

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

METFONORM 1000 mg compresse rivestite con film
METFONORM 850 mg compresse rivestite con film
METFONORM 500 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

METFONORM 1000 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa contiene:

Principio attivo: metformina cloridrato 1000 mg corrispondente a 780 mg di metformina base.

METFONORM 850 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa contiene:

Principio attivo: metformina cloridrato 850 mg corrispondente a 662,9 mg di metformina base.

METFONORM 500 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa contiene:

Principio attivo: metformina cloridrato 500 mg corrispondente a 390 mg di metformina base.

Per gli eccipienti, vedere 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

METFONORM 1000 mg : compresse rivestite con film divisibili

METFONORM 850 e 500 mg: compresse rivestite con film

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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, METFONORM, nei dosaggi da 500 mg, 850 mg e 1000 mg può essere usato in monoterapia o in combinazione con altri farmaci antidiabetici orali o con l'insulina.

- Nei bambini di età superiore ai 10 anni e negli adolescenti, METFONORM nei dosaggi da 500 mg, 850 mg e 1000 mg può essere usato in monoterapia o in combinazione 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 (vedi 5.1. Proprietà farmacodinamiche).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti

Monoterapia e combinazione con altri farmaci antidiabetici orali

- Di norma la dose iniziale è di una compressa di METFONORM 500 mg o 850 mg 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 incremento graduale del dosaggio può migliorare la tollerabilità gastrointestinale.

In pazienti che assumono un alto dosaggio di metformina (da 2 a 3 g per giorno), è possibile sostituire due compresse di METFONORM 500 mg con una compressa di METFONORM 1000 mg. La dose massima raccomandata di metformina è di 3 g al giorno.

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

Combinazione con l'insulina

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

Anziani: a causa della potenziale riduzione della funzione renale nei soggetti anziani, il dosaggio di metformina deve essere adeguato sulla base della funzione renale. E' pertanto necessaria una valutazione periodica della funzione renale (vedi 4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego).

Bambini e adolescenti:

Monoterapia e combinazione con insulina:

- METFONORM può essere utilizzato nei bambini di età superiore ai 10 anni e negli adolescenti.
- Di norma la dose iniziale è di una compressa da 500 mg o 850 mg una volta al giorno, assunta durante o dopo i pasti.
- Dopo 10-15 giorni la dose va adeguata sulla base del tasso ematico di glucosio. Un lento aumento del dosaggio può migliorare la tollerabilità gastrointestinale. Il dosaggio massimo raccomandato di metformina è di 2 g al giorno, assunto in 2 o 3 dosi separate.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità a metformina cloridrato o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Chetoacidosi diabetica, pre-coma diabetico.
- Insufficienza renale o disfunzione renale (clearance della creatinina < 60 mL/min).
- Condizioni acute con possibilità di alterazione della funzione renale come:
 - disidratazione,
 - infezione grave,
 - shock,
 - somministrazione intravascolare di agenti di contrasto iodati (vedi sezione 4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego).
- 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.
- Allattamento.

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Acidosi lattica

L'acidosi lattica è una complicanza metabolica rara ma grave (alto tasso di mortalità in assenza di rapido trattamento), che può insorgere in seguito ad un accumulo di metformina. I casi riportati di acidosi lattica in pazienti trattati con metformina si sono verificati in particolare in pazienti diabetici affetti da insufficienza renale grave. L'incidenza dell'acidosi lattica può e deve essere ridotta valutando anche altri fattori di rischio associati, come diabete non controllato, chetosi, digiuno prolungato,

eccessiva assunzione di alcol, insufficienza epatica ed eventuali altre condizioni associate all'ipossia.

Diagnosi:

L'acidosi lattica è caratterizzata da una dispnea con acidosi, dolori addominali e ipotermia seguiti da coma. Gli esami diagnostici di laboratorio mostrano una diminuzione del pH nel sangue, livelli di lattato plasmatico superiori a 5 mmol/L, e un aumento del gap anionico e del rapporto lattato/piruvato. In caso di sospetta acidosi metabolica, sospendere la metformina e ricoverare il paziente immediatamente (vedi sezione 4.9 Sovradosaggio).

Funzione renale

La metformina viene escretata dai reni, quindi è opportuno determinare i livelli di creatinina serica prima di iniziare il trattamento e in seguito, con frequenza regolare:

- almeno una volta l'anno nei pazienti con funzione renale normale,
- almeno due-quattro volte l'anno nei pazienti con livelli di creatinina serica al limite superiore del normale e nei soggetti anziani.

La diminuzione della funzione renale nei soggetti anziani è frequente e asintomatica. Un'attenzione speciale va riservata alle situazioni in cui può venire compromessa la funzione renale, ad esempio quando si inizia una terapia antipertensiva o una terapia con diuretici e quando s'inizia una terapia con FANS.

Somministrazione di agenti di contrasto iodati

La somministrazione intravascolare di mezzi di contrasto iodati negli studi radiologici può portare ad un'insufficienza renale: è quindi necessario interrompere la metformina prima o al momento dell'esame, riprendendo la somministrazione non prima di 48 ore dopo l'esame e solo dopo aver controllato se la funzione renale è tornata normale (vedi sezione 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione).

Chirurgia

La somministrazione di metformina cloridrato deve essere interrotta 48 ore prima di un intervento chirurgico programmato in anestesia generale e di norma deve essere ripresa non prima di 48 ore dall'intervento.

Bambini e adolescenti:

La diagnosi di diabete mellito di tipo 2 deve essere confermata prima di cominciare 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, ma su questi punti specifici non sono disponibili dati a lungo termine. E' raccomandato pertanto un attento follow-up dell'effetto di metformina su questi parametri in bambini trattati con metformina, specialmente nei prepuberi.

Bambini di età compresa fra 10 e 12 anni:

Sono stati inclusi solo 15 soggetti di età compresa tra i 10 e i 12 anni negli studi clinici controllati condotti in bambini e adolescenti. Nonostante l'efficacia e la sicurezza nei bambini sotto i 12 anni non differissero da quelle riportate per i bambini più grandi, è raccomandata un'attenzione particolare quando si prescrive metformina ai bambini di età compresa tra i 10 e i 12 anni.

Altre precauzioni

- I pazienti dovranno continuare il loro regime alimentare distribuendo regolarmente l'introito di carboidrati durante il giorno. I pazienti in sovrappeso dovranno continuare il regime alimentare ipocalorico.
- I test di laboratorio normalmente previsti nei casi di diabete dovranno essere eseguiti regolarmente.
- La metformina da sola non provoca mai ipoglicemia, anche se si consiglia cautela quando viene usata in combinazione con l'insulina o le sulfaniluree.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Combinazioni sconsigliate

Alcol

Aumento del rischio di acidosi lattica nelle intossicazioni acute da alcol, soprattutto nei casi di:

- digiuno o malnutrizione,
- insufficienza epatica.

Evitare il consumo di alcol e di farmaci contenenti alcol (Vedi sezione 4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego).

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 metformina deve quindi essere interrotta prima o al momento dell'esame, riprendendo la somministrazione non prima di 48 ore dopo

l'esame e solo dopo aver controllato se la funzione renale è tornata normale.

Associazioni che richiedono precauzione

Glucocorticoidi (per via sistemica e locale), beta-2-agonisti e diuretici hanno attività iperglicemizzante intrinseca. Informare il paziente ed eseguire controlli più frequenti della glicemia, soprattutto all'inizio del trattamento. Se necessario adeguare il dosaggio del farmaco antidiabetico durante la terapia con l'altro farmaco e all'interruzione di quest'ultimo.

Gli *ACE-inibitori* possono ridurre la glicemia. Se necessario, adeguare il dosaggio del farmaco antidiabetico durante la terapia con l'altro farmaco e all'interruzione di quest'ultimo.

4.6 Gravidanza e allattamento

Attualmente non sono disponibili dati epidemiologici rilevanti. Studi sugli animali non indicano effetti dannosi per quanto riguarda la gravidanza, lo sviluppo embrionale o fetale, il parto o lo sviluppo post-natale (vedi sezione 5.3 Dati preclinici di sicurezza).

Quando la paziente ha in programma una gravidanza e durante la gravidanza stessa, il diabete non va trattato con metformina ma si deve usare l'insulina per mantenere la glicemia più vicina possibile al normale in modo da ridurre i rischi di malformazione fetale associati a livelli di glicemia anormali.

Nel topo in fase di allattamento, la metformina viene escreta nel latte. Per la specie umana non sono disponibili dati analoghi e bisogna quindi decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la metformina, considerando l'importanza che il composto ha per la madre.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari

METFONORM in monoterapia non provoca ipoglicemia, quindi non ha effetti sulla capacità di guidare o di usare macchinari.

I pazienti dovranno tuttavia essere informati del rischio di ipoglicemia quando la metformina viene usata in combinazione con altri farmaci antidiabetici (sulfaniluree, insulina, repaglinide).

4.8 Effetti indesiderati

I seguenti effetti indesiderati possono verificarsi durante il trattamento con metformina. La loro frequenza e' definita come segue:

- molto comune: > 1/10;
- comune: \geq 1/100, < 1/10;

- non comune: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$;
- rara: $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$;
- molto rara: $< 1/10.000$ e casi isolati.

Alterazioni del metabolismo e della nutrizione:

Molto rari: diminuzione dell'assorbimento di vitamina B12 con diminuzione dei livelli serici durante l'utilizzo di metformina a lungo termine. Si raccomanda di prendere in considerazione tale eziologia nei pazienti con anemia megaloblastica.

Molto rari: Acidosi lattica (vedi sezione 4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego).

Alterazioni del sistema nervoso:

Comuni: Alterazioni del gusto.

Alterazioni dell'apparato gastrointestinale:

Molto comuni: alterazioni dell'apparato gastrointestinale come nausea, vomito, diarrea, dolore addominale e perdita dell'appetito. Questi effetti indesiderati si verificano più frequentemente durante l'inizio della terapia e si risolvono spontaneamente nella maggior parte dei casi. Per prevenirli si raccomanda di assumere la metformina in 2 o 3 dosi giornaliere durante o dopo i pasti.

Anche un lento aumento del dosaggio può migliorare la tollerabilità gastrointestinale.

Alterazioni del sistema epatobiliare:

Casi isolati: Alterazioni nei test di funzionalità epatica o epatite che si sono risolte in seguito a interruzione del trattamento con metformina.

Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo:

Molto rari: Reazioni cutanee quali eritema, prurito, orticaria.

In dati pubblicati e successivi alla commercializzazione, e in studi clinici controllati su una limitata popolazione pediatrica tra i 10 e 16 anni trattata per un anno, le segnalazioni di eventi avversi erano simili in termini di gravità e di natura a quelle riportate per gli adulti.

4.9 Sovradosaggio

Non sono state osservate forme di ipoglicemia con dosaggi di metformina fino a 85 g, benché in tali circostanze sia insorta un'acidosi lattica. Forti sovradosaggi di metformina o rischi concomitanti della metformina 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. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ipoglicemizzanti orali.

Codice ATC: A10BA02

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.

La metformina può agire attraverso 3 meccanismi:

- (1) riduzione della produzione del glucosio epatico attraverso l'inibizione della gluconeogenesi e della glicogenolisi;
- (2) nei muscoli, aumentando la sensibilità all'insulina, migliorando l'assorbimento e l'uso del glucosio periferico
- (3) e 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).

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

Efficacia clinica:

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

Le analisi dei risultati sui pazienti in sovrappeso trattati con metformina 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 (29.8 eventi in 1000 pazienti/anno) rispetto al solo regime alimentare (43.3 eventi in 1000 pazienti/anno), $p=0.0023$, e rispetto ai gruppi trattati in monoterapia con insulina e sulfaniluree (40,1 eventi in 1000 pazienti/anno), $p= 0,0034$;

- una riduzione significativa del rischio assoluto di mortalità correlata al diabete: metformina 7.5 eventi in 1000 pazienti/anno, solo regime alimentare 12.7 eventi in 1000 pazienti/anno, $p=0.017$;
- una riduzione significativa del rischio assoluto di mortalità complessiva: metformina 13.5 eventi in 1000 pazienti/anno rispetto al solo regime alimentare 20.6 eventi in 1000 pazienti/anno ($p=0.011$), e rispetto ai gruppi trattati in monoterapia con insulina e sulfaniluree 18.9 eventi in 1000 pazienti/anno ($p=0.021$);
- una notevole riduzione del rischio assoluto di infarto miocardico: metformina 11 eventi in 1000 pazienti/anno, solo regime alimentare 18 eventi in 1000 pazienti/anno ($p=0.01$).

Per la metformina 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 alcuni pazienti selezionati l'associazione di metformina e insulina ma il vantaggio clinico di questa associazione non è stato formalmente determinato.

Studi clinici controllati su una limitata popolazione pediatrica tra i 10 e 16 anni trattata per un anno hanno dimostrato una risposta in termini di controllo glicemico simile a quella degli adulti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo una dose orale di metformina, la T_{max} viene raggiunta in 2.5 ore. La biodisponibilità assoluta di una compressa di metformina 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 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 $\mu\text{g/mL}$. In studi clinici controllati, i livelli massimi di metformina nel plasma (C_{max}) non superavano 4 $\mu\text{g/mL}$, nemmeno ai dosaggi massimi.

L'alimentazione riduce e ritarda leggermente l'assorbimento di metformina. In seguito alla somministrazione di una dose di 850 mg, 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 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 valore medio del volume di distribuzione (Vd) è tra 63 e 276 L.

Metabolismo

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

Eliminazione

L'indice di 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.

Pediatria:

Studio in singola dose: dopo singole dosi di 500 mg di metformina, i pazienti pediatrici hanno dimostrato un profilo farmacocinetico simile a quello osservato negli adulti sani.

Studi in dosi ripetute: i dati sono limitati a uno studio. Dopo dosi ripetute di 500 mg 2 volte al giorno per 7 giorni in pazienti pediatrici, il picco della concentrazione plasmatica (C_{max}) e l'esposizione sistemica (AUC_{0-t}) erano ridotte di circa il 33% e il 40% rispettivamente, in confronto a adulti diabetici trattati con dosi ripetute di 500 mg 2 volte al giorno per 14 giorni. Dato che la dose è titolata individualmente in base al controllo glicemico, questo fatto è di limitata rilevanza clinica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

- 6.1 Elenco degli eccipienti**
Ipromellosa, povidone, magnesio stearato.
Rivestimento: ipromellosa, macrogol 6000, titanio diossido (E 171).
- 6.2 Incompatibilità**
Non pertinente
- 6.3 Periodo di validità**
3 anni
- 6.4 Speciali precauzioni per la conservazione**
Nessuna speciale precauzione per la conservazione
- 6.5 Natura e contenuto del contenitore**
METFONORM 1000 mg compresse rivestite con film – 60 compresse in blister PVC/PVDC-Al.
METFONORM 850 mg compresse rivestite con film – 40 compresse in blister PVC Al.
METFONORM 500 mg compresse rivestite con film – 30 compresse in blister PVC Al.
- 6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione**
Nessuna istruzione particolare
- 7. Titolare DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
ABIOGEN PHARMA S.p.A.
Via Meucci 36,
Ospedaletto – PISA.
- 8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- | | |
|--|------------------|
| METFONORM 1000 mg compresse rivestite con film | AIC n. 035215033 |
| METFONORM 850 mg compresse rivestite con film | AIC n.035215021 |
| METFONORM 500 mg compresse rivestite con film | AIC n.035215019 |
- 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**
METFONORM 1000 mg compresse rivestite con film:Marzo 2005
METFONORM 850 mg compresse rivestite con film:Febbraio 2003
METFONORM 500 mg compresse rivestite con film:Febbraio 2003
- 10. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO**
Febbraio 2013