

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Metformina Mylan 1000 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Compresse rivestite con film bianche, ovali, biconvesse, con una linea di incisione su ambo le facce e la scritta "1000" incisa su una faccia. La compressa può essere divisa in due metà uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento del diabete mellito di Tipo II, in particolare nei pazienti in sovrappeso, quando il regime alimentare e l'esercizio fisico da soli non sono sufficienti per un adeguato controllo della glicemia.

- Negli adulti, Metformina Mylan 1000 mg compresse rivestite con film può essere utilizzato in monoterapia o in combinazione con altri antidiabetici orali o con l'insulina.
- Nei bambini di età superiore ai 10 anni e negli adolescenti, Metformina Mylan 1000 mg compresse rivestite con film può essere utilizzato in monoterapia o in combinazione con l'insulina.

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti:

Monoterapia e combinazione con altri farmaci antidiabetici orali:

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

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

In pazienti che assumono un alto dosaggio di metformina cloridrato (da 2 a 3 grammi per giorno), è possibile sostituire due compresse rivestite con film di metformina cloridrato 500 mg con una compressa rivestita con film di Metformina Mylan 1000 mg.

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

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

Combinazione con l'insulina:

La metformina cloridrato e l'insulina possono essere usate in associazione per migliorare il controllo del tasso ematico di glucosio. La metformina cloridrato viene somministrata alla dose iniziale normale di 500 mg o 850 mg, 2 o 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 cloridrato deve essere adeguato sulla base della funzione renale. È pertanto necessaria una valutazione regolare della funzione renale (vedere paragrafo 4.4).

Bambini e adolescenti:

Monoterapia e combinazione con insulina

- Metformina Mylan 1000 mg compresse rivestite con film può essere utilizzato nei bambini di età superiore ai 10 anni e negli adolescenti.
- Di norma la dose iniziale è di 500 mg o 850 mg di metformina cloridrato 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 cloridrato 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 (vedere paragrafo 4.4).
- 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 precauzioni di 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 cloridrato. I casi riportati di acidosi lattica in pazienti trattati con metformina cloridrato 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:

Si deve considerare il rischio di acidosi lattica nel caso siano presenti segni aspecifici quali crampi muscolari uniti a disturbi dell'apparato digerente, come dolore addominale e astenia grave.

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 cloridrato e ricoverare il paziente immediatamente (vedere paragrafo 4.9).

Funzione renale:

La metformina cloridrato viene escretata dai reni, quindi è opportuno determinare i livelli di creatinina sierica 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 sierica 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 s'inizia una terapia antipertensiva o una terapia con diuretici e quando s'inizia una terapia con un farmaco anti-infiammatorio non steroideo.

Somministrazione di agenti di contrasto iodati:

Poiché la somministrazione intravascolare di mezzi di contrasto iodati negli studi radiologici può portare ad un'insufficienza renale, la somministrazione di metformina cloridrato deve essere interrotta prima o al momento dell'esame e non essere ripresa prima di 48 ore dopo l'esame, e solo dopo aver controllato se la funzione renale è tornata normale (vedere paragrafo 4.5).

Chirurgia:

La somministrazione di metformina cloridrato deve essere interrotta 48 ore prima di interventi chirurgici programmati in anestesia generale, spinale o peridurale. Il trattamento può essere ripreso non prima di 48 ore dopo l'intervento o dopo la ripresa dell'alimentazione orale, e solo se è stata accertata la normale funzionalità renale.

Bambini e adolescenti:

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

Non sono stati riscontrati effetti della metformina cloridrato 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. È raccomandato pertanto un attento follow-up dell'effetto di metformina cloridrato su questi parametri in bambini trattati con metformina cloridrato, 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 della metformina cloridrato in questi bambini non differissero da quelle riportate per i bambini più grandi e per gli adolescenti, è raccomandata un'attenzione particolare quando si prescrive metformina cloridrato ai bambini di età compresa tra i 10 e i 12 anni.

Altre precauzioni:

I pazienti dovranno continuare il loro regime alimentare distribuendo regolarmente i 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 cloridrato da sola non causa ipoglicemia, ma 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 non raccomandate:

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.

Agenti di contrasto iodati (vedere paragrafo 4.4):

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

La somministrazione di metformina cloridrato deve essere interrotta prima o al momento dell'esame e non deve essere ripresa 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. Pertanto è necessario un aggiustamento della dose di metformina cloridrato durante e dopo l'aggiunta o la sospensione di questi medicinali.

4.6 Gravidanza e allattamento

Finora non sono disponibili dati epidemiologici di rilievo. Gli studi su animali non indicano effetti dannosi su gravidanza, sviluppo embrionale o fetale, parto o sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3).

Quando la paziente ha in programma una gravidanza e durante la gravidanza stessa, il diabete non va trattato con metformina cloridrato ma è opportuno 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 cloridrato viene escreta nel latte. Per l'uomo non sono disponibili dati analoghi e bisogna quindi decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la metformina cloridrato, considerando l'importanza che il composto ha per la madre.

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

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

I pazienti dovranno tuttavia essere informati del rischio di ipoglicemia quando la metformina cloridrato 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 cloridrato. La loro frequenza è definita come segue: molto comune: $\geq 1/10$; comune $\geq 1/100$, $< 1/10$; non comune $\geq 1/1.000$, $< 1/100$; rara $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$; molto rara $< 1/10.000$, non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

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

Patologie del sistema nervoso:

Comune: Alterazioni del gusto

Patologie gastrointestinali:

Molto comune: 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 cloridrato in 2 o 3 dosi giornaliere durante o dopo i pasti. Anche un lento aumento del dosaggio può migliorare la tollerabilità gastrointestinale.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Molto raro: Reazioni cutanee quali eritema, prurito, orticaria

Disturbi del metabolismo e della nutrizione:

Molto raro:

Acidosi lattica (vedere paragrafo 4.4).

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

Patologie epatobiliari:

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

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci che riducono il glucosio ematico. Biguanide; Codice ATC: A10BA02

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

La metformina cloridrato può agire attraverso 3 meccanismi:

- (1) riduzione della produzione di glucosio epatico mediante inibizione della gluconeogenesi e della glicogenolisi;
- (2) nel muscolo, aumentando la sensibilità all'insulina e migliorando l'assorbimento e l'utilizzazione periferica del glucosio;
- (3) e ritardo dell'assorbimento intestinale del glucosio.

La metformina cloridrato stimola la sintesi intracellulare del glicogeno agendo sulla glicogeno-sintetasi.

La metformina cloridrato aumenta la capacità di trasporto di tutti i tipi di trasportatori di membrana del glucosio (GLUTs) fino ad oggi noti.

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

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

Efficacia clinica:

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

L'analisi dei risultati sui pazienti in sovrappeso trattati con la metformina cloridrato dopo il fallimento

della sola dieta ha dimostrato:

- Una riduzione significativa del rischio assoluto di complicanze correlate al diabete nel gruppo trattato con metformina cloridrato (29,8 eventi / 1000 anni- pazienti) rispetto alla sola dieta (43,3 eventi /1000 anni- paziente), $p=0,0023$, e rispetto ai gruppi trattati in monoterapia con insulina e sulfaniluree (40,1 eventi / 1000 anni - paziente), $p=0,0034$.

- Una riduzione significativa del rischio assoluto di mortalità correlata al diabete: metformina cloridrato 7,5 eventi / 1000 anni- paziente, sola dieta 12,7 eventi / 1000 anni-paziente, $p=0,017$;

- Una riduzione significativa del rischio assoluto di mortalità complessiva: metformina cloridrato 13,5

eventi / 1000 anni - paziente rispetto alla sola dieta 20,6 eventi / 1000 anni- paziente ($p=0.011$), e rispetto ai gruppi trattati in monoterapia con insulina e sulfaniluree 18,9 eventi / 1000 anni-paziente ($p=0,021$);

- Una significativa riduzione del rischio assoluto di infarto miocardico: metformina cloridrato 11 eventi/1000 anni/paziente, sola dieta 18 eventi / 1000 anni-paziente ($p=0,01$).

Non sono stati riscontrati benefici nel risultato clinico per la metformina cloridrato usata come terapia

di seconda linea in associazione con una sulfanilurea.

Nei casi di diabete di tipo 1 è stata usata in pazienti selezionati l'associazione di metformina cloridrato e insulina, ma il beneficio clinico di questa associazione non è stato formalmente stabilito. 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 cloridrato, la T_{max} viene raggiunta in 2,5 ore. La biodisponibilità assoluta di una compressa di metformina cloridrato da 500 mg o 850 mg è circa del 50-60 % nei soggetti sani. Dopo una dose orale la frazione non assorbita riscontrata nelle feci era del 20-30 %.

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

Ai dosaggi di metformina cloridrato e con gli schemi di dosaggio raccomandati, 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 cloridrato 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 cloridrato. 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 questi risultati è sconosciuta.

Distribuzione:

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

Metabolismo:

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

Eliminazione:

L'indice di clearance renale della metformina cloridrato è > 400 ml/min: questo indica che la metformina cloridrato 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 cloridrato nel plasma.

Bambini e adolescenti:

Studio in singola dose: dopo singole dosi di 500 mg di metformina cloridrato, 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 ad 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

I dati pre-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza, farmacologia, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, e tossicità riproduttiva.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Povidone 30 K
Magnesio stearato.

Rivestimento

Ipromellosa
Macrogol 400
Macrogol 8000.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 180, 600 compresse in blister (PVC-alluminio).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

MYLAN S.p.A.
Via Vittor Pisani 24
20124- Milano

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

20 compresse rivestite con film AIC n 035408018/M
30 compresse rivestite con film AIC n 035408020/M
50 compresse rivestite con film AIC n 035408032/M
60 compresse rivestite con film AIC n 035408044/M
90 compresse rivestite con film AIC n 035408057/M
100 compresse rivestite con film AIC n 035408069/M
120 compresse rivestite con film AIC n 035408071/M
180 compresse rivestite con film AIC n 035408083/M
600 compresse rivestite con film AIC n 035408095/M

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

15 gennaio 2002 / Febbraio 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO settembre 2010