

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

METFORMINA ACTAVIS 500 mg compresse rivestite con film
METFORMINA ACTAVIS 850 mg compresse rivestite con film
METFORMINA ACTAVIS 1000 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni METFORMINA ACTAVIS 500 mg compresse rivestite con film contiene 500 mg di metformina cloridrato corrispondente a 390 mg di metformina base.

Ogni METFORMINA ACTAVIS 850 mg compresse rivestite con film contiene 850 mg di metformina cloridrato corrispondente a 663 mg di metformina base.

Ogni METFORMINA ACTAVIS 1000 mg compresse rivestite con film contiene 1000 mg di metformina cloridrato corrispondente a 780 mg di metformina base.

Per la lista completa degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresa rivestita con film.

500 mg: Compresa bianca, rotonda, biconvessa rivestita con film con la dicitura 'MF' impressa su un lato.

850 mg: Compresa bianca, rotonda, biconvessa rivestita con film e con la dicitura 'MH' impressa su un lato.

1000 mg: Compresa bianca, a forma di capsula, biconvessa e ricoperta con film con linea d'incisione su un lato e con le lettere 'M' e 'T' impresse su entrambi i lati dell'incisione. La compressa può essere divisa in due parti uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

- Negli adulti, le compresse rivestite con film di METFORMINA ACTAVIS possono essere somministrate in monoterapia o in associazione con altri antidiabetici orali o con l'insulina.
- Nei bambini dai 10 anni e negli adolescenti, le compresse rivestite con film di METFORMINA ACTAVIS possono essere somministrate come monoterapia o in associazione con l'insulina.

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

4.2 Posologia e metodo di somministrazione

Adulti

Monoterapia e associazione con altri antidiabetici orali:

- La dose iniziale abituale è 500 mg o 850 mg di metformina cloridrato 2 o 3 volte al giorno somministrata durante o dopo i pasti.
- Dopo 10 o 15 giorni la dose deve essere corretta sulla base dei valori di glucosio nel sangue. Un lento incremento della dose può migliorare la tollerabilità gastrointestinale.
- La dose massima raccomandata di metformina cloridrato è 3 g al giorno, assunti in 3 dosi separate.
- Se si ha intenzione di trasferirsi da un altro agente antidiabetico orale: interrompere il trattamento con l'altro agente e iniziare la terapia con la metformina alla dose sopra indicata.

Associazione con insulina:

La metformina e l'insulina possono essere usate in terapia combinata per ottenere un miglior controllo del glucosio nel sangue. La metformina cloridrato viene somministrata alla dose iniziale di 500 mg o 850 mg 2 o 3 volte al giorno, mentre la dose dell'insulina viene corretta sulla base dei valori del glucosio nel sangue.

Anziani: Nei soggetti anziani, a causa della potenziale riduzione della funzionalità renale, la dose di metformina deve essere aggiustata sulla base della funzionalità renale. È necessaria una valutazione regolare della funzionalità renale (vedere paragrafo 4.4).

Bambini e adolescenti

Monoterapia e associazione con insulina

- METFORMINA ACTAVIS compresse rivestite con film può essere usata nei bambini dai 10 anni e negli adolescenti.
- La dose iniziale abituale è 500 mg o 850 mg di metformina cloridrato una volta al giorno, somministrata durante o dopo i pasti.
- Dopo 10-15 giorni la dose deve essere corretta sulla base dei valori del glucosio nel sangue.

Un lento incremento 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 separate.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità alla metformina o a qualsiasi altro eccipiente.
- Chetoacidosi diabetica, pre-coma diabetico.
- Insufficienza renale o disfunzione renale (clearance della creatinina < 60 ml/min).
- Condizioni acute con potenziale alterazione della funzionalità renale come:
 - disidratazione
 - infezione grave
 - shock
- Patologie acute o croniche che possono causare ipossia del tessuto come:
 - insufficienza cardiaca o respiratoria
 - recente infarto del miocardio
 - shock
- Insufficienza epatica, intossicazione alcolica acuta, alcolismo.

4.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso

Acidosi lattica

L'acidosi lattica è una complicazione metabolica rara, ma grave (mortalità elevata in assenza di trattamento tempestivo), che si può verificare a causa dell'accumulo di metformina. I casi segnalati di acidosi lattica in pazienti in trattamento con metformina si sono verificati principalmente in pazienti diabetici che presentavano insufficienza renale significativa. L'incidenza dell'acidosi lattica può e deve essere ridotta valutando anche altri fattori di rischio associati come ad esempio: diabete insufficientemente controllato, chetosi, digiuno prolungato, eccessivo consumo di alcool, insufficienza epatica e qualsiasi condizione associata all'ipossia.

Diagnosi:

Il rischio di acidosi lattica deve essere tenuto in considerazione nell'eventualità in cui si manifestino sintomi non specifici, quali crampi muscolari con problemi digestivi, come dolore addominale e astenia grave.

L'acidosi lattica è caratterizzata da dispnea acidotica, dolore addominale e ipotermia seguita da coma.

Gli esiti diagnostici degli esami di laboratorio sono: diminuzione del pH ematico, livelli di lattato nel plasma superiori a 5 mmol/l, e un aumento del gap anionico e del rapporto lattato/piruvato. Qualora si sospettasse l'insorgenza di acidosi metabolica, il trattamento con la metformina deve essere interrotto e il paziente deve essere immediatamente ricoverato in ospedale (vedere paragrafo 4.9).

Funzionalità renale

Poiché la metformina viene escreta per via renale, è opportuno determinare la clearance della creatinina (può essere determinata dai livelli di creatinina sierica usando la formula di Cockcroft-Gault) prima di iniziare il trattamento, e in seguito effettuare controlli regolari degli stessi:

- almeno una volta all'anno in pazienti con funzionalità renale normale,
- almeno da due a quattro volte l'anno in pazienti con livelli di creatinina sierica al di sopra della norma e nei pazienti anziani.

La ridotta funzionalità renale nei pazienti anziani è frequente e asintomatica. È opportuno prestare particolare attenzione in situazioni in cui la funzionalità renale può essere alterata, per esempio quando si avvia una terapia antiipertensiva o diuretica e quando si istituisce una terapia con un farmaco antinfiammatorio non steroideo (FANS).

Somministrazione di un mezzo di contrasto iodato

Poiché la somministrazione intravascolare di mezzi di contrasto iodati negli studi radiologici può causare insufficienza renale, il trattamento con la metformina deve essere interrotto prima o al momento dell'esecuzione dell'esame e non deve essere ripreso fino a 48 ore dopo, e solo quando la funzionalità renale sia stata riesaminata e ne sia stata accertata la normalità (vedere paragrafo 4.5).

Intervento chirurgico

Il trattamento con metformina deve essere interrotto 48 ore prima di un intervento chirurgico non urgente, in anestesia generale, spinale o peridurale. La terapia non deve essere riavviata prima di 48 ore dall'intervento o prima che il paziente abbia ripreso l'alimentazione per via orale e solo nel caso in cui sia stata determinata una funzionalità renale normale.

Bambini e adolescenti

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

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

Bambini tra 10 e 12 anni d'età

Solo 15 pazienti 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 di efficacia e sicurezza riscontrati nei bambini d'età superiore, 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.
- Devono essere effettuati con regolarità i consueti esami di laboratorio per il controllo del diabete.
- L'assunzione della metformina in monoterapia non determina in alcun caso ipoglicemia, sebbene si consigli cautela nel caso in cui la stessa sia somministrata in associazione con insulina o con altri antidiabetici orali (es. sulfaniluree o meglitinidi).

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Uso concomitante non raccomandato

Alcool

L'intossicazione etilica acuta aumenta il rischio di acidosi lattica, in particolare nei seguenti casi:

- digiuno o malnutrizione;

- insufficienza epatica

L'assunzione di alcool e di farmaci contenenti alcool deve essere evitata.

Mezzi di contrasto iodati (vedere paragrafo 4.4)

La somministrazione intravascolare di mezzi di contrasto iodati può condurre a insufficienza renale, determinando un accumulo della metformina e il rischio di acidosi lattica.

Il trattamento con la metformina deve essere interrotto prima o al momento dell'esame e non deve essere ripreso fino a 48 ore dopo e solo quando la funzionalità renale è stata riesaminata e ne è stata accertata la normalità (vedere paragrafo 4.4).

Associazioni che richiedono precauzioni per l'uso

- Farmaci con attività iperglicemizzante intrinseca, come i glucocorticoidi (somministrati per via sistemica e locale) e simpaticomimetici. Può essere necessario effettuare più frequentemente il monitoraggio della glicemia, specialmente all'inizio del trattamento. Se necessario, regolare la dose di metformina durante la terapia con i relativi medicinali.
- I diuretici, in particolare i diuretici dell'ansa, possono aumentare il rischio di acidosi lattica, in quanto possono ridurre la funzionalità renale.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Durante la gravidanza il diabete non controllato (gestazionale o permanente), determina un aumento delle malformazioni congenite e della mortalità perinatale.

I pochi dati disponibili sull'uso della metformina nelle gestanti non indica un aumento del rischio di malformazioni congenite. Gli esiti di studi condotti sugli animali non indicano effetti nocivi sulla gravidanza, sullo sviluppo embrionale o fetale, sul parto o sullo sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3).

Quando una paziente pianifica una gravidanza e durante la gravidanza stessa, è opportuno non trattare il diabete con la metformina, ma utilizzare l'insulina per mantenere i livelli di glucosio ematico il più vicino possibile alla normalità, al fine di ridurre il rischio di malformazioni fetali.

Allattamento

La metformina viene escreta nel latte materno. Non sono stati osservati effetti indesiderati nei neonati/bambini. Tuttavia, a causa della scarsa disponibilità di dati, l'allattamento non è raccomandato durante il trattamento con la metformina. Si deve quindi scegliere se interrompere l'allattamento, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento e il potenziale rischio di effetti avversi sul bambino.

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

La monoterapia con la metformina non causa ipoglicemia e pertanto non influisce sulla capacità di guidare e di usare macchinari.

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

4.8 Effetti indesiderati

In seguito a trattamento con la metformina, si possono verificare i seguenti effetti indesiderati.

La frequenza è definita come segue:

Molto comuni ($\geq 1/10$)

Comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Non comuni ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)

Rari ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$)

Molto rari ($< 1/10.000$)

Non noti (la frequenza non può essere determinata sulla base dei dati disponibili).

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

Disturbi del metabolismo e della nutrizione:

Molto rari: acidosi lattica (vedere paragrafo 4.4). Diminuzione dell'assorbimento della vitamina B12, con diminuzione dei livelli sierici durante l'impiego a lungo termine della metformina. È opportuno tenere in considerazione tale eziologia nel caso in cui un paziente presenti anemia megaloblastica.

Patologie del sistema nervoso:

Comuni: alterazioni del senso del gusto.

Patologie gastrointestinali:

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

Patologie epatobiliari:

Molto rara: isolate segnalazioni di esiti anomali rilevati dai test della funzionalità epatica o epatiti che si risolvono in seguito all'interruzione del trattamento con la metformina

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Molto rara: reazioni cutanee come eritema, prurito, orticaria.

Bambini e adolescenti

I dati pubblicati in fase di farmacovigilanza e in studi clinici controllati condotti su una popolazione pediatrica limitata di età compresa tra 10 e 16 anni trattata per un anno, indicavano eventi avversi di natura e gravità simili a quelli riportati negli adulti.

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacologiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci ipoglicemizzanti escluse le insuline, biguanidi.
codice ATC: A10BA02.

La metformina è una biguanide con effetti antiperglicemici, in grado di ridurre i livelli plasmatici di glucosio sia basali che postprandiali. Non stimola la secrezione di insulina e perciò non produce ipoglicemia.

La metformina può agire attraverso 3 meccanismi:

- (1) riducendo la produzione di glucosio epatico mediante l'inibizione di gluconeogenesi e glicogenolisi
- (2) nella muscolatura, aumentando la sensibilità all'insulina, migliorando la captazione e l'utilizzo del glucosio periferico
- (3) ritardando l'assorbimento del glucosio a livello intestinale

La metformina stimola la sintesi del glicogeno intracellulare agendo sulla glicogeno sintasi. La metformina aumenta la capacità di trasporto di tutti i tipi di trasportatori di membrana del glucosio (GLUT) noti fin'ora.

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

Efficacia clinica:

Lo studio prospettico randomizzato (UKPDS) ha stabilito i benefici a lungo termine del controllo intensivo della glicemia nel diabete di tipo 2 negli adulti.

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

- una riduzione significativa del rischio assoluto di qualsiasi complicazione associata al diabete nel gruppo trattato con la metformina (29,8 eventi/1000 anni-paziente) rispetto al solo regime dietetico (43,3 eventi/1000 anni-paziente) $p=0,0023$, e rispetto ai gruppi in trattamento con sulfonilurea e insulina in monoterapia (40,1 eventi/1000 anni-paziente), $p=0,0034$.
- una significativa riduzione del rischio assoluto di mortalità associata al diabete: metformina 7,5 eventi/1000 anni-paziente solo regime dietetico 12,7 eventi/1000 anni-paziente, $p=0,017$;

- una significativa riduzione del rischio assoluto di mortalità complessiva: metformina 13,5 eventi/1000 anni-paziente rispetto al solo regime dietetico 20,6 eventi/1000 anni-paziente ($p=0,011$), e rispetto ai gruppi combinati con una sulfanilurea o insulina in monoterapia 18,9 eventi/1000 anni-paziente ($p=0,021$);
- una riduzione significativa del rischio assoluto di infarto del miocardio: metformina 11 eventi/1000 anni-paziente, rispetto al solo regime dietetico 18 eventi/1000 anni-paziente ($p=0,01$)

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

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

Studi clinici controllati condotti su una esigua 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, il T_{max} è raggiunto entro 2,5 ore. La biodisponibilità assoluta di una compressa di metformina cloridrato da 500 mg o 850 mg è circa il 50-60% nei soggetti sani. Dopo l'assunzione di una dose orale, la frazione non assorbita recuperata nelle feci era del 20-30%.

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

Stando alle dosi e agli schemi posologici raccomandati per la somministrazione della metformina, 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 livelli plasmatici massimi della metformina (C_{max}) non erano superiori a 4 microgrammi/ml, anche con la dose massima.

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

Distribuzione:

Il legame con le proteine plasmatiche è trascurabile. La metformina si ripartisce negli eritrociti. La concentrazione massima nel sangue è inferiore a quella plasmatica e compare approssimativamente nello stesso momento.

Gli eritrociti rappresentano molto probabilmente un compartimento di distribuzione secondario. Il valore medio del volume di distribuzione (V_d) oscilla tra 63 e 276 l.

Metabolismo:

La metformina viene escreta nelle urine in forma invariata. Non sono stati individuati metaboliti negli esseri umani.

Eliminazione:

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

Quando la funzionalità renale è alterata, la clearance renale viene diminuita in proporzione a quella della creatinina, con conseguente prolungamento dell'emivita di eliminazione e un aumento dei livelli plasmatici di metformina

Bambini e adolescenti:

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

Studio con dosi ripetute: 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 nei pazienti pediatrici, il picco della concentrazione plasmatica (C_{max}) e l'esposizione sistemica (AUC_{0-t}) risultavano rispettivamente ridotte di circa 33% e 40%, rispetto a quelle rilevate negli adulti diabetici, a cui erano state somministrate dosi ripetute di 500 mg due volte al giorno per 14 giorni. Poiché la dose è titolata individualmente sulla base degli esiti del controllo glicemico, questo dato ha una rilevanza clinica limitata.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Sulla base degli studi convenzionali sulla sicurezza farmacologica, sulla tossicità per dosi ripetute, sulla genotossicità, sul potenziale cancerogeno e sulla tossicità riproduttiva, i dati preclinici non indicano rischi particolari per l'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Povidone

Acido stearico

Silice colloidale anidra

Rivestimento con film:

Ipromellosa

Titanio diossido (E171)

Macrogol

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Blister PVC/Al chiaro o opaco

Comprese da 500 mg: 30 compresse

Comprese da 850 mg: 40 compresse

Comprese da 1000 mg: 60 compresse

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il prodotto inutilizzato o i materiali di scarto devono essere smaltiti in conformità con le normative locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ACTAVIS Group PTC ehf - Reykjavíkurvegi 76-78, 220 Hafnarfjörður (Islanda)

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

“500 mg compresse rivestite con film” 30 compresse in blister PVC/Al AIC n.040323014/M

“850 mg compresse rivestite con film” 40 compresse in blister PVC/Al AIC n.040323026/M

“1000 mg compresse rivestite con film” 60 compresse in blister PVC/Al AIC n.040323038/M

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Determinazione 2352/2011 – Pubblicazione GU n. 143 del 22 Giugno 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Marzo 2012