

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Metformin Gemax Pharma 500 mg comprimate filmate
Metformin Gemax Pharma 850 mg comprimate filmate
Metformin Gemax Pharma 1000 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Metformin Gemax Pharma 500 mg:

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

Metformin Gemax Pharma 850 mg:

Fiecare comprimat filmat conține clorhidrat de metformin 850 mg, echivalent cu metformin 662,9 mg.

Metformin Gemax Pharma 1000 mg:

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Metformin Gemax Pharma 500 mg:

Comprimat filmat rotund, alb, biconvex. Pe o față a comprimatului este gravată o linie mediană în formă de V. Diametrul comprimatului este de aproximativ 12 mm. Linia mediană are numai rolul de a ușura ruperea comprimatului pentru a fi înghițit ușor și nu de divizare în doze egale.

Metformin Gemax Pharma 850 mg:

Comprimat filmat alungit, alb. Este gravat cu o linie mediană în formă de V pe ambele fețe. Dimensiunile comprimatului sunt de aproximativ 19 x 8,7 mm. Linia mediană are numai rolul de a ușura ruperea comprimatului pentru a fi înghițit ușor și nu de divizare în doze egale.

Metformin Gemax Pharma 1000 mg:

Comprimat filmat alungit, alb. Liniile mediane sunt gravate pe ambele fețe, în formă de V pe o față. Dimensiunile comprimatului sunt de aproximativ 19 x 10 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, în cazul în care doar regimul dietetic și exercițiile fizice nu determină un control glicemic adecvat.

- **Adulți:** Metformin Gemax Pharma poate fi utilizat în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente antidiabetice orale sau cu insulina.
- **La copii începând cu vârsta de 10 ani și la adolescenți:** Metformin Gemax Pharma poate fi utilizat în monoterapie sau în asociere cu insulina.

S-a demonstrat o reducere a complicațiilor diabetului la pacienții adulți cu diabet zaharat de tip 2, supraponderali, tratați cu metformin ca tratament de primă intenție, 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)

Monoterapia și asocierea cu alte medicamente antidiabetice orale

Doza inițială uzuală este de 500 mg sau 850 mg clorhidrat de metformin, de 2 sau 3 ori pe zi, administrată în timpul sau după mese.

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

Doza maximă recomandată de clorhidrat de metformin este de 3 g pe zi, administrată în 3 doze divizate.

Dacă se intenționează trecerea de la alt medicament antidiabetic oral: se întrerupe administrarea celui alt medicament și se inițiază administrarea de metformin la doza indicată mai sus.

Asocierea cu insulina

Metformin și insulina pot fi utilizate în terapie combinată pentru a obține un control mai bun al glicemiei. Clorhidratul de metformin se administrează în doza inițială uzuală de 500 mg sau 850 mg de 2 sau 3 ori pe zi, în timp ce doza de insulină se ajustează în funcție de valorile glicemiei.

Vârstnici

Din cauza posibilității existenței unei funcții renale scăzute la pacienții vârstnici, doza de metformin trebuie ajustată în funcție de funcția renală. Este necesară evaluarea periodică a funcției renale (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală

RFG trebuie evaluată înainte de inițierea tratamentului cu produse care conțin metformin și, ulterior, cel puțin anual. La pacienții cu risc crescut de evoluție ulterioară a insuficienței renale și la vârstnici, funcția renală trebuie evaluată mai frecvent, de exemplu, la fiecare 3-6 luni.

RFG (ml/minut)	Doza zilnică maximă totală (divizată în 2-3 doze zilnice)	Considerații suplimentare
60-89	3000 mg	Reducerea dozei poate fi luată în considerare în raport 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 cel mult jumătate din doza maximă.
30-44	1000 mg	

<30	-	Metformin este contraindicat.
-----	---	-------------------------------

Copii și adolescenți

Monoterapia și asocierea cu insulină

Metformin Gemax Pharma poate fi utilizat la copii începând cu vârsta de 10 ani și adolescenți. Doza inițială uzuală este de 500 mg sau 850 mg clorhidrat de metformin o dată pe zi, administrată în timpul sau după mese.

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

Doza maximă recomandată de clorhidrat de metformin este de 2 g pe zi, administrată în 2 sau 3 doze divizate.

Mod de administrare

Administrare orală.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Orice tip de acidoză metabolică acută (cum ar fi acidoza lactică, cetoacidoza diabetică).
- Precomă diabetică.
- Insuficiență renală severă (RFG < 30 ml/minut).
- Afecțiuni acute cu potențial de alterare a funcției renale, cum ar fi: deshidratare, infecții severe, șoc.
- Afecțiuni care poate cauza hipoxie tisulară (în special boală acută sau agravarea unei boli cronice), cum ar fi: insuficiență cardiacă decompensată, insuficiență respiratorie, infarct miocardic recent, șoc.
- Insuficiență hepatică, intoxicație acută cu alcool, alcoolism.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Acidoză lactică

Acidoza lactică, o complicație metabolică foarte rară, dar gravă, apare cel mai adesea în caz de deteriorare acută a funcției renale, de boală cardio-respiratorie sau septicemie. Acumularea de metformin se produce la deteriorarea acută a funcției renale și crește riscul de acidoză lactică.

În caz de deshidratare (diaree sau vărsături severe, febră sau aport redus de lichide), tratamentul cu metformin trebuie întrerupt temporar și se recomandă contactarea unui profesionist din domeniul sănătății.

Administrarea medicamentelor care pot afecta în mod acut funcția renală (cum sunt antihipertensivele, diureticele și AINS) trebuie inițiată 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 îngrijitorii trebuie să fie informați cu privire la riscul de acidoză lactică. Acidoza lactică se caracterizează prin dispnee acidotică, dureri abdominale, crampe musculare, astenie și hipotermie urmate de comă. În cazul apariției simptomelor suspectate, pacientul trebuie să întrerupă administrarea de metformin și să solicite imediat asistență medicală. Constatările de laborator în scop diagnostic indică scăderea pH-ului sanguin (< 7,35), concentrații plasmatice crescute 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, iar administrarea trebuie întreruptă temporar în prezența unor afecțiuni care modifică funcția renală, vezi pct. 4.3.

Funcția cardiacă

Pacienții cu insuficiență cardiacă au un risc mai mare de hipoxie și insuficiență renală. La pacienții cu insuficiență cardiacă cronică stabilă, metformin poate fi utilizat 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 risc crescut de acidoză lactică. Tratamentul cu metformin trebuie întrerupt înaintea sau în momentul procedurii de imagistică și nu se va relua administrarea 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 de metformin trebuie întreruptă la momentul intervenției chirurgicale efectuate sub anestezie generală, spinală sau epidurală. Tratamentul poate fi reluat după cel puțin 48 ore de la intervenția chirurgicală sau după reluarea hrănirii pe cale orală și cu condiția ca funcția renală să fi fost reevaluată și să se fi constatat că este stabilă.

Copii și adolescenți

Diagnosticul de diabet zaharat de tip 2 trebuie confirmat înainte de inițierea tratamentului cu metformin.

În cadrul studiilor clinice controlate cu durata de 1 an nu au fost observate efecte ale metforminului asupra creșterii și dezvoltării pubertare, însă nu sunt disponibile date pe termen lung cu privire la aceste aspecte specifice. Prin urmare, se recomandă o urmărire atentă a efectului metforminului asupra acestor parametri la copiii tratați cu metformin, în special la copiii în perioada prepubertară.

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 au fost diferite de eficacitatea și siguranța la copiii mai mari și adolescenți, se recomandă prudență deosebită în cazul prescrierii la copiii cu vârsta cuprinsă între 10 și 12 ani.

Alte măsuri de precauții

Toți pacienții trebuie să-și continue regimul alimentar, cu o distribuire periodică a aportului de carbohidrați pe parcursul zilei. Pacienții supraponderali trebuie să își continue regimul alimentar hipocaloric.

Testele uzuale de laborator pentru monitorizarea diabetului zaharat trebuie efectuate periodic.

Metforminul poate reduce concentrațiile serice ale vitaminei B12. Riscul de concentrații scăzute de vitamina B12 crește odată cu creșterea dozei de metformin, a duratei tratamentului și/sau la pacienții cu factori de risc cunoscuți că determină deficit de vitamina B12. În caz de suspiciune de deficit de vitamina B12 (cum ar fi anemia sau neuropatia), trebuie monitorizate concentrațiile serice ale vitaminei B12. Monitorizarea periodică a vitaminei B12 ar putea fi necesară la pacienții cu factori de risc pentru deficitul de vitamina B12. Tratamentul cu metformin trebuie continuat atât timp cât acesta este tolerat și nu este contraindicat, iar tratamentul corectiv adecvat pentru deficitul de vitamina B12 trebuie furnizat în conformitate cu ghidurile clinice actuale.

În monoterapie, metforminul nu determină hipoglicemie, dar se recomandă prudență atunci când este utilizat în asociere cu insulina sau cu alte antidiabetice orale (de exemplu, sulfoniluree sau meglitinide).

Excipienți

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Utilizarea concomitentă nu este recomandată

Alcool

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

Substanțe de contrast iodate

Administrarea de metformin trebuie întreruptă înainte sau în momentul efectuării procedurii de imagistică și nu trebuie reluată decât după cel puțin 48 ore de la 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 negative asupra funcției renale, ceea ce poate crește riscul de acidoză lactică, de exemplu AINS, inclusiv inhibitorii selectivi ai ciclooxigenazei (COX) II, inhibitorii ECA, antagoniștii receptorilor angiotensinei II și diureticele, în special diureticele de ansă. La inițierea administrării concomitente sau în cazul utilizării concomitente a acestor medicamente cu metformin, este necesară monitorizarea atentă a funcției renale.

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

Poate fi necesară monitorizarea mai frecventă a glicemiei, în special la începutul tratamentului. Dacă este necesar, se ajustează doza de metformin în timpul tratamentului cu medicamentul respectiv și după întreruperea administrării acestuia.

Transportori de cationi organici (OCT)

Metforminul este un substrat pentru ambii transportori OCT1 și OCT2.

Administrarea concomitentă a metforminului cu:

- Inhibitorii OCT1 (cum este verapamilul) pot reduce eficacitatea metforminului.
- Inductorii OCT1 (cum este rifampicina) pot crește absorbția gastro-intestinală și eficacitatea metforminului.
- Inhibitorii OCT2 (cum sunt cimetidina, dolutegravirul, ranolazina, trimetoprimul, vandetanibul, isavuconazolul) pot scădea eliminarea renală a metforminului și, astfel, pot determina o creștere a concentrației plasmatice a metforminului.
- Inhibitori atât ai OCT1, cât și ai OCT2 (cum sunt crizotinibul, olaparibul) pot modifica eficacitatea și eliminarea renală a metforminului.

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Hiperglicemia necontrolată în faza preconcepțională și în timpul sarcinii este asociată cu risc crescut de anomalii congenitale, pierdere a sarcinii, hipertensiune indusă de sarcină, preeclampsie și mortalitate perinatală. Este important să se mențină nivelul glicemiei cât mai aproape de normal pe parcursul sarcinii pentru a reduce riscul de reacții adverse asociate cu hiperglicemie la mamă și copil.

Metforminul traversează placenta cu concentrații care pot fi la fel de ridicate ca și concentrațiile materne.

Conform unui număr mare de date privind femeile gravide (peste 1000 de rezultate expuse) dintr-un studiu de cohortă bazat pe registre și date publicate (meta-analize, studii clinice și registre) nu s-a evidențiat un risc crescut de anomalii congenitale sau de efecte toxice fetoneonatale după expunerea la metformin în faza preconcepțională și/sau în timpul sarcinii.

Există dovezi limitate și neconcludente cu privire la efectul metforminului asupra rezultatelor pe termen lung privind greutatea copiilor expuși *in utero*. Metforminul nu pare să afecteze dezvoltarea motorie și socială până la vârsta de 4 ani la copiii expuși în timpul sarcinii, deși datele privind rezultatele pe termen lung sunt limitate.

Dacă este necesar din punct de vedere clinic, utilizarea metforminului poate fi luată în considerare în timpul sarcinii și în faza preconcepțională, adițional sau ca alternativă la insulină.

Alăptarea

Metforminul este excretat în laptele matern uman. Nu s-au observat reacții adverse la nou-născuții/sugarii alăptați. Cu toate acestea, deoarece sunt disponibile numai date limitate, alăptarea nu este recomandată în timpul tratamentului cu metformin. Trebuie luată o decizie privind întreruperea alăptării având în vedere beneficiul alăptării și riscul potențial de apariție a reacțiilor adverse la copil.

Fertilitatea

Fertilitatea șobolanilor masculi sau femele nu a fost afectată de metformin în cazul administrării în doze de până la 600 mg/kg/zi, care reprezintă aproximativ de trei ori doza zilnică maximă recomandată la om, pe baza comparării suprafeței corporale.

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

Metforminul în monoterapie nu determină hipoglicemie și, prin urmare, nu are niciun efect asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Cu toate acestea, pacienții trebuie atenționați asupra riscului de hipoglicemie în cazul în care metforminul este utilizat în asociere cu alte medicamente antidiabetice (de exemplu, sulfoniluree, insulină sau meglitinide).

4.8 Reacții adverse

La inițierea tratamentului, cele mai frecvente reacții adverse sunt greață, vărsături, diaree, dureri abdominale și pierderea poftei de mâncare care dispar spontan în majoritatea cazurilor. Pentru prevenirea acestora, se recomandă administrarea metforminului în 2 sau 3 doze zilnice și creșterea lentă a dozelor.

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 ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

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

Tulburări metabolice și de nutriție

Frecvente:

- Scăderea/carența de vitamina B12 (vezi pct. 4.4.)

Foarte rare:

- Acidoză lactică (vezi pct. 4.4)

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente:

- Modificări ale gustului

Tulburări gastro-intestinale

Foarte frecvente:

- Tulburări gastro-intestinale, cum ar fi greață, vărsături, diaree, dureri abdominale și pierderea poftei de mâncare. Aceste reacții adverse apar cel mai frecvent la începutul tratamentului și în majoritatea cazurilor dispar spontan. Pentru a le preveni, se recomandă ca metformin să fie administrat în 2 sau 3 doze zilnice, în timpul sau după mese. De asemenea, creșterea lentă a dozei poate îmbunătăți tolerabilitatea gastro-intestinală.

Tulburări hepatobiliare

Foarte rare:

- Cazuri izolate de valori anormale ale testelor funcției hepatice sau hepatită, remise la întreruperea tratamentului cu metformin.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Foarte rare:

- Reacții cutanate cum ar fi eritem, prurit, urticarie

Copii și adolescenți

În datele publicate și obținute pe baza experienței de după punerea pe piață și în studiile clinice controlate efectuate pe o populație pediatrică limitată, cu vârsta cuprinsă între 10-16 ani, tratată timp de 1 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 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

La administrarea de doze de clorhidrat de metformin de până la 85 g nu s-a observat apariția hipoglicemiei, deși în aceste circumstanțe a apărut acidoza lactică. Supradozajul important cu clorhidrat de metformin sau riscurile concomitente pot determina acidoză lactică. Acidoza lactică este o urgență medicală și trebuie tratată în spital. Cea mai eficace metodă de eliminare a lactatului și a clorhidratului de metformin este hemodializa.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antidiabetice, medicamente care scad nivelul de glucoză din sânge, exclusiv insuline; codul ATC: A10BA02

Mecanism de acțiune

Metforminul este o biguanidă cu efecte antihyperglicemice, ce scade atât glicemia bazală, cât și pe cea postprandială. Acesta nu stimulează secreția de insulină și, prin urmare, nu cauzează hipoglicemie.

Metforminul poate acționa prin 3 mecanisme:

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

Metforminul stimulează sinteza intracelulară de glicogen prin acțiunea asupra glicogen-sintazei.

Metforminul crește capacitatea de transport a tuturor tipurilor de transportori membranari ai glucozei (GLUT) cunoscuți până în prezent.

Efecte farmacodinamice

În studiile clinice, utilizarea metforminului a fost asociată fie cu o greutate corporală stabilă, fie cu o scădere modestă în greutate.

La om, independent de acțiunea sa asupra valorilor glicemiei, metforminul are efecte favorabile asupra metabolismului lipidic. Acest lucru a fost dovedit în studii clinice controlate, pe termen mediu sau lung, după administrarea de doze terapeutice: metforminul reduce valorile colesterolului total, LDL colesterolului și trigliceridelor.

Eficacitate clinică

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

Analiza rezultatelor la pacienții supraponderali tratați cu metformin, după eșecul regimului alimentar ca unică măsură, a arătat:

- 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 numai cu regim alimentar (43,3 evenimente/1000 pacienți-ani), $p=0,0023$ și față de grupurile reunite tratate cu sulfoniluree și insulină în monoterapie (40,1 evenimente /1000 pacienți-ani), $p=0,0034$;
- o reducere semnificativă a riscului absolut de mortalitate legat de diabetul zaharat: metformin 7,5 evenimente/1000 pacienți-ani, numai regim alimentar 12,7 evenimente /1000 pacienți-ani, $p=0,017$;
- o 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 grupurile reunite tratate cu sulfoniluree și insulină în monoterapie 18,9 evenimente/1000 pacienți-ani ($p=0,021$);
- o reducere semnificativă a riscului absolut de infarct miocardic: metformin 11 evenimente / 1000 pacienți-ani, grupul numai cu regim alimentar 18 evenimente/1000 pacienți-ani ($p=0,01$).

Nu s-au demonstrat beneficii în ceea ce privește rezultatele clinice după utilizarea metforminului ca tratament de a doua linie în asociere cu o sulfoniluree.

În diabetul zaharat de tip 1 s-a utilizat asocierea de metformin și insulină la pacienții selecționați, dar beneficiul clinic al acestei asocieri nu a fost stabilit oficial.

Copii și adolescenți

Studiile clinice controlate pe o populație pediatrică limitată, cu vârsta cuprinsă între 10-16 ani, tratată timp de 1 an, au demonstrat un răspuns similar în ceea ce privește controlul glicemiei cu cel observat la adulți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea pe cale orală a unei doze de clorhidrat de metformin, sub formă de comprimat, concentrația plasmatică maximă (C_{max}) este atinsă în aproximativ 2,5 ore (t_{max}). Biodisponibilitatea absolută a unui comprimat de clorhidrat de metformin de 500 mg sau 850 mg este de aproximativ 50-60% la subiecții sănătoși. După administrarea orală a dozei, fracția neabsorbită recuperată în materiile fecale a fost de 20-30%.

După administrare orală, absorbția metforminului este saturabilă și incompletă. Se consideră că farmacocinetica absorbției metforminului este neliniară.

În cazul administrării dozelor recomandate de metformin, conform schemelor de administrare, concentrația plasmatică la starea de echilibru este atinsă în decurs de 24 și 48 de ore și este în general mai mică de 1 microgram/ml. Concentrația plasmatică maximă (C_{max}) de metformin în cadrul studiilor clinice controlate nu a depășit 5 micrograme/ml, chiar și după administrarea de doze maxime.

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

Distribuție

Legarea de proteinele plasmatică este neglijabilă. O parte din metformin se distribuie în eritrocite. Concentrația sanguină maximă este mai mică decât concentrația plasmatică maximă și se atinge 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

Metforminul este excretat nemodificat în urină. La om nu s-au identificat metaboliți.

Eliminare

Clearance-ul renal al metforminului este > 400 ml/minut, ceea ce indică faptul că metforminul este eliminat prin filtrare glomerulară și secreție tubulară. După administrarea unei doze pe cale orală, timpul aparent de înjumătățire plasmatică prin eliminare terminal este de aproximativ 6,5 ore.

Când funcția renală este afectată, clearance-ul renal scade proporțional cu cel al creatininei și, astfel, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este prelungit, determinând creșterea concentrației plasmatice de metformin.

Categorii speciale de pacienți

Insuficiență renală

Datele disponibile referitoare la subiecții cu insuficiență renală moderată sunt limitate și nu poate fi realizată o estimare sigură a expunerii sistemice la metformin pentru acest subgrup comparativ cu subiecții cu funcție renală normală. Prin urmare, adaptarea dozei trebuie efectuată pe baza considerațiilor clinice de eficacitate/tolerabilitate (vezi pct. 4.2).

Copii și adolescenți

Studiu cu doză unică: după administrarea de doze unice de 500 mg de clorhidrat de metformin, pacienții pediatrici au prezentat un profil farmacocinetic similar cu cel observat la adulții sănătoși.

Studiu cu doze repetate: Datele se limitează la un singur studiu. După administrarea de doze repetate de 500 mg de două ori pe zi timp de 7 zile la pacienți pediatrici, concentrația plasmatică maximă (C_{max}) și expunerea sistemică (AUC_{0-t}) au fost reduse cu aproximativ 33%, și respectiv, 40%, comparativ cu adulții diabetici care au primit doze repetate de 500 mg de două ori pe zi timp de 14

zile. Deoarece doza este ajustată individual pe baza controlului glicemic, acest lucru 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, carcinogenitatea și toxicitatea asupra funcției de reproducere.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Hipromeloză 615
Carbonat de sodiu anhidru
Povidonă K 25
Stearat de magneziu

Film:

Hipromeloză 606
Macrogol 6000
Dioxid de titan (E171)

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

Blister din PVC/Al, în cutie de carton.

Mărimi de ambalaj: 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 120 sau 180 comprimate filmate.
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor 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

Gemax Pharma s.r.o.
Na Florenci 2116/15
Nové Město
110 00 Praga 1
Republica Cehă

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Metformin Gemax Pharma 500 mg: 15147/2023/01-11

Metformin Gemax Pharma 850 mg: 15148/2023/01-11

Metformin Gemax Pharma 1000 mg: 15149/2023/01-11

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Septembrie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie 2024