12</sub> trebuie administrat în conformitate cu ghidurile de practică actuale.

În monoterapie, metformina nu determină niciodată hipoglicemie, totuși este necesară precauție în cazurile în care se utilizează în asociere cu insulină sau cu alte medicamente antidiabetice orale (de exemplu, sulfoniluree sau meglitinide).

Este posibil ca învelișul comprimatului să fie prezent în materiile fecale. Pacienții trebuie informați că acest lucru este normal.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) pe comprimat, adică practic “nu conține sodiu”.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

#### Asocieri nerecomandate

##### *Alcool etilic*

Intoxicația cu alcool etilic este asociată cu un risc crescut de acidoză lactică, în special în caz de repaus alimentar, malnutriție sau insuficiență hepatică.

##### *Substanțe de contrast iodate*

Administrarea metforminei trebuie întreruptă înainte sau în timpul procedurii imagistice și nu trebuie reluată decât la cel puțin 48 ore după procedură, cu condiția ca funcția renală să fi fost reevaluată și confirmată ca fiind stabilă, vezi pct. 4.2 și 4.4.

#### Asocieri care necesită precauții pentru utilizare

Este posibil ca unele medicamente să afecteze funcția renală, ceea ce poate crește riscul de acidoză lactică, de exemplu AINS, inclusiv inhibitori selectivi ai ciclooxigenazei (COX) II, inhibitori ai ECA, antagoniști ai receptorilor de angiotensină II și diuretice, în special diuretice de ansă. În cazul inițierii sau utilizării unor medicamente din aceste clase în asociere cu metformina, este necesară monitorizarea atentă a funcției renale.

*Medicamente cu activitate hiperglicemică intrinsecă (de exemplu glucocorticoizii (administrați sistemic și local) și simpatomimetice).*

Poate fi necesară o monitorizare mai frecventă a glicemiei, în special la inițierea tratamentului. Dacă este necesar, se ajustează doza de metformină în timpul tratamentului cu medicamentul respectiv și după întreruperea acestuia.

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

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

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina

Hiperglicemia necontrolată terapeutic în faza periconcepțională și în timpul sarcinii este asociată cu un risc crescut de anomalii congenitale, pierdere a sarcinii, hipertensiune arterială indusă de sarcină, preeclampsie și mortalitate perinatală. Este important ca în perioada sarcinii, nivelul glicemiei să fie menținut cât mai aproape de valorile normale pentru a reduce riscul de reacții adverse asociate hiperglicemiei atât la mamă, cât și la făt.

Metformina traversează bariera placentară la niveluri care pot fi la fel de mari ca și concentrațiile materne.

Un număr mare de date de la femeile gravide (mai mult de 1 000 rezultate expuse) provenind dintr-un studiu de cohortă bazat pe înregistrări și din date publicate (meta-analize, studii clinice și registre) nu indică un risc crescut de anomalii congenitale sau toxicitate fetoneonatală după expunerea la metformină în faza periconcepțională și/sau în timpul sarcinii.

Există dovezi limitate și neconcludente cu privire la efectul pe termen lung al metforminei asupra greutateii copiilor expuși in utero. Metformina nu pare să afecteze dezvoltarea motorie și socială până la vârsta de 4 ani a copiilor expuși în timpul sarcinii, deși rezultatele datelor pe termen lung sunt limitate. Dacă este necesar din punct de vedere clinic, utilizarea metforminei poate fi luată în considerare pe perioada sarcinii și în faza periconcepțională ca adăugare sau alternativă la insulină.

##### Alăptarea

Metformina 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 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 și 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 nicio influență 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

În studiile efectuate după punerea pe piață și în studiile clinice controlate, natura și gravitatea evenimentelor adverse raportate la pacienții cărora li s-a administrat metformină cu eliberare prelungită au fost similare cu cele raportate la pacienții tratați cu metformină cu eliberare imediată.

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

Următoarele reacții adverse pot apărea în timpul tratamentului cu Siofor 1 000 mg comprimate cu eliberare prelungită.

Frecvența de apariție este definită după cum urmează:

Foarte frecvente:	$\geq 1/10$
Frecvente:	$\geq 1/100$ și $< 1/10$
Mai puțin frecvente:	$\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$
Rare:	$\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$
Foarte rare:	$< 1/10\ 000$
Cu frecvență necunoscută:	nu pot fi estimate din datele disponibile

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

##### Tulburări metabolice și de nutriție

*Frecvente:* scădere/deficit al vitaminei B<sub>12</sub> (vezi pct. 4.4)

*Foarte rare:*

- Acidoză lactică (vezi pct. 4.4).

##### Tulburări ale sistemului nervos

*Frecvente:*

- Modificarea gustului

##### Tulburări gastrointestinale

*Foarte frecvente:*

- Tulburări gastro-intestinale cum sunt: greață, vărsături, diaree, dureri abdominale și pierderea apetitului. Aceste reacții adverse apar cel mai frecvent la începutul tratamentului și în majoritatea cazurilor dispar spontan. 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.

##### Afectiuni 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 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 riscuri asociate metforminei pot conduce la acidoză lactică. Acidoza lactică este o urgență medicală și trebuie tratată în spital. Cea mai eficientă metodă de eliminare a lactatului și a metforminei o constituie hemodializa.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Metformina este o biguanidă cu efecte antihiperglicemice, scăzând atât concentrația bazală, cât și concentrația postprandială a glicemiei. Nu stimulează secreția insulinică și de aceea nu determină hipoglicemie.

#### Mecanism de acțiune

Metformina acționează prin 3 mecanisme:

- reduce producția de glucoză hepatică prin inhibarea gluconeogenezei și glicogenolizei
- la nivel muscular, prin creșterea sensibilității la insulină, îmbunătățește captarea și utilizarea glucozei la nivel periferic,
- și întârzie absorbția intestinală a glucozei.

Metformina stimulează sinteza intracelulară de glicogen prin acțiunea asupra glicogen-sintetazei. Metformina mărește capacitatea de transport a tuturor tipurilor de transportori membranari ai glucozei (GLUT).

#### Efecte farmacodinamice

În studiile clinice, efectul major non-glicemic al metforminei este fie stabilizarea greutateii corporale, fie scăderea ponderală modestă.

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. O acțiune similară nu a fost demonstrată în cazul formulării cu eliberare prelungită, posibil datorită administrării seara și este posibil să apară o creștere a trigliceridelor.

#### Eficacitate clinică

Studiul prospectiv randomizat (UKPDS) a stabilit beneficiul pe termen lung asupra controlului intensiv al glicemiei la pacienții supraponderali cu diabet zaharat tip 2 cărora li s-a administrat metformină cu eliberare imediată ca terapie de primă linie după eșecul controlului doar prin regim alimentar. Analiza rezultatelor pentru pacienții supraponderali tratați cu metformină după eșecul regimului alimentar administrat exclusiv a arătat:

- o reducere semnificativă a riscului absolut de apariție a complicațiilor legate de diabetul zaharat în grupul tratat cu metformină (29,8 evenimente / 1 000 pacienți-ani), comparativ cu grupul numai cu regim alimentar (43,3 evenimente / 1 000 pacienți-ani),  $p = 0,0023$  și față de tratamentul asociat cu sulfoniluree și grupurile de monoterapie cu insulină (40,1 evenimente / 1 000 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 / 1 000 pacienți-ani,  $p = 0,017$ ;
- o reducere semnificativă a riscului absolut de mortalitate generală: metformina 13,5 evenimente / 1 000 pacienți-ani, comparativ cu grupul numai cu regim alimentar 20,6 evenimente / 1 000 pacienți-ani, ( $p = 0,011$ ) și față de tratamentul asociat cu sulfoniluree și grupurile de monoterapie cu insulină 18,9 evenimente / 1 000 pacienți-ani, ( $p = 0,021$ );
- o reducere semnificativă a riscului absolut de infarct miocardic: metformina 11 evenimente / 1 000 pacienți-ani, comparativ cu grupul numai cu regim alimentar 18 evenimente / 1 000 pacienți-ani, ( $p = 0,01$ ).

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

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

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție

După administrarea orală a unei doze unice de metformină 1 000 mg comprimate (cu eliberare prelungită), se atinge o concentrație plasmatică maximă de 1 214 ng/ml în decursul unui interval de timp cu o valoare mediană de 5 ore (interval cuprins între 4 și 10 ore).

S-a demonstrat că metformina 1000 mg (cu eliberare prelungită) este bioechivalentă cu metformina 500 mg (cu eliberare prelungită) administrată în doză de 1000 mg, din perspectiva  $C_{max}$  și ASC la subiecți sănătoși în condiții de alimentație și de repaus alimentar.

La starea de echilibru farmacocinetic, similar cu formularea cu eliberare imediată,  $C_{max}$  și ASC nu sunt proporțional crescute cu doza administrată. Curba variației în timp a concentrației plasmatică (ASC) după administrarea orală a unei doze unice de metformină 2 000 mg sub formă de comprimate cu eliberare prelungită este similară cu cea observată după administrarea metforminei 1 000 mg comprimate cu eliberare imediată de două ori pe zi.

Variabilitatea intraindividuală a concentrației plasmatică maxime ( $C_{max}$ ) și ASC în cazul metforminei comprimate cu eliberare prelungită este comparabilă cu cea observată în cazul metforminei comprimate cu eliberare imediată.

În cazul în care comprimatul cu eliberare prelungită de 1 000 mg este administrat cu alimente, ASC crește cu 77 % ( $C_{max}$  crește cu 26 % și  $T_{max}$  este prelungit ușor, cu circa 1 oră).

Absorbția medie a metforminei din formularea cu eliberare prelungită este aproape nemodificată de compoziția meselor.

Nu se observă acumulare după administrarea repetată a metforminei în doze de până la 2 000 mg sub formă de comprimate cu eliberare prelungită.

### Distribuție

Legarea de proteinele plasmatică este neglijabilă. Metformina se separă la nivelul eritrocitelor. Concentrația maximă în sânge este mai mică decât cea plasmatică, dar apare aproximativ în același timp. Eritrocitele reprezintă cel mai probabil un compartiment secundar de distribuție. Volumul mediu de distribuție ( $V_d$ ) a fost cuprins între 63 – 276 l.



### Metabolizare

Metformina se excretă nemodificată în urină. La om nu s-au identificat metaboliți.

### Eliminare

Clearance-ul renal al metforminei este peste 400 ml/minut, 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 sigură a expunerii sistemice la metformină pentru acest subgrup de pacienți comparativ cu persoanele 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 non-clinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, potențialul carcinogen, toxicitatea asupra funcției de reproducere.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Stearat de magneziu

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Carmeloză sodică

Hipromeloză

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **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**

Blistere din PVC/Al cu 15, 30, 60, 90 sau 120 comprimate cu eliberare prelungită.

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

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Fără cerințe speciale.

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

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

Berlin-Chemie AG  
Glienicke Weg 125  
12489 Berlin  
Germania

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

15067/2023/01-05

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

Data primei autorizări: 31 Ianuarie 2019  
Data ultimei reînnoiri: Iulie 2023

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Iulie 2023