

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Metformina AWP 1000 mg, compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Compressa bianca rivestita con film, di forma oblunga, con una linea di frattura su un lato e un solco di frazionamento sull'altro (che permette la rottura con un colpo secco). La compressa può essere divisa in due metà uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento del diabete mellito di tipo 2, particolarmente in pazienti sovrappeso quando il regime alimentare e l'esercizio fisico da soli non danno risultati per un controllo adeguato della glicemia.

- Negli adulti, la Metformina AWP 1000 mg, compresse rivestite con film può essere usata in monoterapia o in combinazione con altri agenti antidiabetici orali o con insulina.
- Nei bambini dai 10 anni e negli adolescenti Metformina AWP 1000 mg, compresse rivestite con film può essere usata in monoterapia o in combinazione con insulina.

E' stata dimostrata una riduzione delle complicazioni diabetiche in pazienti adulti sovrappeso con diabete di tipo 2 trattati con metformina cloridrato come terapia di prima linea dopo il fallimento della dieta (vedere il paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti:

Monoterapia e combinazione con altri agenti antidiabetici orali:

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

Dopo 10 o 15 giorni la dose deve essere adeguata sulla base del tasso di glucosio nel sangue.

Un incremento graduale della dose può migliorare la tollerabilità gastrointestinale.

In pazienti che ricevono un'alta dose di metformina cloridrato (2 o 3 grammi per giorno) è possibile sostituire 2 metformina cloridrato 500 mg compresse rivestite con film con una di Metformina AWP 1000 mg compresse rivestite con film. La dose giornaliera massima raccomandata di metformina cloridrato è 3 g al giorno, assunte in tre dosi suddivise.

Se si ha l'intenzione di passare da un altro agente antidiabetico orale: interrompere l'altro agente e iniziare la metformina cloridrato alla dose sopra indicata.

Combinazione con l'insulina:

Metformina cloridrato e insulina possono essere usate in terapia combinata per migliorare il controllo del glucosio nel sangue. La metformina cloridrato è assunta alla dose iniziale abituale di 500 mg o 850 mg 2 o 3 volte al giorno, mentre il dosaggio dell'insulina è adattato sulla base del tasso di glucosio nel sangue.

Anziani:

A causa della potenziale riduzione della funzionalità renale in soggetti anziani, il dosaggio di metformina cloridrato deve essere adeguato sulla base della funzionalità renale. E' necessaria una valutazione costante della funzionalità renale (vedere paragrafo 4.4).

Bambini e adolescenti:

Monoterapia e combinazione con insulina

- Metformina AWP 1000 mg compresse rivestite con film può essere usata nei bambini dai 10 anni di età e negli adolescenti
- La dose iniziale abituale è 500 mg o 850 mg di metformina cloridrato una volta al giorno, assunta durante o dopo i pasti.

Dopo 10 o 15 giorni la dose deve essere adeguata sulla base del tasso di glucosio nel sangue.

Un incremento graduale della dose può migliorare la tollerabilità gastrointestinale.

La dose massima raccomandata di metformina cloridrato è 2 g al giorno, assunti in 2 o 3 dosi divise.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità alla metformina cloridrato o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Chetoacidosi diabetica, diabete pre-coma
- Insufficienza renale o disfunzione renale (clearance della creatinina < 60 ml/min)
- Condizioni acute con la potenziale alterazione della funzionalità renale come: disidratazione, infezione grave, shock, somministrazione endovascolare di agenti di contrasto iodati (vedere paragrafo 4.4)
- Malattie acute o croniche che possono causare ipossia del tessuto come: insufficienza cardiaca o respiratoria, infarto miocardico recente, shock
- Insufficienza epatica, intossicazione acuta da alcol, alcolismo.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Acidosi lattica:

L'acidosi lattica è una rara ma grave complicazione metabolica (alto tasso di mortalità in assenza di un rapido trattamento) che può sopravvenire a causa dell'accumulo di metformina cloridrato. I casi riportati di acidosi lattica nei pazienti trattati con metformina cloridrato sopravvengono in particolare in pazienti diabetici con una significativa insufficienza renale. L'incidenza dell'acidosi lattica può e deve essere ridotta anche dalla valutazione di altri fattori di rischio associati come diabete scarsamente controllato, chetosi, digiuno prolungato, assunzione eccessiva di alcol, insufficienza epatica e ogni condizione associata all'ipossia.

Diagnosi:

Il rischio di acidosi lattica deve essere considerato in caso di sintomi non specifici come crampi muscolari con disturbi digestivi come dolore addominale e grave astenia.

L'acidosi lattica è caratterizzata dalla dispnea acidotica, dolore addominale e ipotermia, seguiti da coma. Gli esami diagnostici di laboratorio hanno dimostrato una diminuzione del pH del sangue, dei livelli di lattato plasmatico al di sopra di 5 mmol/l e un aumento del gap anionico e del rapporto lattato/piruvato. In caso di

sospetta acidosi metabolica, la metformina cloridrato deve essere interrotta e il paziente deve essere ricoverato immediatamente (vedere paragrafo 4.9).

Funzionalità renale:

Poiché la metformina cloridrato è escreta dal rene, la clearance della creatinina sierica (questa può essere valutata dai livelli di creatinina sierica usando la formula di Cockcroft-Gault) deve essere determinata prima dell'inizio del trattamento e regolarmente in seguito:

- Almeno annualmente nei pazienti con funzionalità renale normale
- Almeno da due a quattro volte all'anno nei pazienti con livelli di clearance della creatinina al di sotto dei limiti del normale e in soggetti anziani.

La diminuzione della funzionalità renale nei soggetti anziani è frequente e asintomatica. Particolare cautela deve essere applicata nelle situazioni in cui la funzionalità renale può essere compromessa, per esempio dopo l'inizio della terapia antiipertensiva o diuretica e dopo l'inizio della terapia con un farmaco antinfiammatorio non steroideo.

Somministrazione di agenti di contrasto iodati:

Poiché la somministrazione endovascolare di mezzi di contrasto iodati negli studi radiologici può portare all'insufficienza renale, la metformina cloridrato deve essere interrotta prima o al momento dell'esame e non essere ripresa fino a 48 ore dopo, e solo dopo aver ricontrollato e riscontrato se la funzionalità renale è tornata normale (vedere paragrafo 4.5).

Chirurgia:

La metformina cloridrato deve essere interrotta 48 ore prima della chirurgia elettiva in anestesia generale, spinale o epidurale. La terapia deve essere ripresa non prima di 48 ore seguenti la chirurgia o la ripresa della nutrizione orale, e solo se è stata dimostrata la normale funzionalità renale.

Bambini e adolescenti:

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

Non è stato riscontrato alcun effetto della metformina cloridrato sulla crescita e sulla pubertà durante gli studi clinici controllati della durata di un anno ma non sono disponibili dati a lungo termine su questi punti specifici.

Perciò, è raccomandato un controllo ulteriore e accurato dell'effetto di metformina cloridrato su questi parametri nei bambini trattati con metformina cloridrato, specialmente nei bambini in età pre-puberale.

Bambini di età tra 10 e 12 anni:

Solo 15 soggetti di età compresa tra 10 e 12 anni sono stati inclusi negli studi clinici controllati condotti nei bambini e negli adolescenti. Anche se l'efficacia e la sicurezza della metformina cloridrato in questi bambini non è stata differente dall'efficacia e dalla sicurezza nei bambini più grandi e negli adolescenti, è raccomandata particolare precauzione quando si prescrive ai bambini di età compresa tra 10 e 12 anni.

Altre precauzioni:

Tutti i pazienti devono continuare la loro dieta con una regolare assunzione della quantità di carboidrati durante il giorno. I pazienti in sovrappeso devono continuare il loro regime alimentare ipocalorico. I test di laboratorio usuali per il monitoraggio del diabete devono essere eseguiti regolarmente.

Metformina cloridrato da sola non provoca ipoglicemia, ma si consiglia cautela quando essa è usata in combinazione con l'insulina o altri antidiabetici orali (per es. sulfaniluree o meglitinidi).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Combinazioni non raccomandate:

Alcol

Aumentato rischio dell'acidosi lattica in intossicazione alcolica acuta, particolarmente in caso di:

- Digiuno o malnutrizione, insufficienza epatica.

Devono essere evitati il consumo di alcol e medicinali con contenuto alcolico.

Agenti di contrasto iodati (vedere paragrafo 4.4):

La somministrazione endovascolare di agenti di contrasto iodati può portare a insufficienza renale, risultante nell'accumulo di metformina cloridrato e un aumento del rischio di acidosi lattica. La metformina cloridrato deve essere interrotta prima o al momento dell'esame e non deve essere ripresa prima di 48 ore dopo, e solo dopo aver rivalutato e riscontrato se la funzionalità renale è tornata normale.

Associazioni che richiedono specifiche precauzioni per l'uso

- Medicinali con attività iperglicemica intrinseca come glucocorticoidi (per via sistemica o locale), e simpaticomimetici. Possono essere richiesti controlli più frequenti della glicemia, soprattutto all'inizio del trattamento. Se necessario, adeguare il dosaggio di metformina durante la terapia con i rispettivi medicinali.
- I diuretici specialmente i diuretici dell'ansa, possono aumentare il rischio di acidosi lattica dovuta alla loro capacità di abbassare la funzionalità renale.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza:

Il diabete non controllato durante la gravidanza (gestazionale o permanente) è associato con un aumentato rischio di anomalie congenite e mortalità perinatale.

Una quantità limitata di dati sull'uso di metformina in donne in gravidanza non indica un aumento del rischio di anomalie congenite. Studi sugli animali non indicano effetti dannosi per quanto riguarda la gravidanza, lo sviluppo embrionale o fetale, il parto o lo sviluppo post-natale. Quando la paziente programma una gravidanza e durante la gravidanza stessa, si raccomanda di non trattare il diabete 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.

Allattamento

La metformina viene escreta nel latte materno. Non sono stati osservati effetti avversi in neonati/infanti allattati al seno. Tuttavia, poiché sono disponibili solamente dati limitati, l'allattamento al seno non è raccomandato durante il trattamento con metformina. La decisione se interrompere l'allattamento al seno deve essere presa tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento al seno e il potenziale rischio di effetti avversi per il bambino.

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

La monoterapia con metformina cloridrato non causa ipoglicemia e quindi non ha effetti sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Tuttavia, i pazienti devono essere avvertiti del rischio di ipoglicemia

quando la metformina cloridrato è usata in combinazione con altri agenti antidiabetici (sulfaniluree, insulina, meglitinidi).

4.8 Effetti indesiderati

I seguenti effetti indesiderati si verificano sotto il trattamento con metformina cloridrato. Le frequenze sono definite come segue:

molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); molto raro ($< 1/10.000$), 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: Disturbi del gusto

Patologie gastro-intestinali:

Molto comune: Patologie gastrointestinali 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 in molti casi. Per prevenirli, si raccomanda che la metformina cloridrato sia assunta in 2 o 3 dosi giornaliere durante o dopo i pasti. Un lento aumento della dose può migliorare anche la tollerabilità gastrointestinale.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Molto raro: Reazioni della pelle come eritema, prurito e orticaria

Disturbi del metabolismo e della nutrizione:

Molto raro: Acidosi lattica (vedere paragrafo 4.4)

Una diminuzione dell'assorbimento della vitamina B12 e una diminuzione dei livelli sierici durante l'uso a lungo termine con metformina cloridrato. Si raccomanda la considerazione di questa eziologia se un paziente presenta un'anemia megaloplastica.

Patologie epatobiliari:

Non nota: Riportati casi isolati di alterazioni della funzionalità epatica o epatite che si risolvono in seguito a interruzione della metformina cloridrato.

Nei dati pubblicati come nei dati post marketing e in studi clinici controllati su una popolazione pediatrica limitata tra 10 e 16 anni trattata per un anno, gli eventi avversi sono risultati simili sia per natura che per gravità a quelli documentati per gli adulti.

4.9 Sovradosaggio

Non è stata osservata ipoglicemia con dosaggi di metformina cloridrato fino a 85 g, benché in queste circostanze sia insorta una acidosi lattica. Forti sovradosaggi di metformina cloridrato o rischi concomitanti possono portare ad 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 tasso di glucosio nel sangue. Biguanidi.
Codice ATC: A10BA02

Metformina cloridrato è una biguanide con effetti antiiperglicemizzanti, che riduce sia il tasso di glucosio nel plasma basale che postprandiale. Non stimola la secrezione di insulina e quindi non causa ipoglicemia.

Metformina cloridrato può agire attraverso 3 meccanismi:

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

Metformina cloridrato stimola la sintesi del glicogeno intracellulare agendo sulla glicogeno sintetasi. Metformina cloridrato aumenta la capacità di trasporto di tutti i tipi di trasportatori di membrana del glucosio (GLUTs) conosciuti dai dati.

Nell'uomo, indipendentemente dall'azione sulla glicemia, metformina cloridrato ha effetti favorevoli sul metabolismo dei lipidi. Questo fenomeno è stato dimostrato da studi clinici controllati a medio e lungo termine a dosi terapeutiche: metformina cloridrato 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 in pazienti adulti con diabete di tipo 2.

Le analisi dei risultati sui pazienti in sovrappeso trattati con metformina cloridrato dopo il fallimento del solo regime alimentare hanno dimostrato quanto segue:

- Una significativa riduzione del rischio assoluto di complicanze correlate al diabete nel gruppo trattato con metformina cloridrato (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 in combinazione con sulfaniluree (40,1 eventi in 1000 pazienti/anno), $p=0,0034$;
- Una significativa riduzione del rischio assoluto di mortalità correlata al diabete: metformina cloridrato 7,5 eventi in 1000 pazienti/anno, solo regime alimentare 12,7 eventi in 1000 pazienti/anno, $p=0,017$;
- Una significativa riduzione del rischio assoluto di mortalità complessiva: metformina cloridrato 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 in combinazione con sulfaniluree 18,9 eventi in 1000 pazienti/anno ($p=0,021$);
- Una significativa riduzione del rischio assoluto di infarto miocardico: metformina cloridrato 11 eventi in 1000 pazienti/anno, solo regime alimentare 18 eventi in 1000 pazienti/anno ($p=0,01$).

Non sono stati osservati vantaggi riguardanti l'esito clinico per la metformina cloridrato usata come terapia di seconda istanza in associazione con la solfonilurea.

Nei casi di diabete di tipo I, la combinazione della metformina cloridrato e l'insulina è stata usata su pazienti selezionati, ma non è stato formalmente stabilito il beneficio clinico di questa associazione.

Studi clinici controllati in una popolazione pediatrica limitata di età tra 10 – 16 anni trattata in 1 anno hanno dimostrato una risposta simile nel controllo glicemico di quanto visto negli adulti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo una dose orale di metformina cloridrato, la T_{max} viene raggiunta in 2,5 ore. La biodisponibilità assoluta di una compressa di metformina cloridrato da 500 mg o 850 mg è circa 50-60% nei soggetti sani. Dopo una dose orale la frazione non assorbita riscontrata nelle feci era del 20-30%.

Dopo una 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 raccomandati e agli usuali schemi di dosaggio, le concentrazioni nel plasma in stato di equilibrio vengono raggiunte entro 24 – 48 ore e generalmente sono inferiori a 1 microgrammo/ml. In studi clinici controllati, i livelli massimi di metformina cloridrato nel plasma (C_{max}) non superavano i 4 microgrammi/ml, nemmeno ai dosaggi massimi.

L'alimentazione riduce l'entità e ritarda leggermente l'assorbimento di metformina cloridrato. In seguito alla somministrazione di una dose di 850 mg di metformina cloridrato, sono stati osservati una concentrazione di picco nel plasma inferiore a 40%, una diminuzione del 25% nell'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 del sangue è inferiore al picco del plasma e compare approssimativamente allo stesso tempo. I globuli rossi probabilmente rappresentano un compartimento di distribuzione secondario. Il volume medio di distribuzione (V_d) è tra 63 e 276 l.

Metabolismo

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

Eliminazione

La clearance renale della metformina cloridrato è >400 ml/min, indicando che la metformina cloridrato è eliminata attraverso 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 funzionalità renale è compromessa, la clearance renale diminuisce in proporzione a quella della creatinina e così l'emivita di eliminazione è prolungata, portando ad un aumento dei livelli della metformina cloridrato nel plasma.

Bambini e adolescenti

Studio a dose singola: dopo una dose singola di metformina cloridrato 500 mg, i pazienti pediatrici hanno mostrato un profilo farmacocinetico simile a quello osservato negli adulti sani.

Studio a dose multipla: i dati sono ristretti a uno studio. Dopo un dosaggio ripetuto di 500 mg due volte al giorno per 7 giorni nei pazienti pediatrici il picco della concentrazione del plasma (C_{max}) e l'esposizione sistemica (AUC_{0-24}) erano ridotti approssimativamente del 33% e 40%, rispettivamente confrontati con adulti diabetici che hanno ricevuto la dose ripetuta di 500 mg due volte al giorno per 14 giorni. Poiché la dose è titolata individualmente sulla base del controllo glicemico, ciò è di scarsa rilevanza clinica.

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:

Ipromellosa,

Povidone (K 25),
Magnesio Stearato.

Rivestimento:

Ipromellosa,
Macrogol 6000,
Titanio diossido (E171)

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

Confezione da 15, 30, 60, 120, 180 e 600 (20 x 30) compresse rivestite con film 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

A.W.P. srl
Via Largo Donegani, 2
20121 Milano
Italia

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

A.I.C. n. 038806016 "1000 mg compresse rivestite con film" 15 compresse in blister PVC/AL
A.I.C. n. 038806028 "1000 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister PVC/AL
A.I.C. n. 038806030 "1000 mg compresse rivestite con film" 60 compresse in blister PVC/AL
A.I.C. n. 038806042 "1000 mg compresse rivestite con film" 120 compresse in blister PVC/AL
A.I.C. n. 038806055 "1000 mg compresse rivestite con film" 600(20x30) compresse in blister PVC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO