RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Metformina Aurobindo 500 mg compresse rivestite con film
Metformina Aurobindo 850 mg compresse rivestite con film
Metformina Aurobindo 1000 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Metformina Aurobindo 500 mg:
Ogni compressa rivestita con film contiene 500 mg di metformina cloridrato corrispondente a 390 mg di metformina.

Metformina Aurobindo 850 mg:
Ogni compressa rivestita con film contiene 850 mg di metformina cloridrato corrispondente a 663 mg di metformina.

Metformina Aurobindo 1000 mg:
Ogni compressa rivestita con film contiene 1000 mg di metformina cloridrato corrispondente a 780 mg di metformina.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Metformina Aurobindo 500 mg:
Compresse rivestite con film bianche, rotonde **[11 mm di diametro]**, biconvesse, con una "A" incisa su un lato e "60" inciso sull'altro lato.

Metformina Aurobindo 850 mg:
Compresse rivestite con film bianche, rotonde **[12,70 mm di diametro]**, biconvesse, con una "A" incisa su un lato e "61" inciso sull'altro lato.

Metformina Aurobindo 1000 mg:
Compresse rivestite con film, bianche, biconvesse a forma di capsula con una linea di incisione su un lato e una "A" e "90" incisi sull'altro lato separati da una linea di incisione. La dimensione è 20,5 mm x 8,6 mm. La compressa può essere divisa in dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

- Negli adulti, Metformina Aurobindo compresse rivestite con film può essere usata come monoterapia o in combinazione con altri agenti antidiabetici orali o con insulina.
- Nei bambini dai 10 anni di età e negli adolescenti, Metformina Aurobindo compresse rivestite con film può essere usata come monoterapia o in combinazione con insulina.

Documento reso disponibile da AIFA il 24/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti con normale funzione renale (GRF ≥ 90 mL/min)

Monoterapia e combinazione con altri agenti antidiabetici orali:
Di norma la dose iniziale è di 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 aggiustata sulla base delle misure del glucosio nel sangue.
Un lento incremento della dose può migliorare la tollerabilità gastrointestinale.

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

Nel caso sia previsto il passaggio da un altro farmaco antidiabetico orale: interrompere l'altro agente e iniziare metformina cloridrato alla dose sopra indicata.

Combinazione con l'insulina:
La metformina cloridrato e l'insulina possono essere usate in terapia combinata per ottenere un controllo migliore del glucosio nel sangue. La metformina cloridrato viene somministrata alla normale dose iniziale di 500 mg o 850 mg di metformina cloridrato 2 o 3 volte al giorno, mentre il dosaggio dell'insulina è aggiustato sulla base delle misure del glucosio nel sangue.

Anziani
Nei soggetti anziani, a causa della potenziale riduzione della funzionalità renale, il dosaggio di metformina cloridrato deve essere aggiustato sulla base della funzionalità renale. E' necessaria una valutazione regolare della funzionalità renale (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione 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	3.000 mg	Una riduzione della dose può essere presa in considerazione a fronte del peggioramento della funzione renale.
45-59	2.000 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	1.000 mg	
< 30	-	Metformina è controindicata.

Documento reso disponibile da AIFA il 24/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Popolazione pediatrica
Monoterapia e combinazione con insulina:

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

Dopo 10 o 15 giorni la dose deve essere modificata sulla base delle misure del glucosio nel sangue.
Un lento incremento della dose può migliorare la tollerabilità gastrointestinale.
La dose massima raccomandata di metformina cloridrato è di 2 g al giorno, presi in 2 o 3 dosi 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).
- Coma pre-diabetico.
- Insufficienza renale severa (GFR < 30 mL/min).
- Condizioni acute con potenziale alterazione della funzionalità renale come: disidratazione, infezione grave, shock.
- Patologie che possono causare ipossia (specialmente patologie acute o aggravamento di patologie croniche) del tessuto come: scompenso cardiaco, insufficienza respiratoria, infarto del miocardio recente, shock.
- Insufficienza epatica, intossicazione alcolica acuta, alcolismo.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Acidosi lattica
L'acidosi lattica, una complicanza metabolica molto rara ma grave, 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 24/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Funzione cardiaca
I pazienti con insufficienza cardiaca sono maggiormente a rischio di ipossia e insufficienza renale. Nei pazienti con insufficienza cardiaca acuta stabile, è possibile utilizzare la metformina cloridrato con un monitoraggio regolare della funzione renale e cardiaca.

La metformina cloridrato è controindicata per i pazienti con insufficienza cardiaca acuta ed instabile (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
Metformina deve essere interrotta al momento di un intervento chirurgico 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 che inizi il trattamento con metformina cloridrato.

Non è stato scoperto alcun effetto di metformina cloridrato sulla crescita e la pubertà durante studi clinici controllati della durata di un anno, ma non sono disponibili dati a lungo termine su questi punti specifici.
Perciò, è raccomandato un accurato follow-up degli effetti della metformina cloridrato su questi parametri nei bambini trattati con metformina cloridrato, specialmente nei bambini in età prepuberale.

Bambini di età tra 10 e 12 anni:
Solo 15 soggetti di età tra 10 e 12 anni sono stati inclusi negli studi clinici controllati condotti nei bambini e negli adolescenti. Sebbene l'efficacia e la sicurezza della metformina cloridrato in questi bambini non abbiano mostrato differenze rispetto all'efficacia e la sicurezza in bambini più grandi e negli adolescenti, si raccomanda particolare cautela quando si prescrive ai bambini di età tra 10 e 12 anni.

Altre precauzioni
Tutti i pazienti devono continuare la loro dieta con una regolare distribuzione di carboidrati assunti durante il giorno. I pazienti in sovrappeso devono continuare il loro regime alimentare ipocalorico.

I normali test di laboratorio per il monitoraggio del diabete dovranno essere eseguiti regolarmente.

La metformina può ridurre i livelli sierici di vitamina B12. Il rischio di bassi livelli di vitamina B12 aumenta con l'aumentare 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.

La metformina da sola non provoca ipoglicemia, ma si consiglia una precauzione quando essa è usata in combinazione con l'insulina o antidiabetici orali (ad esempio sulfaniluree o meglitinidi).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Documento reso disponibile da AIFA il 24/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Uso concomitante non raccomandato

Alcol
L'intossicazione acuta da alcol è associata a un aumentato rischio di acidosi lattica, in particolare nei casi di digiuno, malnutrizione o compromissione epatica.
Evitare il consumo di alcol e di medicinali contenenti alcol.

Agenti di contrasto iodati
La somministrazione di metformina 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.

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.

Prodotti medicinali con attività iperglicemizzante intrinseca (ad es. glucocorticoidi (per via sistemica e locale) e simpaticomimetici)
Può essere richiesto un più frequente monitoraggio del glucosio nel sangue, soprattutto all'inizio del trattamento. Se necessario, aggiustare il dosaggio di metformina durante la terapia con i rispettivi prodotti medicinali e al momento della loro interruzione.

Trasportatori di cationi organici (OCT)
La metformina è un substrato di entrambi i trasportatori OCT1 e OCT2.

La co-somministrazione di metformina con:
- gli inibitori di OCT1 (come verapamil) possono ridurre l'efficacia della metformina;
- gli induttori di OCT1 (come la rifampicina) possono aumentare l'assorbimento gastrointestinale e l'efficacia della metformina;
- gli inibitori di OCT2 (come cimetidina, dolutegravir, ranolazina, trimetoprim, vandetanib, isavuconazolo) possono ridurre l'eliminazione renale di metformina e quindi portare ad un aumento della concentrazione plasmatica di metformina;
- gli inibitori di entrambi OCT1 e OCT2 (come crizotinib, olaparib) possono alterare l'efficacia e l'eliminazione renale di metformina.

Si raccomanda quindi cautela, specialmente nei pazienti con danno renale, quando questi medicinali vengono somministrati con metformina, poiché la concentrazione plasmatica di metformina può aumentare. Se necessario, si può considerare un aggiustamento della dose di metformina dato che 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 è associata ad un aumentato rischio di anomalie congenite, interruzioni 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 esiti avversi correlati all'iperglicemia per la madre e il suo bambino.

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 24/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Una grande quantità di dati su donne in gravidanza (più di 1.000 esposizioni) da uno studio di coorte basato su registri e dati pubblicati (meta-analisi, studi clinici e registri) indica che non c'è un aumento del rischio di anomalie congenite né di tossicità feto/neonatali dopo l'esposizione alla metformina nella fase periconcezionale e/o durante la gravidanza.

Esistono prove limitate e inconcludenti sull'effetto della metformina sugli esiti a lungo termine del peso 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 cloridrato viene escreta nel latte materno. Non sono state osservate reazioni avverse in neonati allattati al seno/lattanti. Tuttavia, poiché sono disponibili dati limitati, non è raccomando allattare durante il trattamento con metformina cloridrato.
Si deve decidere se interrompere l'allattamento al seno, prendendo in considerazione il beneficio dell'allattamento e il rischio potenziale di effetti indesiderati sul bambino.

Fertilità
La fertilità di ratti maschi o femmine non è stata influenzata dalla metformina quando somministrata a dosi fino a 600 mg/kg/die, che corrisponde approssimativamente a tre volte la dose giornaliera massima raccomandata nell'uomo basata sul confronto dell'area di superficie del corpo.

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 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 (ad es. sulfaniluree, insulina o meglitinidi).

4.8 Effetti indesiderati

Durante l'inizio del trattamento gli effetti indesiderati più comuni sono nausea, vomito, diarrea, dolore addominale, perdita di appetito che si risolvono spontaneamente nella maggior parte dei casi. Per prevenirli è raccomandato prendere metformina cloridrato in 2 o 3 dosi giornaliere e incrementare lentamente le dosi.

I seguenti effetti indesiderati possono verificarsi durante il trattamento con metformina cloridrato. 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, <1/1000); 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:
- Riduzione/carenza di vitamina B12 (vedere paragrafo 4.4).

Molto raro:
- Acidosi lattica (vedere paragrafo 4.4).

Patologie del sistema nervoso:
Comune:
- Disturbi del gusto.

Patologie gastrointestinali:

Documento reso disponibile da AIFA il 24/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Molto comune:

- Patologie gastrointestinali come nausea, vomito, diarrea, dolore addominale e perdita di appetito. Questi effetti indesiderati si presentano più frequentemente all'inizio della terapia e nella maggior parte dei casi si risolvono spontaneamente. Per prevenirli, si raccomanda di prendere la metformina cloridrato in 2 o 3 dosi giornaliere durante o dopo i pasti. Un lento incremento della dose può anche migliorare la tollerabilità gastrointestinale.

Patologie epatobiliari:
Molto raro:

- Casi isolati di anomalie dei test della funzionalità epatica o epatiti che si risolvono in seguito all'interruzione di metformina cloridrato.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:
Molto raro:

- Reazioni cutanee come eritema, prurito e orticaria.

Popolazione pediatrica
Nei dati pubblicati e post marketing e in studi clinici controllati su una limitata popolazione pediatrica tra 10-16 anni di età trattata per un anno, gli eventi avversi segnalati erano simili in natura e gravità a quelli segnalati 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 sospetta tramite il Sito web: www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Non è stata osservata ipoglicemia con dosi di metformina cloridrato fino a 85 g, sebbene in tali circostanze si sia manifestata acidosi lattica. Alti sovradosaggi di metformina cloridrato o rischi concomitanti possono portare ad acidosi lattica. L'acidosi lattica rappresenta un'emergenza medica e deve essere 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 nel sangue, Biguanidi.
Codice ATC: A10BA02.

Meccanismo d'azione
La metformina cloridrato è una biguanide con effetti antiiperglicemici, che riduce il glucosio plasmatico sia basale che postprandiale. Non stimola la secrezione di insulina e quindi non causa ipoglicemia.
La 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, aumentando la sensibilità all'insulina, migliorando l'assorbimento e l'uso del glucosio periferico;
(3) Ritardo nell'assorbimento del glucosio intestinale.

La metformina cloridrato stimola la sintesi del glicogeno intracellulare agendo sulla glicogeno-sintetasi.
La metformina cloridrato aumenta la capacità di trasporto di tutti i tipi di trasportatori di membrana del glucosio (GLUTs) finora conosciuti.

Effetti farmacodinamici

Documento reso disponibile da AIFA il 24/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

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

Efficacia clinica
Lo studio prospettico randomizzato (UKPDS) ha stabilito il beneficio a lungo termine del controllo intensivo del glucosio nel sangue in pazienti adulti con diabeti di tipo 2.

Le analisi dei risultati sui pazienti in sovrappeso trattati con metformina cloridrato dopo il fallimento del solo regime alimentare hanno dimostrato:
- 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 combinazione con sulfaniluree e in monoterapia con insulina (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 combinazione con sulfaniluree e in monoterapia con insulina 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 dimostrati benefici riguardanti l'esito clinico per la metformina cloridrato usata come terapia di seconda linea in associazione con una sulfanilurea.

Nel diabete di tipo 1, la combinazione di metformina cloridrato e insulina è stata usata su pazienti selezionati, ma il beneficio clinico di questa combinazione non è stato formalmente stabilito.

Popolazione pediatrica
Studi clinici controllati in una popolazione pediatrica limitata di età tra 10-16 anni trattata per 1 anno hanno dimostrato una risposta simile nel controllo glicemico rispetto a quanto osservato negli adulti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
Dopo una dose orale di metformina cloridrato in compresse, la t_{max} viene raggiunta in 2,5 ore. La biodisponibilità assoluta di una compressa di metformina cloridrato rivestita con film da 500 mg o 850 mg è circa 50-60% in soggetti sani. Dopo una dose orale la frazione non assorbita riscontrata nelle feci è stata 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 sia non lineare.

Alle dosi raccomandate e agli schemi di dosaggio di metformina cloridrato, le concentrazioni nel plasma allo stato stazionario 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 5 microgrammi/ml, nemmeno alle dosi massime.

Il cibo riduce l'entità e ritarda leggermente l'assorbimento di metformina cloridrato. In seguito alla somministrazione di una dose orale di 850 mg o in compresse, sono stati osservati una concentrazione di picco nel plasma inferiore del 40%, una diminuzione del 25% nell'AUC (area sotto la curva) e un

Documento reso disponibile da AIFA il 24/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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 all'interno degli eritrociti. Il picco nel sangue è inferiore al picco nel plasma e compare approssimativamente allo stesso tempo. I globuli rossi molto probabilmente rappresentano un compartimento di distribuzione secondario. Il volume medio di distribuzione (Vd) è tra 63 e 276 l.

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

Eliminazione
La clearance renale di 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.

Caratteristiche in gruppi specifici di pazienti
Compromissione renale
I dati disponibili su soggetti con insufficienza renale moderata sono scarsi e non è stato possibile effettuare una stima attendibile dell'esposizione sistemica alla metformina cloridrato in questo sottogruppo in comparazione con soggetti dalla funzione renale normale. Pertanto, l'adeguamento della dose dev'essere effettuata sulla base di considerazioni di efficacia/tollerabilità cliniche (vedere anche paragrafo 4.2).

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

Studio di dose multipla: i dati sono ristretti a uno studio. A seguito di dosi ripetute 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-t}) erano ridotti approssimativamente del 33% e 40%, rispettivamente confrontati con adulti diabetici che hanno ricevuto dosi ripetute 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

Dati non clinici non rivelano pericoli particolari per l'uomo, sulla base di studi convenzionali sulla farmacologia di sicurezza, la tossicità a dose ripetuta, la genotossicità, il potenziale cancerogeno, e la tossicità riproduttiva.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:
Povidone
Magnesio Stearato.

Rivestimento:
Ipromellosa

Documento reso disponibile da AIFA il 24/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Macrogol

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

Metformina Aurobindo 500 mg:
30 o 50 compresse rivestite con film in blister (PVC/PVdC/alluminio) o (PVC/Alluminio), ogni blister contiene 10 compresse rivestite con film.

Metformina Aurobindo 850 mg:
30 o 40 compresse rivestite con film in blister (PVC/PVdC/alluminio) o (PVC/Alluminio), ogni blister contiene 10 compresse rivestite con film.

Metformina Aurobindo 1000 mg:
60 compresse rivestite con film in blister (PVC/PVdC/alluminio) o (PVC/Alluminio), ogni blister contiene 10 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Aurobindo Pharma (Italia) S.r.l.
via San Giuseppe, 102
21047 - Saronno (VA)
Italia

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

040592091 - "500 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister PVC/PVDC/AL
040592014 - "500 mg compresse rivestite con film" 50 compresse in blister PVC/PVDC/AL
040592026 - "850 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister PVC/PVDC/AL
040592038 - "850 mg compresse rivestite con film" 40 compresse in blister PVC/PVDC/AL
040592040 - "1000 mg compresse rivestite con film" 60 compresse in blister PVC/PVDC/AL
040592103 - "500 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister PVC/Alluminio
040592053 - "500 mg compresse rivestite con film" 50 compresse in blister PVC/Alluminio
040592065 - "850 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister PVC/Alluminio
040592077 - "850 mg compresse rivestite con film" 40 compresse in blister PVC/Alluminio
040592089 - "1000 mg compresse rivestite con film" 60 compresse in blister PVC/Alluminio

Documento reso disponibile da AIFA il 24/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 06/06/2011
Data del rinnovo più recente: 13/06/2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 24/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).