

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

GLUCOPHAGE 1000 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 1000 mg di metformina cloridrato corrispondenti a 780 mg di metformina base.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Comprese rivestite con film di colore bianco, di forma ovale, biconvesse, con linea di frattura su entrambi i lati della compressa e con incisione «1000» su un lato. La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento del diabete mellito di tipo 2, in particolare in pazienti sovrappeso, quando il regime alimentare controllato e l'esercizio fisico da soli non riescono a produrre un controllo glicemico adeguato.

Negli adulti, Glucophage può essere usato in monoterapia o in associazione con altri agenti antidiabetici orali o con insulina.

Nei bambini a partire da 10 anni di età e negli adolescenti, Glucophage può essere usato in monoterapia o in associazione con insulina.

È stata dimostrata una riduzione delle complicanze correlate al diabete in pazienti adulti sovrappeso affetti da diabete di tipo 2 trattati con metformina come terapia di prima linea in seguito al fallimento del regime dietetico (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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

Monoterapia e associazione con altri agenti antidiabetici orali

La dose di partenza usuale è pari a 500 mg o 850 mg di metformina cloridrato 2 o 3 volte al giorno somministrati durante o dopo i pasti.

Dopo 10 - 15 giorni la dose deve essere adattata in base agli esiti delle misurazioni della glicemia. Un lento incremento della dose può determinare un miglioramento della tollerabilità gastrointestinale.

Nei pazienti che assumono alte dosi di metformina (2 o 3 gr al giorno), è possibile sostituire due compresse rivestite di Glucophage 500 mg con una compressa rivestita di Glucophage 1000 mg.

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

Se è previsto il passaggio da un altro trattamento con agente antidiabetico orale: interrompere la terapia con l'altro agente e iniziare il trattamento con metformina alla dose sopra indicata.

Associazione con insulina

Metformina ed insulina possono essere usate in terapia combinata per ottenere un miglior controllo del glucosio ematico. Metformina cloridrato viene somministrata di norma alla dose iniziale di 500 mg o 850 mg 2 o 3 volte al giorno, mentre la dose di insulina è regolata sulla base delle misurazioni del glucosio ematico.

Anziani

A causa della possibilità di ridotta funzionalità renale in soggetti anziani, la dose di metformina deve essere regolata in base alla funzione renale. È necessario un regolare controllo della funzionalità renale (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con danno 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	3000 mg	Una riduzione della dose può essere presa in considerazione a fronte del peggioramento della funzione renale.
45-59	2000 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.
30-44	1000 mg	La dose iniziale non deve superare metà della dose massima.
< 30	-	Metformina è controindicata.

Popolazione pediatrica

Monoterapia ed associazione con insulina

Glucophage può essere utilizzato nei bambini di età uguale o superiore ai 10 anni e negli adolescenti.

Di norma la dose iniziale è 500 mg o 850 mg di metformina cloridrato una volta al giorno, assunta durante o dopo i pasti.

Dopo 10-15 giorni la dose deve essere adeguata sulla base dei valori di glicemia ematica. Un lento incremento della dose può migliorare la tollerabilità gastrointestinale. La dose massima raccomandata di metformina cloridrato è 2 g al giorno, assunta in 2 o 3 somministrazioni separate.

1. Controindicazioni

Ipersensibilità alla metformina 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 grave (GFR < 30 ml/min).

Condizioni acute potenzialmente in grado di alterare la funzionalità renale come: disidratazione, infezione grave, shock.

Patologie che possano provocare ipossia tissutale (specialmente patologie acute o peggioramento di patologie croniche) come: insufficienza cardiaca scompensata, insufficienza respiratoria, recente infarto miocardico, shock.

Insufficienza epatica, intossicazione alcolica acuta, alcolismo.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Acidosi lattica

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

L'accumulo di metformina si manifesta con il peggioramento acuto della funzionalità renale e aumenta il rischio di acidosi lattica.

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).

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.

Funzionalità renale

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

Funzionalità cardiaca

I pazienti con insufficienza cardiaca sono più a rischio di ipossia ed insufficienza renale. Nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica stabile, la metformina può essere utilizzata attuando un regolare monitoraggio della funzionalità cardiaca e renale.

Nei pazienti con insufficienza cardiaca acuta ed instabile, la metformina è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

Somministrazione di agenti di contrasto iodati

La somministrazione intravascolare di agenti di contrasto iodati negli studi radiologici può portare a nefropatia indotta da mezzo di contrasto. Questo causa l'accumulo di metformina e può aumentare il rischio di acidosi lattica. La somministrazione di metformina cloridrato deve essere interrotta prima o nel momento in cui viene effettuata l'indagine di imaging e non deve essere ripresa finché non siano trascorse almeno 48 ore dall'esame, sempre che la funzione renale sia stata rivalutata e riscontrata stabile (vedere paragrafo 4.2 e 4.5).

Chirurgia

Il trattamento con la metformina deve essere interrotto al momento di un intervento di chirurgia elettiva 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 funzionalità renale sia stata rivalutata e riscontrata stabile.

Popolazione pediatrica

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

Non sono stati rilevati effetti da parte della metformina su crescita e pubertà durante studi clinici controllati della durata di un anno ma non sono disponibili dati a lungo termine relativi a questi punti specifici. Pertanto, si raccomanda di effettuare un attento follow-up degli effetti della metformina su questi parametri nei bambini trattati con questo farmaco, in particolare nei bambini prepuberi.

Bambini di età compresa tra 10 e 12 anni

Solo 15 soggetti di età compresa tra 10 e 12 anni sono stati inclusi negli studi clinici controllati condotti su bambini e adolescenti. Sebbene la valutazione dell'efficacia e della sicurezza della metformina somministrata a questi bambini non differisca dai parametri d'efficacia e sicurezza riscontrati nei bambini d'età superiore e negli adolescenti, si raccomanda particolare cautela nel prescrivere questo farmaco ai bambini di età compresa tra 10 e 12 anni.

Altre precauzioni

Tutti i pazienti devono continuare a seguire una dieta che preveda una regolare distribuzione dell'assunzione di carboidrati durante il giorno. I pazienti in sovrappeso devono continuare a seguire un regime alimentare ad apporto energetico limitato.

I consueti test di laboratorio per il controllo del diabete devono essere effettuati con regolarità.

La 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 sospetto di 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.

L'assunzione di metformina in monoterapia non determina l'insorgenza di ipoglicemia, sebbene si consigli cautela nel caso in cui la stessa sia somministrata in associazione con insulina o altri antidiabetici orali (per es. sulfoniluree o meglitinidi).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Uso concomitante non raccomandato

Alcol

L'intossicazione etilica acuta è associata a un aumento del rischio di acidosi lattica, soprattutto nei casi di digiuno, malnutrizione o compromissione epatica.

Agenti di contrasto iodati

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

Associazioni che richiedono precauzioni 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 attività iperglicemica intrinseca (ad es. glucocorticoidi somministrati per via sistemica e locale e simpaticomimetici)

Possono essere richiesti controlli più frequenti della glicemia, soprattutto all'inizio del trattamento. Se necessario, adeguare la dose della metformina durante la terapia con il rispettivo farmaco e all'interruzione di quest'ultimo.

Trasportatori di cationi organici (OCT)

La metformina è un substrato di entrambi i trasportatori OCT1 e OCT2.

a somministrazione concomitante di metformina con:

inibitori di OCT1 (come il verapamil) possono ridurre l'efficacia di metformina.

induttori di OCT1 (come rifampicina) possono aumentare l'assorbimento gastrointestinale e l'efficacia di metformina.

inibitori di OCT2 (come cimetidina, dolutegravir, ranolazina, trimetoprim, vandetanib, isavuconazolo) possono diminuire l'eliminazione renale di metformina e pertanto portare ad un aumento della concentrazione di metformina nel plasma.

inibitori di entrambi OCT1 e OCT2 (come crizotinib, olaparib) possono alterare l'efficacia e l'eliminazione renale di metformina.

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 viene associato ad un aumento del 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 norma durante la gravidanza, per ridurre il rischio di reazioni avverse correlate all'iperglicemia per la madre e il suo bambino.

La metformina attraversa la placenta con livelli che possono raggiungere le concentrazioni materne.

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 alcun aumento del rischio di anomalie congenite né tossicità feto/neonatale dopo l'esposizione alla metformina nella fase periconcezionale e/o durante la gravidanza.

Esistono prove limitate e contrastanti sull'effetto della metformina sull'esito del peso a lungo termine dei bambini esposti in utero. La metformina non sembra influenzare lo sviluppo motorio e sociale fino a 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 della 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 sono stati notati effetti avversi nei neonati/bambini allattati al seno. Comunque, poiché sono disponibili solo dati limitati, si raccomanda di non allattare al seno durante il trattamento con metformina. E' quindi opportuno decidere se interrompere l'allattamento al seno, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento al seno e il rischio potenziale di effetti avversi sul bambino.

Fertilità

La fertilità dei ratti maschi e femmine non è stata influenzata dalla metformina somministrata a dosi fino a 600 mg/kg/die, che sono approssimativamente pari a tre volte la massima dose giornaliera raccomandata nell'uomo calcolata in base all'area della superficie corporea.

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

La metformina in monoterapia non determina ipoglicemia, pertanto non ha alcun effetto sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

Tuttavia i pazienti devono essere avvertiti in merito al rischio di insorgenza di ipoglicemia, nel caso in cui la metformina sia usata in associazione con altri agenti antidiabetici (sulfoniluree, insulina o meglitinidi).

4.8 Effetti indesiderati

All'inizio del trattamento gli effetti indesiderati più comuni sono nausea, vomito, diarrea, dolori addominali e perdita dell'appetito che, nella maggior parte dei casi, si risolvono spontaneamente. Per prevenire l'insorgere di questi sintomi, si raccomanda di assumere la metformina in 2 o 3 dosi giornaliere e di incrementare la dose lentamente.

Durante il trattamento con metformina possono verificarsi i seguenti effetti indesiderati. La frequenza è definita come segue: molto comune $\geq 1/10$; comune $\geq 1/100$, $< 1/10$; non comune $\geq 1/1.000$, $< 1/100$; raro $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$; molto raro $< 1/10.000$.

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

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 del sistema nervoso

Comune

- Alterazione del gusto

Patologie gastrointestinali

Molto comune

- Disturbi gastrointestinali quali nausea, vomito, diarrea, dolore addominale e perdita di appetito. Questi effetti indesiderati si verificano più frequentemente nelle fasi iniziali della terapia e si risolvono spontaneamente nella maggior parte dei casi. Per prevenirne l'insorgenza, si raccomanda l'assunzione di metformina in 2 o 3 dosi giornaliere durante o dopo i pasti. Un incremento lento della dose può inoltre determinare un miglioramento della tollerabilità gastrointestinale.

Patologie epatobiliari

Molto raro

- Casi isolati di alterazioni dei test di funzionalità epatica o epatite che si sono risolte in seguito a interruzione del trattamento con metformina

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Molto raro

- Reazioni cutanee come eritema, prurito, orticaria

Popolazione pediatrica

Nell'ambito di dati clinici pubblicati e successivi alla commercializzazione e in studi clinici controllati in una limitata popolazione pediatrica di età compresa tra 10 e 16 anni, trattata per un periodo di 1 anno, la natura e la gravità degli eventi avversi segnalati erano simili a quelle riportati negli adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Non è stata osservata ipoglicemia con dosi di metformina fino a 85 g, sebbene in alcuni casi si sia verificata insorgenza di acidosi lattica. Elevati sovradosaggi di metformina o rischi concomitanti possono condurre ad acidosi lattica. L'acidosi lattica è un'emergenza medica e deve essere trattata in ospedale. Il metodo più efficace per rimuovere lattato e metformina è l'emodialisi.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci ipoglicemizzanti. Biguanidi; Codice ATC: A10BA02

Meccanismo d'azione

La metformina è una biguanide con effetti antiperglicemici sull'iperglicemia sia basale che postprandiale. Non stimola la secrezione di insulina e pertanto non causa ipoglicemia.

La metformina riduce l'iperinsulinemia basale e, in combinazione con l'insulina, riduce il fabbisogno di insulina.

La metformina esercita il suo effetto antiperglicemico attraverso molteplici meccanismi:

- La metformina riduce la produzione di glucosio epatico.
- La metformina facilita la captazione e l'utilizzo del glucosio periferico, in parte aumentando l'azione dell'insulina.

La metformina altera il turnover del glucosio nell'intestino: aumenta la captazione dalla circolazione e diminuisce l'assorbimento dal cibo. Ulteriori meccanismi attribuiti all'intestino comprendono un aumento del rilascio del glucagon-like peptide 1 (GLP-1) e una diminuzione del riassorbimento degli acidi biliari. La metformina altera il microbioma intestinale.

La metformina può migliorare il profilo lipidico nei soggetti iperlipidemici.

Negli studi clinici, l'uso della metformina è stato associato a un peso corporeo stabile o ad una modesta perdita di peso.

La metformina è un attivatore dell'adenosina monofosfato-protein-chinasi (AMPK) e aumenta la capacità di trasporto di tutti i tipi di trasportatori di glucosio di membrana (GLUT).

Efficacia clinica

Lo studio prospettico randomizzato (UKPDS) ha stabilito i benefici a lungo termine di un controllo intensivo della glicemia nei pazienti adulti con diabete di tipo 2.

L'analisi dei risultati per i pazienti in sovrappeso trattati con metformina in seguito al fallimento del solo regime dietetico ha dimostrato:

- una riduzione significativa del rischio assoluto di qualsiasi complicazione correlata a diabete nel gruppo trattato con metformina (29,8 eventi/1000 paziente-anni) rispetto al solo regime dietetico (43,3 eventi/1000 paziente-anni), $p=0,0023$, e rispetto ai gruppi in trattamento con sulfonilurea in

associazione e insulina in monoterapia (40,1 eventi/1000 paziente-anni), $p=0,0034$;

- una riduzione significativa del rischio assoluto di mortalità correlata a diabete: metformina 7,5 eventi/1000 paziente-anni, solo regime dietetico 12,7 eventi/1000 paziente-anni, $p=0,017$;
- una riduzione significativa del rischio assoluto di mortalità complessiva: metformina 13,5 eventi/1000 paziente-anni rispetto al solo regime dietetico 20,6 eventi/1000 paziente-anni ($p=0,011$), e rispetto ai gruppi in trattamento con sulfonilurea in associazione e insulina in monoterapia 18,9 eventi/1000 paziente-anni ($p=0,021$);
- una riduzione significativa del rischio assoluto di infarto miocardico: metformina 11 eventi/1000 pazienti-anni, solo regime dietetico 18 eventi/1000 pazienti-anni ($p=0,01$).

Per la metformina usata come terapia di seconda linea, in associazione con una sulfonilurea, non sono stati dimostrati benefici relativi agli esiti clinici.

Nel diabete di tipo 1, l'associazione di metformina e insulina è stata usata in pazienti selezionati, ma i benefici clinici di questa associazione non sono stati stabiliti formalmente.

Popolazione pediatrica

Studi clinici controllati condotti su una limitata popolazione pediatrica di età compresa tra 10 e 16 anni trattata per 1 anno hanno dimostrato una risposta simile a quella evidenziata dagli adulti in relazione al controllo glicemico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo la somministrazione di una dose orale di metformina cloridrato compresse, la massima concentrazione plasmatica (C_{max}) è raggiunta approssimativamente in 2,5 ore (t_{max}). La biodisponibilità assoluta di una compressa da 500 mg o 850 mg di metformina cloridrato è circa del 50-60% nei soggetti sani. Dopo l'assunzione di una dose orale, la frazione non assorbita recuperata nelle feci era pari al 20-30%.

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

Alle dosi e schemi posologici di metformina raccomandati, le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario sono raggiunte entro 24-48 ore e sono generalmente inferiori a 1 microgrammo/ml. Nel corso di studi clinici controllati, i massimi livelli plasmatici di metformina (C_{max}) non superavano 5 microgrammi/ml, anche alle dosi massime.

L'assunzione di cibo diminuisce l'entità e ritarda leggermente l'assorbimento di metformina. In seguito alla somministrazione orale di una compressa da 850 mg, è stato osservato un picco di concentrazione plasmatica inferiore del 40%, una diminuzione del 25% della AUC (area sotto la curva) e un prolungamento di 35 minuti del tempo necessario a raggiungere la concentrazione plasmatica massima. La rilevanza clinica di questi dati non è nota.

Distribuzione

Il legame con le proteine plasmatiche è trascurabile. La metformina si distribuisce negli eritrociti. Il picco ematico è inferiore rispetto al picco plasmatico e compare approssimativamente nello stesso momento. Gli eritrociti rappresentano molto probabilmente un compartimento di distribuzione secondario. Il volume medio di distribuzione (Vd) varia da 63 a 276 l.

Metabolismo

La metformina viene escreta inalterata nelle urine. Non sono stati individuati metaboliti nell'uomo.

Eliminazione

La clearance renale della metformina è pari a > 400 ml/min, e ciò indica che la metformina è eliminata tramite filtrazione glomerulare e secrezione tubulare. In seguito ad assunzione di 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.

Caratteristiche in gruppi specifici di pazienti

Danno renale

I dati disponibili in soggetti con insufficienza renale moderata sono scarsi, e non è possibile effettuare una stima attendibile dell'esposizione sistemica alla metformina in questo sottogruppo di pazienti rispetto ai soggetti con funzionalità renale normale. Pertanto, l'adattamento della dose deve avvenire sulla base di considerazioni di efficacia clinica/tollerabilità (vedere paragrafo 4.2).

Popolazione pediatrica

Studio con dose singola: In seguito all'assunzione di dosi singole di 500 mg di metformina cloridrato i pazienti pediatrici hanno evidenziato un profilo farmacocinetico simile a quello osservato negli adulti sani.

Studio con dosi multiple: I dati sono limitati a un solo studio. In seguito alla somministrazione di dosi ripetute da 500 mg due volte al giorno per 7 giorni in pazienti pediatrici, le concentrazioni plasmatiche massime (C_{max}) e l'esposizione sistemica (AUC_{0-t}) risultavano rispettivamente ridotte di circa il 33% e il 40% rispetto ad adulti diabetici che avevano ricevuto dosi ripetute di 500 mg due volte al giorno per 14 giorni. Poiché la dose è titolata individualmente in base agli esiti del controllo glicemico, questo dato ha una rilevanza clinica limitata.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza, farmacologia, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità della riproduzione.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Povidone K 30

Magnesio stearato

Film di rivestimento

Ipromellosa

Macrogol 400

Macrogol 8000.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

1(x30), 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 180 o 600 compresse in confezioni blister (PVC-alluminio)

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bruno Farmaceutici S.p.A.
Via delle Ande, 15
00144 Roma
Italia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

20 compresse rivestite con film in blister (PVC-all) AIC n 017758032
30 compresse rivestite con film in blister (PVC-all) AIC n 017758044
50 compresse rivestite con film in blister (PVC-all) AIC n 017758057
60 compresse rivestite con film in blister (PVC-all) AIC n 017758069
90 compresse rivestite con film in blister (PVC-all) AIC n 017758071
100 compresse rivestite con film in blister (PVC-all) AIC n 017758083
120 compresse rivestite con film in blister (PVC-all) AIC n 017758095
180 compresse rivestite con film in blister (PVC-all) AIC n 017758107
600 compresse rivestite con film in blister (PVC-all) AIC n 017758119

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

12 febbraio 2002 / 1 ottobre 2002

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

GLUCOPHAGE 850 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 850 mg di metformina cloridrato corrispondenti a 662,9 mg di metformina base.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compresse rivestite con film di colore bianco, di forma circolare, convesse.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento del diabete mellito di tipo 2, in particolare in pazienti sovrappeso, quando il regime alimentare controllato e l'esercizio fisico da soli non riescono a produrre un controllo glicemico adeguato.

Negli adulti, Glucophage può essere usato in monoterapia o in associazione con altri agenti antidiabetici orali o con insulina.

Nei bambini a partire da 10 anni di età e negli adolescenti, Glucophage può essere usato in monoterapia o in associazione con insulina.

È stata dimostrata una riduzione delle complicanze correlate al diabete in pazienti adulti sovrappeso affetti da diabete di tipo 2 trattati con metformina come terapia di prima linea in seguito al fallimento del regime dietetico (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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

Monoterapia e associazione con altri agenti antidiabetici orali

La dose di partenza usuale è pari a 500 mg o 850 mg di metformina cloridrato 2 o 3 volte al giorno somministrati durante o dopo i pasti.

Dopo 10 - 15 giorni la dose deve essere adattata in base agli esiti delle misurazioni della glicemia. Un lento incremento della dose può determinare un miglioramento della tollerabilità gastrointestinale.

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

Se è previsto il passaggio da un altro trattamento con agente antidiabetico orale: interrompere la terapia con l'altro agente e iniziare il trattamento con metformina alla dose sopra indicata.

Associazione con insulina

Metformina ed insulina possono essere usate in terapia combinata per ottenere un miglior controllo del glucosio ematico. Metformina cloridrato viene somministrata di norma alla dose iniziale di 500 mg o 850 mg 2 o 3 volte al giorno, mentre la dose di insulina è regolata sulla base delle misurazioni del glucosio ematico.

Anziani

A causa della possibilità di ridotta funzionalità renale in soggetti anziani, la dose di metformina deve essere regolata in base alla funzione renale. È necessario un regolare controllo della funzionalità renale (vedere paragrafo 4.4).

Danno 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	3000 mg	Una riduzione della dose può essere presa in considerazione a fronte del peggioramento della funzione renale.
45-59	2000 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.
30-44	1000 mg	La dose iniziale non deve superare metà della dose massima.
< 30	-	Metformina è controindicata.

Popolazione pediatrica

Monoterapia ed associazione con insulina

Glucophage può essere utilizzato nei bambini di età uguale o superiore ai 10 anni e negli adolescenti.

Di norma la dose iniziale è 500 mg o 850 mg di metformina cloridrato una volta al giorno, assunta durante o dopo i pasti.

Dopo 10-15 giorni la dose deve essere adeguata sulla base dei valori di glucosio ematico. Un lento incremento della dose può migliorare la tollerabilità gastrointestinale. La dose massima raccomandata di metformina cloridrato è 2 g al giorno, assunta in 2 o 3 somministrazioni separate.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità alla metformina 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 grave (GFR < 30 ml/min).

Condizioni acute potenzialmente in grado di alterare la funzionalità renale come: disidratazione, infezione grave, shock.

Patologie che possano provocare ipossia tissutale (specialmente patologie acute o peggioramento di patologie croniche) come: insufficienza cardiaca scompensata, insufficienza respiratoria, recente infarto miocardico, shock.

Insufficienza epatica, intossicazione alcolica acuta, alcolismo.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Acidosi lattica

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

L'accumulo di metformina si manifesta con il peggioramento acuto della funzionalità renale e aumenta il rischio di acidosi lattica.

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).

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.

Funzionalità renale

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

Funzionalità cardiaca

I pazienti con insufficienza cardiaca sono più a rischio di ipossia ed insufficienza renale. Nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica stabile, la metformina può essere utilizzata attuando un regolare monitoraggio della funzionalità cardiaca e renale.

Nei pazienti con insufficienza cardiaca acuta ed instabile, la metformina è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

Somministrazione di agenti di contrasto iodati

La somministrazione intravascolare di agenti di contrasto iodati negli studi radiologici può portare a nefropatia indotta da mezzo di contrasto. Questo causa l'accumulo di metformina e può aumentare il rischio di acidosi lattica. La somministrazione di metformina cloridrato deve essere interrotta prima o nel momento in cui viene effettuata l'indagine di imaging e non deve essere ripresa finché non siano trascorse almeno 48 ore dall'esame, sempre che la funzionalità renale sia stata rivalutata e riscontrata stabile (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

Chirurgia

Il trattamento con la metformina deve essere interrotto al momento di un intervento di chirurgia elettiva 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 funzionalità renale sia stata rivalutata e riscontrata stabile.

Popolazione pediatrica

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

Non sono stati rilevati effetti da parte della metformina su crescita e pubertà durante studi clinici controllati della durata di un anno ma non sono disponibili dati a lungo termine relativi a questi punti specifici. Pertanto, si raccomanda di effettuare un attento follow-up degli effetti della metformina su questi parametri nei bambini trattati con questo farmaco, in particolare nei bambini prepuberi.

Bambini di età compresa tra 10 e 12 anni

Solo 15 soggetti di età compresa tra 10 e 12 anni sono stati inclusi negli studi clinici controllati condotti su bambini e adolescenti. Sebbene la valutazione dell'efficacia e della sicurezza della metformina somministrata a questi bambini non differisca dai parametri d'efficacia e sicurezza riscontrati nei bambini d'età superiore e negli adolescenti, si raccomanda particolare cautela nel prescrivere questo farmaco ai bambini di età compresa tra 10 e 12 anni.

Altre precauzioni

Tutti i pazienti devono continuare a seguire una dieta che preveda una regolare distribuzione dell'assunzione di carboidrati durante il giorno. I pazienti in sovrappeso devono continuare a seguire un regime alimentare ad apporto energetico limitato.

I consueti test di laboratorio per il controllo del diabete devono essere effettuati con regolarità.

La 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 sospetto di 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.

L'assunzione di metformina in monoterapia non determina l'insorgenza di ipoglicemia, sebbene si consigli cautela nel caso in cui la stessa sia somministrata in associazione con insulina o altri antidiabetici orali (per es. sulfoniluree o meglitinidi).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Uso concomitante non raccomandato

Alcol

L'intossicazione etilica acuta è associata a un aumento del rischio di acidosi lattica, soprattutto nei casi di digiuno, malnutrizione o compromissione epatica.

Agenti di contrasto iodati

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

Associazioni che richiedono precauzioni 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 attività iperglicemica intrinseca (ad es. glucocorticoidi somministrati per via sistemica e locale e simpaticomimetici)

Possono essere richiesti controlli più frequenti della glicemia, soprattutto all'inizio del trattamento. Se necessario, adeguare la dose della metformina durante la terapia con il rispettivo farmaco e all'interruzione di quest'ultimo.

Trasportatori di cationi organici (OCT)

La metformina è un substrato di entrambi i trasportatori OCT1 e OCT2.

la somministrazione concomitante di metformina con:

inibitori di OCT1 (come il verapamil) possono ridurre l'efficacia di metformina.

induttori di OCT1 (come rifampicina) possono aumentare l'assorbimento gastrointestinale e l'efficacia di metformina.

inibitori di OCT2 (come cimetidina, dolutegravir, ranolazina, trimetoprim, vandetanib, isavuconazolo) possono diminuire l'eliminazione renale di metformina e pertanto portare ad un aumento della concentrazione di metformina nel plasma.

inibitori di entrambi OCT1 e OCT2 (come crizotinib, olaparib) possono alterare l'efficacia e l'eliminazione renale di metformina.

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 viene associato ad un aumento del 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 norma durante la gravidanza, per ridurre il rischio di reazioni avverse correlate all'iperglicemia per la madre e il suo bambino.

La metformina attraversa la placenta con livelli che possono raggiungere le concentrazioni materne.

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 alcun aumento del rischio di anomalie congenite né tossicità feto/neonatale dopo l'esposizione alla metformina nella fase periconcezionale e/o durante la gravidanza.

Esistono prove limitate e contrastanti sull'effetto della metformina sull'esito del peso a lungo termine dei bambini esposti in utero. La metformina non sembra influenzare lo sviluppo motorio e sociale fino a 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 della 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 sono stati notati effetti avversi nei neonati/bambini allattati al seno. Comunque, poiché sono disponibili solo dati limitati, si raccomanda di non allattare al seno durante il trattamento con metformina. E' quindi opportuno decidere se interrompere l'allattamento al seno, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento al seno e il rischio potenziale di effetti avversi sul bambino.

Fertilità

La fertilità dei ratti maschi e femmine non è stata influenzata dalla metformina somministrata a dosi fino a 600 mg/kg/die, che sono approssimativamente pari a tre volte la massima dose giornaliera raccomandata nell'uomo calcolata in base all'area della superficie corporea.

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

La metformina in monoterapia non determina ipoglicemia, pertanto non ha alcun effetto sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

Tuttavia i pazienti devono essere avvertiti in merito al rischio di insorgenza di ipoglicemia, nel caso in cui la metformina sia usata in associazione con altri agenti antidiabetici (sulfoniluree, insulina o meglitinidi).

4.8 Effetti indesiderati

All'inizio del trattamento gli effetti indesiderati più comuni sono nausea, vomito, diarrea, dolori addominali e perdita dell'appetito che, nella maggior parte dei casi, si risolvono spontaneamente. Per prevenire l'insorgere di questi sintomi, si raccomanda di assumere la metformina in 2 o 3 dosi giornaliere e di incrementare la dose lentamente.

Durante il trattamento con metformina possono verificarsi i seguenti effetti indesiderati. La frequenza è definita come segue: molto comune 1/10; comune >1/100, <1/10; non comune >1/1.000, <1/100; raro >1/10.000, <1/1.000; molto raro <1/10.000.

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

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 del sistema nervoso

Comune

- Alterazione del gusto

Patologie gastrointestinali

Molto comune

- Disturbi gastrointestinali quali nausea, vomito, diarrea, dolore addominale e perdita di appetito. Questi effetti indesiderati si verificano più frequentemente nelle fasi iniziali della terapia e si risolvono spontaneamente nella maggior parte dei casi. Per prevenirne l'insorgenza, si raccomanda l'assunzione di metformina in 2 o 3 dosi giornaliere durante o dopo i pasti. Un incremento lento della dose può inoltre determinare un miglioramento della tollerabilità gastrointestinale.

Patologie epatobiliari

Molto raro

- Casi isolati di alterazioni dei test di funzionalità epatica o epatite che si sono risolte in seguito a interruzione del trattamento con metformina

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Molto raro

- Reazioni cutanee come eritema, prurito, orticaria

Popolazione pediatrica

Nell'ambito di dati clinici pubblicati e successivi alla commercializzazione e in studi clinici controllati in una limitata popolazione pediatrica di età compresa tra 10 e 16 anni, trattata per un periodo di 1 anno, la natura e la gravità degli eventi avversi segnalati erano simili a quelle riportati negli adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio

continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa seria sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Non è stata osservata ipoglicemia con dosi di metformina fino a 85 g, sebbene in alcuni casi si sia verificata insorgenza di acidosi lattica. Elevati sovradosaggi di metformina o rischi concomitanti possono condurre ad acidosi lattica. L'acidosi lattica è un'emergenza medica e deve essere trattata in ospedale. Il metodo più efficace per rimuovere lattato e metformina è l'emodialisi.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci ipoglicemizzanti. Biguanidi; Codice ATC: A10BA02

Meccanismo d'azione

La metformina è una biguanide con effetti antiperglicemici sull'iperglicemia sia basale che postprandiale. Non stimola la secrezione di insulina e pertanto non causa ipoglicemia.

La metformina riduce l'iperinsulinemia basale e, in combinazione con l'insulina, riduce il fabbisogno di insulina.

La metformina esercita il suo effetto antiperglicemico attraverso molteplici meccanismi:

- La metformina riduce la produzione di glucosio epatico.
- La metformina facilita la captazione e l'utilizzo del glucosio periferico, in parte aumentando l'azione dell'insulina.

La metformina altera il turnover del glucosio nell'intestino: aumenta la captazione dalla circolazione e diminuisce l'assorbimento dal cibo. Ulteriori meccanismi attribuiti all'intestino comprendono un aumento del rilascio del glucagon-like peptide 1 (GLP-1) e una diminuzione del riassorbimento degli acidi biliari. La metformina altera il microbioma intestinale.

La metformina può migliorare il profilo lipidico nei soggetti iperlipidemici.

Negli studi clinici, l'uso della metformina è stato associato a un peso corporeo stabile o ad una modesta perdita di peso.

La metformina è un attivatore dell'adenosina monofosfato-protein-chinasi (AMPK) e aumenta la capacità di trasporto di tutti i tipi di trasportatori di glucosio di membrana (GLUT).

Efficacia clinica

Lo studio prospettico randomizzato (UKPDS) ha stabilito i benefici a lungo termine di un controllo intensivo della glicemia nei pazienti adulti con diabete di tipo 2.

L'analisi dei risultati per i pazienti in sovrappeso trattati con metformina in seguito al fallimento del solo regime dietetico ha dimostrato:

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

Per la metformina usata come terapia di seconda linea, in associazione con una sulfonilurea, non sono stati dimostrati benefici relativi agli esiti clinici.

Nel diabete di tipo 1, l'associazione di metformina e insulina è stata usata in pazienti selezionati, ma i benefici clinici di questa associazione non sono stati stabiliti formalmente.

Popolazione pediatrica

Studi clinici controllati condotti su una limitata popolazione pediatrica di età compresa tra 10 e 16 anni trattata per 1 anno hanno dimostrato una risposta simile a quella evidenziata dagli adulti in relazione al controllo glicemico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo la somministrazione di una dose orale di metformina cloridrato compresse, la massima concentrazione plasmatica (C_{max}) è raggiunta approssimativamente in 2,5 ore (t_{max}). La biodisponibilità assoluta di una compressa da 500 mg o 850 mg di metformina cloridrato è circa del 50-60% nei soggetti sani. Dopo l'assunzione di una dose orale, la frazione non assorbita recuperata nelle feci era pari al 20-30%.

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

Alle dosi e schemi posologici di metformina raccomandati, le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario sono raggiunte entro 24-48 ore e sono generalmente inferiori a 1 microgrammo/ml. Nel corso di studi clinici controllati, i massimi livelli plasmatici di metformina (C_{max}) non superavano 5 microgrammi/ml, anche alle dosi massime.

L'assunzione di cibo diminuisce l'entità e ritarda leggermente l'assorbimento di metformina. In seguito alla somministrazione orale di una compressa da 850 mg, è stato osservato un picco di concentrazione plasmatica inferiore del 40%, una diminuzione del 25% della AUC (area sotto la curva) e un prolungamento di 35 minuti del tempo necessario a raggiungere la concentrazione plasmatica massima. La rilevanza clinica di questi dati non è nota.

Distribuzione

Il legame con le proteine plasmatiche è trascurabile. La metformina si distribuisce negli eritrociti. Il picco ematico è inferiore rispetto al picco plasmatico e compare approssimativamente nello stesso momento. Gli eritrociti rappresentano molto probabilmente un compartimento di distribuzione secondario. Il volume medio di distribuzione (V_d) varia da 63 a 276 l.

Metabolismo

La metformina viene escreta inalterata nelle urine. Non sono stati individuati metaboliti nell'uomo.

Eliminazione

La clearance renale della metformina è pari a > 400 ml/min, e ciò indica che la metformina è eliminata tramite filtrazione glomerulare e secrezione tubulare. In seguito ad assunzione di 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.

Caratteristiche in gruppi specifici di pazienti

Danno renale

I dati disponibili in soggetti con insufficienza renale moderata sono scarsi, e non è possibile effettuare una stima attendibile dell'esposizione sistemica alla metformina in questo sottogruppo di pazienti rispetto ai soggetti con funzionalità renale normale. Pertanto, l'adattamento della dose deve avvenire sulla base di considerazioni di efficacia clinica/tollerabilità (vedere paragrafo 4.2).

Popolazione pediatrica

Studio con dose singola: In seguito all'assunzione di dosi singole di 500 mg di metformina cloridrato i pazienti pediatrici hanno evidenziato un profilo farmacocinetico simile a quello osservato negli adulti sani.

Studio con dosi multiple: I dati sono limitati a un solo studio. In seguito alla somministrazione di dosi ripetute da 500 mg due volte al giorno per 7 giorni in pazienti pediatrici, le concentrazioni plasmatiche massime (C_{max}) e l'esposizione sistemica (AUC_{0-t}) risultavano rispettivamente ridotte di circa il 33% e il 40% rispetto ad adulti diabetici che avevano ricevuto dosi ripetute di 500 mg due volte al giorno per 14 giorni. Poiché la dose è titolata individualmente in base agli esiti del controllo glicemico, questo dato ha una rilevanza clinica limitata.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza, farmacologia, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità della riproduzione.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Povidone K 30

Magnesio stearato

Film di rivestimento

Ipromellosa.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

1 (x100), 8, 9, 10, 14, 20, 21, 30, 40, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 120, 300, 600 o 1000 compresse in confezioni blister (PVC-alluminio)
30, 60, 200, 300 o 600 compresse in flaconi in plastica (polietilene ad alta densità) con chiusura a prova di bambino (polipropilene).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bruno Farmaceutici S.p.A.
Via delle Ande, 15
00144 Roma
Italia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

40 compresse rivestite con film in blister (PVC-all) A.I.C. n. 017758020

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

5 novembre 1971 / 1 ottobre 2002

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

GLUCOPHAGE 500 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 500 mg di metformina cloridrato corrispondenti a 390 mg di metformina base.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compresse rivestite con film di colore bianco, di forma circolare, convesse.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento del diabete mellito di tipo 2, in particolare in pazienti sovrappeso, quando il regime alimentare controllato e l'esercizio fisico da soli non riescono a produrre un controllo glicemico adeguato.

Negli adulti, Glucophage può essere usato in monoterapia o in associazione con altri agenti antidiabetici orali o con insulina.

Nei bambini a partire da 10 anni di età e negli adolescenti, Glucophage può essere usato in monoterapia o in associazione con insulina.

È stata dimostrata una riduzione delle complicanze correlate al diabete in pazienti adulti sovrappeso affetti da diabete di tipo 2 trattati con metformina come terapia di prima linea in seguito al fallimento del regime dietetico (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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

Monoterapia e associazione con altri agenti antidiabetici orali

La dose di partenza usuale è pari a 500 mg o 850 mg di metformina cloridrato 2 o 3 volte al giorno somministrati durante o dopo i pasti.

Dopo 10 - 15 giorni la dose deve essere adattata in base agli esiti delle misurazioni della glicemia. Un lento incremento della dose può determinare un miglioramento della tollerabilità gastrointestinale.

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

Se è previsto il passaggio da un altro trattamento con agente antidiabetico orale: interrompere la terapia con l'altro agente e iniziare il trattamento con metformina alla dose sopra indicata.

Associazione con insulina

Metformina ed insulina possono essere usate in terapia combinata per ottenere un miglior controllo del glucosio ematico. Metformina cloridrato viene somministrata di norma alla dose iniziale di 500 mg o 850 mg 2 o 3 volte al giorno, mentre la dose di insulina è regolata sulla base delle misurazioni del glucosio ematico.

Anziani

A causa della possibilità di ridotta funzionalità renale in soggetti anziani, la dose di metformina deve essere regolata in base alla funzione renale. È necessario un regolare controllo della funzionalità renale (vedere paragrafo 4.4).

Danno 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	3000 mg	Una riduzione della dose può essere presa in considerazione a fronte del peggioramento della funzione renale.
45-59	2000 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	1000 mg	
< 30	-	Metformina è controindicata.

Popolazione pediatrica

Monoterapia ed associazione con insulina

Glucophage può essere utilizzato nei bambini di età uguale o superiore ai 10 anni e negli adolescenti.

Di norma la dose iniziale è 500 mg o 850 mg di metformina cloridrato una volta al giorno, assunta durante o dopo i pasti.

Dopo 10-15 giorni la dose deve essere adeguata sulla base dei valori di glucosio ematico. Un lento incremento della dose può migliorare la tollerabilità gastrointestinale. La dose massima raccomandata di metformina cloridrato è 2 g al giorno, assunta in 2 o 3 somministrazioni separate.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità alla metformina 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 grave (GFR < 30 ml/min).

Condizioni acute potenzialmente in grado di alterare la funzionalità renale come: disidratazione, infezione grave, shock.

Patologie che possano provocare ipossia tissutale (specialmente patologie acute o peggioramento di patologie croniche) come: insufficienza cardiaca scompensata, insufficienza respiratoria, recente infarto miocardico, shock.

Insufficienza epatica, intossicazione alcolica acuta, alcolismo.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Acidosi lattica

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

L'accumulo di metformina si manifesta con il peggioramento acuto della funzionalità renale e aumenta il rischio di acidosi lattica.

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).

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.

Funzionalità renale

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

Funzionalità cardiaca

I pazienti con insufficienza cardiaca sono più a rischio di ipossia e di insufficienza renale. Nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica stabile, la metformina può essere utilizzata attuando un regolare monitoraggio della funzionalità cardiaca e renale.

Nei pazienti con insufficienza cardiaca acuta ed instabile, la metformina è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

Somministrazione di agenti di contrasto iodati

La somministrazione intravascolare di agenti di contrasto iodati negli studi radiologici può portare a nefropatia indotta da mezzo di contrasto. Questo causa l'accumulo di metformina e può aumentare il rischio di acidosi lattica. La somministrazione di metformina cloridrato deve essere interrotta prima o nel momento in cui viene effettuata l'indagine di imaging e non deve essere ripresa finché non siano trascorse almeno 48 ore dall'esame, a condizione che la funzione renale sia stata rivalutata e riscontrata stabile (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

Chirurgia

Il trattamento con la metformina deve essere interrotto al momento di un intervento di chirurgia elettiva 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 funzionalità renale sia stata rivalutata e riscontrata stabile.

Popolazione pediatrica

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

Non sono stati rilevati effetti da parte della metformina su crescita e pubertà durante studi clinici controllati della durata di un anno ma non sono disponibili dati a lungo termine relativi a questi punti specifici. Pertanto, si raccomanda di effettuare un attento follow-up degli effetti della metformina su questi parametri nei bambini trattati con questo farmaco, in particolare nei bambini prepuberi.

Bambini di età compresa tra 10 e 12 anni

Solo 15 soggetti di età compresa tra 10 e 12 anni sono stati inclusi negli studi clinici controllati condotti su bambini e adolescenti. Sebbene la valutazione dell'efficacia e della sicurezza della metformina somministrata a questi bambini non differisca dai parametri d'efficacia e sicurezza riscontrati nei bambini d'età superiore e negli adolescenti, si raccomanda particolare cautela nel prescrivere questo farmaco ai bambini di età compresa tra 10 e 12 anni.

Altre precauzioni

Tutti i pazienti devono continuare a seguire una dieta che preveda una regolare distribuzione dell'assunzione di carboidrati durante il giorno. I pazienti in sovrappeso devono continuare a seguire un regime alimentare ad apporto energetico limitato.

I consueti test di laboratorio per il controllo del diabete devono essere effettuati con regolarità.

La 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 sospetto di 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.

L'assunzione di metformina in monoterapia non determina l'insorgenza di ipoglicemia, sebbene si consigli cautela nel caso in cui la stessa sia somministrata in associazione con insulina o altri antidiabetici orali (per es. sulfoniluree o meglitinidi).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Uso concomitante non raccomandato

Alcol

L'intossicazione etilica acuta è associata a un aumento del rischio di acidosi lattica, soprattutto nei casi di digiuno, malnutrizione o compromissione epatica.

Agenti di contrasto iodati

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

Associazioni che richiedono precauzioni 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 attività iperglicemica intrinseca (ad es. glucocorticoidi somministrati per via sistemica e locale) e simpaticomimetici)

Possono essere richiesti controlli più frequenti della glicemia, soprattutto all'inizio del trattamento. Se necessario, adeguare la dose della metformina durante la terapia con il rispettivo farmaco e all'interruzione di quest'ultimo.

Trasportatori di cationi organici (OCT)

La metformina è un substrato di entrambi i trasportatori OCT1 e OCT2.

La somministrazione concomitante di metformina con:

inibitori di OCT1 (come il verapamil) possono ridurre l'efficacia di metformina.

induttori di OCT1 (come rifampicina) possono aumentare l'assorbimento gastrointestinale e l'efficacia di metformina.

inibitori di OCT2 (come cimetidina, dolutegravir, ranolazina, trimetoprim, vandetanib, isavuconazolo) possono diminuire l'eliminazione renale di metformina e pertanto portare ad un aumento della concentrazione di metformina nel plasma.

inibitori di entrambi OCT1 e OCT2 (come crizotinib, olaparib) possono alterare l'efficacia e l'eliminazione renale di metformina.

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 viene associato ad un aumento del 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 norma durante la gravidanza, per ridurre il rischio di reazioni avverse correlate all'iperglicemia per la madre e il suo bambino.

La metformina attraversa la placenta con livelli che possono raggiungere le concentrazioni materne.

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 feto/neonatale dopo l'esposizione alla metformina nella fase periconcezionale e/o durante la gravidanza.

Esistono prove limitate e contrastanti sull'effetto della metformina sull'esito del peso a lungo termine dei bambini esposti in utero. La metformina non sembra influenzare lo sviluppo motorio e sociale fino a 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 della metformina può essere preso in considerazione durante la gravidanza e nella fase periconcenzionale in aggiunta o in alternativa all'insulina.

Allattamento

La metformina viene escreta nel latte materno umano. Non sono stati notati effetti avversi nei neonati/bambini allattati al seno. Comunque, poiché sono disponibili solo dati limitati, si raccomanda di non allattare al seno durante il trattamento con metformina. È quindi opportuno decidere se interrompere l'allattamento al seno, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento al seno e il rischio potenziale di effetti avversi sul bambino.

Fertilità

La fertilità dei ratti maschi e femmine non è stata influenzata dalla metformina somministrata a dosi fino a 600 mg/kg/die, che sono approssimativamente pari a tre volte la massima dose giornaliera raccomandata nell'uomo calcolata in base all'area della superficie corporea.

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

La metformina in monoterapia non determina ipoglicemia, pertanto non ha alcun effetto sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

Tuttavia i pazienti devono essere avvertiti in merito al rischio di insorgenza di ipoglicemia, nel caso in cui la metformina sia usata in associazione con altri agenti antidiabetici (sulfoniluree, insulina o meglitinidi).

4.8 Effetti indesiderati

All'inizio del trattamento gli effetti indesiderati più comuni sono nausea, vomito, diarrea, dolori addominali e perdita dell'appetito che, nella maggior parte dei casi, si risolvono spontaneamente. Per prevenire l'insorgere di questi sintomi, si raccomanda di assumere la metformina in 2 o 3 dosi giornaliere e di incrementare la dose lentamente.

Durante il trattamento con metformina possono verificarsi i seguenti effetti indesiderati. La frequenza è definita come segue: molto comune $\geq 1/10$; comune $\geq 1/100$, $< 1/10$; non comune $\geq 1/1.000$, $< 1/100$; raro $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$; molto raro $< 1/10.000$.

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

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 del sistema nervoso

Comune

- Alterazione del gusto

Patologie gastrointestinali

Molto comune

- Disturbi gastrointestinali quali nausea, vomito, diarrea, dolore addominale e perdita di appetito. Questi effetti indesiderati si verificano più frequentemente nelle fasi iniziali della terapia e si risolvono spontaneamente nella maggior parte dei casi. Per prevenirne l'insorgenza, si raccomanda l'assunzione di metformina in 2 o 3 dosi giornaliere durante o dopo i pasti. Un incremento lento della dose può inoltre determinare un miglioramento della tollerabilità gastrointestinale.

Patologie epatobiliari

Molto raro

- Casi isolati di alterazioni dei test di funzionalità epatica o epatite che si sono risolte in seguito a interruzione del trattamento con metformina

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Molto raro

- Reazioni cutanee come eritema, prurito, orticaria

Popolazione pediatrica

Nell'ambito di dati clinici pubblicati e successivi alla commercializzazione e in studi clinici controllati in una limitata popolazione pediatrica di età compresa tra 10 e 16 anni, trattata per un periodo di 1 anno, la natura e la gravità degli eventi avversi segnalati erano simili a quelle riportati negli adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Non è stata osservata ipoglicemia con dosi di metformina fino a 85 g, sebbene in alcuni casi si sia verificata insorgenza di acidosi lattica. Elevati sovradosaggi di metformina o rischi concomitanti possono condurre ad acidosi lattica. L'acidosi lattica è un'emergenza medica e deve essere trattata in ospedale. Il metodo più efficace per rimuovere lattato e metformina è l'emodialisi.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci ipoglicemizzanti. Biguanidi; Codice ATC: A10BA02

Meccanismo d'azione

La metformina è una biguanide con effetti antiperglicemici sull'iperglicemia sia basale che postprandiale. Non stimola la secrezione di insulina e pertanto non causa ipoglicemia.

La metformina riduce l'iperinsulinemia basale e, in combinazione con l'insulina, riduce il fabbisogno di insulina.

La metformina esercita il suo effetto antiperglicemico attraverso molteplici meccanismi:

- La metformina riduce la produzione di glucosio epatico.
- La metformina facilita la captazione e l'utilizzo del glucosio periferico, in parte aumentando l'azione dell'insulina.

La metformina altera il turnover del glucosio nell'intestino: aumenta la captazione dalla circolazione e diminuisce l'assorbimento dal cibo. Ulteriori meccanismi attribuiti all'intestino comprendono un aumento del rilascio del glucagon-like peptide 1 (GLP-1) e una diminuzione del riassorbimento degli acidi biliari. La metformina altera il microbioma intestinale.

La metformina può migliorare il profilo lipidico nei soggetti iperlipidemici.

Negli studi clinici, l'uso della metformina è stato associato a un peso corporeo stabile o ad una modesta perdita di peso.

La metformina è un attivatore dell'adenosina monofosfato-protein-chinasi (AMPK) e aumenta la capacità di trasporto di tutti i tipi di trasportatori di glucosio di membrana (GLUT).

Efficacia clinica

Lo studio prospettico randomizzato (UKPDS) ha stabilito i benefici a lungo termine di un controllo intensivo della glicemia nei pazienti adulti con diabete di tipo 2.

L'analisi dei risultati per i pazienti in sovrappeso trattati con metformina in seguito al fallimento del solo regime dietetico ha dimostrato:

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

Per la metformina usata come terapia di seconda linea, in associazione con una sulfonilurea, non sono stati dimostrati benefici relativi agli esiti clinici.

Nel diabete di tipo 1, l'associazione di metformina e insulina è stata usata in pazienti selezionati, ma i benefici clinici di questa associazione non sono stati stabiliti formalmente.

Popolazione pediatrica

Studi clinici controllati condotti su una limitata popolazione pediatrica di età compresa tra 10 e 16 anni trattata per 1 anno hanno dimostrato una risposta simile a quella evidenziata dagli adulti in relazione al controllo glicemico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo la somministrazione di una dose orale di metformina cloridrato compresse, la massima concentrazione plasmatica (C_{max}) è raggiunta approssimativamente in 2,5 ore (t_{max}). La biodisponibilità assoluta di una compressa da 500 mg o 850 mg di metformina cloridrato è circa del 50-60% nei soggetti sani. Dopo l'assunzione di una dose orale, la frazione non assorbita recuperata nelle feci era pari al 20-30%.

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

Alle dosi e schemi posologici di metformina raccomandati, le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario sono raggiunte entro 24-48 ore e sono generalmente inferiori a 1 microgrammo/ml. Nel corso di studi clinici controllati, i massimi livelli plasmatici di metformina (C_{max}) non superavano 5 microgrammi/ml, anche alle dosi massime.

L'assunzione di cibo diminuisce l'entità e ritarda leggermente l'assorbimento di metformina. In seguito alla somministrazione orale di una compressa da 850 mg, è stato osservato un picco di concentrazione plasmatica inferiore del 40%, una diminuzione del 25% della AUC (area sotto la curva) e un prolungamento di 35 minuti del tempo necessario a raggiungere la concentrazione plasmatica massima. La rilevanza clinica di questi dati non è nota.

Distribuzione

Il legame con le proteine plasmatiche è trascurabile. La metformina si distribuisce negli eritrociti. Il picco ematico è inferiore rispetto al picco plasmatico e compare approssimativamente nello stesso momento. Gli eritrociti rappresentano molto probabilmente un compartimento di distribuzione secondario. Il volume medio di distribuzione (V_d) varia da 63 a 276 l.

Metabolismo

La metformina viene escreta inalterata nelle urine. Non sono stati individuati metaboliti nell'uomo.

Eliminazione

La clearance renale della metformina è pari a > 400 ml/min, e ciò indica che la metformina è eliminata tramite filtrazione glomerulare e secrezione tubulare. In seguito ad assunzione di 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.

Caratteristiche in gruppi specifici di pazienti

Danno renale

I dati disponibili in soggetti con insufficienza renale moderata sono scarsi, e non è possibile effettuare una stima attendibile dell'esposizione sistemica alla metformina in questo sottogruppo di pazienti rispetto ai soggetti con funzionalità renale normale. Pertanto, l'adattamento della dose deve avvenire sulla base di considerazioni di efficacia clinica/tollerabilità (vedere paragrafo 4.2).

Popolazione pediatrica

Studio con dose singola: In seguito all'assunzione di dosi singole di 500 mg di metformina cloridrato i pazienti pediatrici hanno evidenziato un profilo farmacocinetico simile a quello osservato negli adulti sani.

Studio con dosi multiple: I dati sono limitati a un solo studio. In seguito alla somministrazione di dosi ripetute da 500 mg due volte al giorno per 7 giorni in pazienti pediatrici, le concentrazioni plasmatiche massime (C_{max}) e l'esposizione sistemica (AUC_{0-t}) risultavano rispettivamente ridotte di circa il 33% e il 40% rispetto ad adulti diabetici che avevano ricevuto dosi ripetute di 500 mg due volte al giorno per 14 giorni. Poiché la dose è titolata individualmente in base agli esiti del controllo glicemico, questo dato ha una rilevanza clinica limitata.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza, farmacologia, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità della riproduzione.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Povidone K 30

Magnesio stearato

Film di rivestimento

Ipromellosa.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

1 (x100), 9, 20, 21, 30, 40, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 120, 200, 500, 600 o 1000 compresse in confezioni blister (PVC-alluminio)

21, 30, 40, 50, 60, 100, 120, 300, 400, 500, 600 o 1000 compresse in flaconi in plastica (polietilene ad alta densità) con chiusura a prova di bambino (polipropilene).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bruno Farmaceutici S.p.A.

Via delle Ande, 15

00144 Roma

Italia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

30 compresse rivestite con film A.I.C. n.017758018

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO
DELL'AUTORIZZAZIONE**

7 ottobre 1960 / 1 ottobre 2002

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco