

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

METFORAL 500 mg compresse rivestite con film

METFORAL 850 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

METFORAL 500 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene:

500 mg di metformina cloridrato, equivalenti a 390 mg di metformina

METFORAL 850 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene:

850 mg di metformina cloridrato, equivalenti a 662,9 mg di metformina

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

METFORAL 500 mg compresse rivestite con film:

Compressa rivestita con film rotonda, biconvessa, di colore bianco.

METFORAL 850 mg compresse rivestite con film:

Compressa rivestita con film oblunga, di colore bianco, con linea di pre-rottura su entrambi i lati.

La linea di incisione sulla compressa serve per agevolarne la rottura al fine di ingerire la compressa più facilmente e non per dividerla in dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

METFORAL è indicato nel trattamento del diabete mellito di tipo 2, in particolare nei pazienti in sovrappeso, quando il regime alimentare e l'esercizio fisico da soli non bastano ad un controllo adeguato della glicemia.

- Negli adulti METFORAL 500 mg/METFORAL 850 mg possono essere usati in monoterapia o in combinazione con altri farmaci antidiabetici orali o insieme all'insulina.
- Nei bambini di età superiore ai 10 anni e negli adolescenti, METFORAL 500 mg/METFORAL 850 mg possono essere utilizzati in monoterapia o in associazione con l'insulina.

E' stata dimostrata una riduzione delle complicanze del diabete nei pazienti adulti in sovrappeso affetti da diabete di tipo 2 trattati con metformina come terapia di prima linea dopo il fallimento del regime alimentare (vedere paragrafo 5.1.).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti con normale funzione renale (GFR \geq 90 mL/min)

Monoterapia

Di norma la dose iniziale è di 500 mg o 850 mg di metformina cloridrato 2 o 3 volte al giorno assunta durante o dopo i pasti.

Dopo 10-15 giorni la dose va adeguata sulla base del tasso ematico di glucosio. Un aumento del dosaggio graduale può migliorare la tollerabilità gastrointestinale.

La dose massima raccomandata di metformina cloridrato è di 3 g al giorno, assunta in 3 dosi separate.

In caso di passaggio da un altro farmaco antidiabetico orale: interrompere il farmaco precedente e iniziare con la metformina cloridrato alla dose sopra indicata.

Terapia in associazione con l'insulina

La metformina cloridrato e l'insulina possono essere usate in associazione per migliorare il controllo del tasso ematico di glucosio. La metformina cloridrato viene somministrata alla dose iniziale abituale di 500 mg o 850 mg 2 o 3 volte al giorno, mentre la dose di insulina viene adeguata sulla base del tasso ematico di glucosio.

Anziani

A causa della possibile ridotta funzionalità renale nei pazienti anziani, il dosaggio di metformina cloridrato deve essere adeguato sulla base della funzione renale. E' pertanto necessaria una valutazione periodica della funzione renale (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione renale

La GFR deve essere valutata prima di iniziare il trattamento con metformina e, successivamente, almeno una volta all'anno. Nei pazienti con aumentato rischio di ulteriore progressione della compromissione renale e negli anziani, la funzione renale deve essere valutata con maggior frequenza, ad es. ogni 3-6 mesi.

GFR mL/min	Massima dose giornaliera totale (da suddividersi in 2-3 dosi giornaliere)	Considerazioni aggiuntive
60-89	3.000 mg	Una riduzione della dose può essere presa in considerazione a fronte del peggioramento della funzione renale.
45-59	2.000 mg	I fattori che possono aumentare il rischio di acidosi lattica (vedere paragrafo 4.4) devono essere esaminati prima di prendere in considerazione l'inizio del trattamento con metformina. La dose iniziale non deve superare metà della dose massima.
30-44	1.000 mg	
< 30	-	Metformina è controindicata.

Popolazione pediatrica

Monoterapia e associazione con insulina

- METFORAL 500 mg/METFORAL 850 mg possono essere usati nei bambini di età superiore ai 10 anni e negli adolescenti.
- La dose iniziale consiste generalmente nella somministrazione di 500 mg o 850 mg di metformina cloridrato una volta al giorno durante o dopo i pasti.

Dopo 10-15 giorni la dose deve essere adeguata sulla base del tasso ematico di glucosio. Un aumento graduale del dosaggio può migliorare la tollerabilità gastrointestinale del medicinale. La dose massima raccomandata di metformina cloridrato è 2000 mg al dì, assunta in 2 o 3 dosi separate.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo (metformina cloridrato) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Qualsiasi tipo di acidosi metabolica acuta (come acidosi lattica, chetoacidosi diabetica)
- Pre-coma diabetico.
- Insufficienza renale severa (GFR < 30 ml/min).
- Condizioni acute con possibilità di alterazione della funzione renale come: disidratazione, infezione grave, shock
- Malattie acute o croniche che possano provocare ipossia tissutale come: insufficienza cardiaca o respiratoria, recente infarto miocardico, shock
- Insufficienza epatica, intossicazione acuta da alcol, alcolismo

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Acidosi lattica

L'acidosi lattica è una complicanza metabolica molto rara ma grave insorge con maggior frequenza a causa del peggioramento acuto della funzione renale o di malattia cardiorespiratoria o sepsi.

In caso di disidratazione (diarrea o vomito severi, febbre o ridotta assunzione di liquidi), la somministrazione di metformina deve essere interrotta temporaneamente e si deve raccomandare al paziente di rivolgersi a un operatore sanitario.

Deve essere prestata cautela nell'iniziare il trattamento con medicinali che possano compromettere in modo acuto la funzione renale (come antipertensivi, diuretici e FANS) in pazienti trattati con metformina. Altri fattori di rischio di acidosi lattica sono l'eccessivo consumo di alcol, la compromissione epatica, il diabete scarsamente controllato, la chetosi, il digiuno prolungato e qualsiasi altra condizione associata ad ipossia, nonché l'uso in concomitanza di medicinali che possono causare acidosi lattica (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Diagnosi:

I pazienti e/o le persone che li assistono devono essere informati in merito al rischio di acidosi lattica.

L'acidosi lattica è caratterizzata da dispnea acidotica, dolore addominale, crampi muscolari, astenia e ipotermia seguiti da coma. In presenza di sintomi sospetti, il paziente deve interrompere l'assunzione di metformina e richiedere immediatamente assistenza medica. I risultati di laboratorio di valore diagnostico sono pH ematico ridotto (< 7,35), aumentati livelli di lattato plasmatico (> 5 mmol/L) e aumentato gap anionico e rapporto lattato/piruvato.

I medici devono avvisare i pazienti del rischio di acidosi lattica e illustrarne i sintomi.

Funzione renale

La GFR deve essere valutata prima di iniziare il trattamento e successivamente ad intervalli regolari, vedere paragrafo 4.2:

- almeno una volta all'anno nei pazienti con funzione renale normale,

- almeno due-quattro volte l'anno nei pazienti con livelli di clearance della creatinina al limite inferiore del normale e nei soggetti anziani.

Metformina è controindicata in pazienti con GFR < 30 mL/min e deve essere interrotta temporaneamente in presenza di condizioni patologiche che alterano la funzione renale, vedere paragrafo 4.3.

La diminuzione della funzione renale nei soggetti anziani è frequente e asintomatica. Un'attenzione particolare va riservata alle situazioni in cui può venire compromessa la funzione renale, ad esempio quando si inizia una terapia antiipertensiva, una terapia con diuretici o quando si inizia una terapia con farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS).

Somministrazione di agenti di contrasto iodati

La somministrazione intravascolare di agenti di contrasto iodati può portare a nefropatia indotta da mezzo di contrasto. Questo causa l'accumulo di metformina ed aumenta il rischio di acidosi lattica.

La somministrazione di metformina deve essere interrotta prima o al momento in cui viene effettuata l'indagine di imaging e non deve essere ripresa finché non siano trascorse dopo almeno 48 ore dall'esame, a condizione che la funzione renale sia stata rivalutata e riscontrata stabile, vedere paragrafi 4.2 e 4.5.

Interventi chirurgici

Metformina deve essere interrotta al momento di un intervento chirurgico in anestesia generale, spinale o epidurale. La terapia può essere ripresa non prima delle 48 ore successive all'intervento chirurgico o al riavvio della nutrizione orale, sempre che la funzione renale sia stata rivalutata e riscontrata stabile.

Altre precauzioni

Tutti i pazienti devono proseguire la loro dieta distribuendo in modo regolare l'assunzione di carboidrati durante il giorno. I pazienti in sovrappeso devono continuare la dieta ipocalorica.

I test di laboratorio normalmente previsti nei casi di diabete dovranno essere eseguiti regolarmente.

La metformina da sola non provoca ipoglicemia, anche se si consiglia una certa cautela quando viene usata in combinazione con l'insulina o altri antidiabetici orali (ad es. sulfaniluree o meglitinidi).

Metformina può ridurre i livelli sierici di vitamina B12. Il rischio di bassi livelli di vitamina B12 aumenta con l'aumento della dose di metformina, della durata del trattamento e/o in pazienti con fattori di rischio noti per causare carenza di vitamina B12. In caso di sospetta carenza di vitamina B12 (come anemia o neuropatia), i livelli sierici di vitamina B12 devono essere monitorati. Il monitoraggio periodico della vitamina B12 potrebbe essere necessario nei pazienti con fattori di rischio per carenza di vitamina B12. La terapia con metformina deve essere continuata fino a quando è tollerata e non controindicata e deve essere fornito un trattamento correttivo appropriato per la carenza di vitamina B12 in linea con le attuali linee guida cliniche.

Bambini e adolescenti

La diagnosi di diabete mellito di tipo 2 deve essere confermata prima di iniziare il trattamento con metformina.

Non sono stati riscontrati effetti della metformina sulla crescita e sulla pubertà durante studi clinici controllati della durata di un anno; tuttavia, non sono disponibili dati a lungo termine su questi aspetti specifici. Si raccomanda pertanto di osservare attentamente i possibili effetti di metformina rispetto a questi parametri in bambini trattati con metformina, in particolare in quei bambini nel periodo della prepubertà.

Bambini di età compresa fra i 10 e i 12 anni

Negli studi clinici controllati condotti su bambini e adolescenti sono stati inclusi soltanto 15 soggetti d'età compresa tra i 10 e i 12 anni. Benché l'efficacia e la sicurezza di metformina in questi bambini non differiscano dall'efficacia e sicurezza nei bambini di età maggiore e negli adolescenti, si raccomanda di prestare particolare attenzione quando si prescrive metformina a bambini d'età compresa tra i 10 e i 12 anni.

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione

USO CONCOMITANTE NON RACCOMANDATO

Alcol

L'intossicazione acuta da alcol è associata a un aumentato rischio di acidosi lattica, in particolare nei casi di digiuno, o malnutrizione o compromissione epatica. Evitare il consumo di alcol o di farmaci contenenti alcol.

Agenti di contrasto iodati

La somministrazione intravascolare di agenti di contrasto iodati può provocare un'insufficienza renale, con conseguente accumulo di metformina e rischio di acidosi lattica.

La somministrazione di metformina deve essere interrotta prima o al momento in cui viene effettuata l'indagine di imaging non deve essere ripresa finché non siano trascorse 48 ore dall'esame, a condizione che la funzione renale sia stata rivalutata e riscontrata stabile, vedere paragrafi 4.2 e 4.4.

ASSOCIAZIONI CHE RICHIEDONO PRECAUZIONE PER L'USO

Alcuni medicinali possono influire negativamente sulla funzione renale, aumentando quindi il rischio di acidosi lattica, ad es. FANS, compresi gli inibitori selettivi della ciclossigenasi (COX) II, gli ACE-inibitori, gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II e i diuretici, in particolare i diuretici dell'ansa. Quando questi medicinali vengono utilizzati in associazione a metformina, si rende necessario un attento monitoraggio della funzione renale.

Medicinali con intrinseca attività iperglicemica (come glucocorticoidi per via sistemica e locale e simpaticomimetici).

Può essere necessario eseguire controlli più frequenti della glicemia, soprattutto all'inizio del trattamento. Se necessario adeguare il dosaggio della metformina durante la terapia con l'altro farmaco.

Trasportatori di cationi organici (OCT)

La metformina è un substrato sia del trasportatore OCT1 che OCT2.

La somministrazione di metformina in associazione

- con inibitori di OCT1 (come il verapamil) può ridurre l'efficacia della metformina;
- con inibitori di OCT1 (come la rifampicina) può aumentare l'assorbimento gastrointestinale e l'efficacia della metformina;
- con inibitori di OCT2 (come cimetidina, dolutegravir, ranolazina, trimetoprim, vandetanib, isavuconazolo) può ridurre l'eliminazione renale della metformina, causando così un aumento della concentrazione plasmatica di metformina;
- con inibitori sia di OCT1 che di OCT2 (come crizotinib, olaparib) può alterare l'efficacia e l'eliminazione renale della metformina.

In soggetti con diabete mellito di tipo II la somministrazione concomitante di metformina (1000 mg due volte al giorno) e ranolazina 500 mg e 1000 mg due volte al giorno aumenta la concentrazione plasmatica di metformina rispettivamente di 1.4 e 1.8 volte.

Uno studio condotto su sette volontari sani ha mostrato che la cimetidina, somministrata alla dose di 400 mg due volte al giorno, ha aumentato l'esposizione sistemica di metformina (AUC) del 50% e la Cmax dell'81%.

Si raccomanda di prestare attenzione, specialmente nei pazienti con funzione renale compromessa, quando questi farmaci sono somministrati in concomitanza con metformina, in quanto si può avere un aumento della concentrazione di metformina nel plasma. Se necessario, può essere preso in considerazione l'aggiustamento del dosaggio della metformina in quanto gli inibitori/induttori OCT possono alterare l'efficacia della metformina.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'iperglicemia non controllata nella fase periconcezionale e durante la gravidanza è associata ad un aumentato rischio di anomalie congenite, interruzione della gravidanza, ipertensione indotta dalla gravidanza, preeclampsia e mortalità perinatale. È importante mantenere i livelli di glucosio nel sangue il più vicino possibile alla normalità durante tutta la gravidanza al fine di ridurre il rischio di esiti avversi correlati all'iperglicemia per la madre ed il suo bambino.

Metformina attraversa la placenta con livelli che possono raggiungere le concentrazioni presenti nel sangue materno.

Una grande quantità di dati su donne in gravidanza (più di 1000 risultati mostrati) da uno studio di coorte basato su registri e dati pubblicati (meta-analisi, studi clinici e registri) non indica un aumento del rischio di anomalie congenite né tossicità fetale/neonatale dopo l'esposizione a metformina nella fase periconcezionale e/o durante la gravidanza.

Esistono dati limitati e non esaustivi riguardanti l'effetto di metformina sul peso dei bambini esposti a metformina durante la vita intrauterina. Metformina non sembra influenzare lo sviluppo motorio e sociale fino ai 4 anni di età nei bambini esposti durante la gravidanza, sebbene i dati sugli esiti a lungo termine siano limitati.

Se clinicamente necessario, l'uso di metformina può essere preso in considerazione durante la gravidanza e nella fase periconcezionale in aggiunta o in alternativa all'insulina.

Allattamento

La metformina viene escreta nel latte materno umano. Non è stato mostrato alcun effetto della metformina in neonati/lattanti allattati da donne trattate. Tuttavia, poiché sono disponibili soltanto dati limitati, l'allattamento non è raccomandato durante il trattamento con metformina. Bisogna quindi decidere se interrompere l'allattamento, considerando i vantaggi dell'allattamento al seno e il possibile rischio di eventi avversi per il bambino.

Fertilità

La fertilità di ratti maschi o femmine non è stata influenzata dalla metformina quando somministrata a dosi fino a 600 mg/kg/il giorno, che è circa tre volte la dose massima giornaliera raccomandata negli esseri umani in rapporto alla superficie corporea.

4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

METFORAL non provoca ipoglicemia, quindi non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. I pazienti dovranno tuttavia essere informati del rischio di ipoglicemia quando METFORAL viene usato in combinazione con altri agenti antidiabetici (sulfaniluree, insulina, meglitinidi).

4.8 Effetti indesiderati

Le seguenti reazioni avverse possono verificarsi durante il trattamento con metformina.

Le frequenze sono definite come di seguito riportato: molto comune: $\geq 1/10$; comune: $> 1/100$, $< 1/10$; non comune: $> 1/1000$, $< 1/100$; raro: $> 1/10.000$, $< 1/1.000$; molto raro: $< 1/10.000$, non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Patologie del sistema nervoso:

Comune:

Alterazioni del gusto

Patologie gastrointestinali:

Molto comune:

Patologie gastrointestinali quali nausea, vomito, diarrea, dolore addominale e perdita di appetito. Questi effetti indesiderati si verificano con maggiore frequenza durante l'inizio della terapia e si risolvono spontaneamente nella maggior parte dei casi. Per evitare questi effetti, si raccomanda l'assunzione di metformina 2 o 3 volte al dì durante o dopo i pasti. Anche un aumento graduale del dosaggio può migliorare la tollerabilità gastrointestinale.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Molto raro:

reazioni cutanee quali eritema, prurito e orticaria.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione:

Comune:

- Diminuzione/carenza di vitamina B12 (vedere paragrafo 4.4).

Molto raro:

- acidosi lattica (vedere paragrafo 4.4).

Patologie epatobiliari:

Molto raro:

Sono stati riportati casi isolati di anomalie nei test di funzionalità epatica o di epatite che si sono risolti con l'interruzione del trattamento con metformina.

Popolazione pediatrica

In dati pubblicati e post-marketing e in studi clinici controllati in popolazione pediatrica limitata d'età compresa tra i 10 e i 16 anni sottoposta a trattamento della durata di 1 anno, gli effetti indesiderati riportati erano simili, per natura e gravità, a quelli riportati per gli adulti.

Segnalazione di sospette reazioni avverse

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante. Essa permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Non sono state osservate forme di ipoglicemia con dosaggi di metformina cloridrato fino a 85 g, benché in tali circostanze sia insorta un'acidosi lattica. Forti sovradosaggi di metformina o rischi concomitanti possono portare all'acidosi lattica. L'acidosi lattica rappresenta un caso medico di emergenza e va trattata in ospedale. Il metodo più efficace per eliminare lattato e metformina è l'emodialisi.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

IPOGLICEMIZZANTE ORALE

Categoria farmacoterapeutica: Ipoglicemizzanti, escluse le insuline. Biguanidi

codice ATC: A10BA02

Meccanismo d'azione

La metformina può agire attraverso 3 meccanismi:

- (1) Riduzione della produzione epatica di glucosio attraverso l'inibizione della gluconeogenesi e della glicogenolisi;
- (2) Nei muscoli, aumentando la sensibilità all'insulina, migliorando la captazione e l'utilizzo del glucosio a livello periferico;
- (3) Ritardando l'assorbimento intestinale del glucosio.

La metformina stimola la glicogenosintesi intracellulare agendo sulla glicogeno sintetasi.

La metformina aumenta la capacità di trasporto di tutti i tipi di trasportatori di membrana del glucosio (GLUT) attualmente noti.

Effetti farmacodinamici

La metformina è una biguanide con effetti antiperglicemici, che riduce la glicemia basale e postprandiale. Non stimola la secrezione di insulina e quindi non causa ipoglicemia.

Nell'uomo, indipendentemente dall'azione sulla glicemia, la metformina ha effetti favorevoli sul metabolismo dei lipidi. Questo fenomeno è stato dimostrato a dosi terapeutiche in studi clinici controllati a medio e lungo termine: la metformina riduce i livelli di colesterolo totale, di colesterolo LDL e dei trigliceridi.

Efficacia e sicurezza clinica

Lo studio prospettico randomizzato (UKPDS) ha dimostrato il beneficio a lungo termine del controllo intensivo della glicemia in pazienti adulti con diabete di tipo 2.

L'analisi dei risultati relativi ai pazienti in sovrappeso trattati con metformina cloridrato dopo il fallimento del solo regime alimentare hanno dimostrato quanto segue:

- una riduzione significativa del rischio assoluto di complicanze correlate al diabete nel gruppo trattato con metformina cloridrato (29,8 eventi/1000 anni paziente) rispetto al solo regime alimentare (43,3 eventi/1000 anni paziente), $p=0,0023$, e rispetto ai gruppi trattati in monoterapia con insulina e sulfaniluree (40,1 eventi/1000 anni paziente), $p=0,0034$;
- una riduzione significativa del rischio assoluto di mortalità correlata al diabete: metformina cloridrato 7,5 eventi/1000 anni paziente, solo regime alimentare 12,7 eventi/1000 anni paziente, $p=0,017$;
- una riduzione significativa del rischio assoluto di mortalità complessiva: metformina cloridrato 13,5 eventi/1000 anni paziente rispetto al solo regime alimentare 20,6 eventi/1000 anni paziente ($p=0,011$), e rispetto ai gruppi trattati in monoterapia con insulina e sulfaniluree 18,9 eventi/ 1000 anni paziente ($p=0,021$);
- una riduzione significativa del rischio assoluto di infarto miocardico: metformina cloridrato 11 eventi/1000 anni paziente, solo regime alimentare 18 eventi/1000 anni paziente ($p=0,01$).

Per la metformina cloridrato usata come terapia di seconda istanza in associazione con una sulfanilurea non sono stati riscontrati benefici nel risultato clinico.

Nei casi di diabete di tipo 1 è stata usata su pazienti selezionati l'associazione di metformina cloridrato e insulina ma il vantaggio clinico di questa associazione non è stato formalmente determinato.

Popolazione pediatrica

Studi clinici controllati condotti su una popolazione pediatrica limitata d'età compresa tra i 10 e i 16 anni trattata per 1 anno hanno dimostrato una risposta del controllo glicemico simile a quella osservata negli adulti.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo una dose orale di metformina cloridrato, la T_{max} viene raggiunta in 2,5 ore. La biodisponibilità assoluta di una compressa di metformina cloridrato da 500 mg o 850 mg è circa

del 50-60 % nei soggetti sani. Dopo una dose orale la frazione non assorbita riscontrata nelle feci era del 20-30 %.

Dopo somministrazione orale, l'assorbimento di metformina è saturabile e incompleto. Si suppone che la farmacocinetica dell'assorbimento di metformina non sia lineare.

Ai dosaggi di metformina cloridrato e con gli schemi di dosaggio normalmente applicati, le concentrazioni nel plasma in stato di equilibrio vengono raggiunte entro 24-48 ore e generalmente sono inferiori a 1 µg/ml. In studi clinici controllati, i livelli massimi di metformina nel plasma (C_{max}) non superavano 4 µg/ml, nemmeno ai dosaggi massimi.

L'alimentazione riduce e ritarda leggermente l'assorbimento di metformina. In seguito alla somministrazione di una dose di 850 mg di metformina cloridrato, sono stati osservati una concentrazione di picco nel plasma inferiore del 40 %, una diminuzione del 25 % dell'AUC (area sotto la curva) e un prolungamento di 35 minuti del tempo necessario per arrivare alla concentrazione di picco nel plasma. La rilevanza clinica di queste diminuzioni è sconosciuta.

Distribuzione

Il legame alle proteine plasmatiche è trascurabile. La metformina cloridrato si distribuisce negli eritrociti. Il picco nel sangue è inferiore al picco nel plasma e compare più o meno nello stesso tempo. Gli eritrociti rappresentano molto probabilmente un compartimento di distribuzione secondario. Il volume medio di distribuzione (V_d) è tra 63 e 276 l.

Biotrasformazione

La metformina viene escreta inalterata nelle urine. Nell'uomo non sono stati identificati metaboliti.

Eliminazione

La clearance renale della metformina è di > 400 ml/min, questo indica che la metformina viene eliminata tramite filtrazione glomerulare e secrezione tubulare. In seguito ad una dose orale, l'emivita di eliminazione terminale apparente è di circa 6,5 ore.

Quando la funzione renale è compromessa, la clearance renale diminuisce proporzionalmente a quella della creatinina, con conseguente prolungamento dell'emivita di eliminazione e aumento dei livelli di metformina nel plasma.

Popolazione pediatrica

Studio a dose singola: Dopo la somministrazione di una singola dose di metformina cloridrato 500 mg, pazienti in età pediatrica hanno mostrato un profilo farmacocinetico identico a quello osservato in soggetti adulti sani.

Studio a dose multipla: I dati sono limitati ad uno studio. Dopo la somministrazione di dosi ripetute di metformina cloridrato 500 mg due volte al dì per 7 giorni, in pazienti in età pediatrica la concentrazione di picco nel plasma (C_{max}) e l'esposizione sistemica (AUC_{0-t}) sono diminuite rispettivamente di circa il 33% e il 40%, rispetto ai pazienti adulti diabetici che hanno ricevuto dosi ripetute di 500 mg due volte al dì per 14 giorni. Poiché la dose è titolata individualmente sulla base del controllo della glicemia, tale aspetto è di rilevanza clinica limitata.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Sulla base di studi convenzionali riguardanti sicurezza, farmacologia, tossicità di dosaggi ripetuti, genotossicità, potenziale cancerogeno, riproduzione della tossicità, i dati preclinici non mostrano pericoli particolari per l'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Ogni compressa rivestita con film contiene: Silice colloidale anidra, povidone, macrogol 4000, magnesio stearato, Opadry II 85F29116 clear (polivinil alcool, macrogol 3350, talco).

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

3 anni.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Da conservarsi in luogo asciutto.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Blister termoformati da nastro di PVC/PVDC rigido, sigillati per termosaldatura con nastro di alluminio laccato con resina termosaldante, confezionati in astuccio di cartoncino litografato.

METFORAL 500 mg compresse rivestite con film - 50 *compresse rivestite*

METFORAL 850 mg compresse rivestite con film - 30 *compresse rivestite*

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Laboratori Guidotti S.p.A., Via Livornese 897, Pisa - La Vettola

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

METFORAL 500 mg compresse rivestite con film AIC: 019449014

METFORAL 850 mg compresse rivestite con film AIC: 019449038

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

METFORAL 500 mg compresse rivestite con film

Data della prima autorizzazione: 23 gennaio 1962

Data del rinnovo più recente: 31 maggio 2010

METFORAL 850 mg compresse rivestite con film

Data della prima autorizzazione: 15 novembre 1995

Data del rinnovo più recente: 31 maggio 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO