

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zuglimet 500 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 500 mg di metformina cloridrato equivalente a 390 mg di metformina base.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa rivestita con film bianca, rotonda, con angoli smussati con una linea di frattura su un lato. La linea di frattura è solo per facilitare la rottura e quindi la deglutizione non per dividerla in due dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Trattamento del diabete mellito di tipo 2, in particolare in pazienti in sovrappeso, nei casi in cui il regime alimentare e l'esercizio fisico non siano da soli sufficienti a ottenere un controllo adeguato della glicemia.

- Negli adulti, la metformina può essere utilizzata in monoterapia o in combinazione con altri farmaci antidiabetici orali, oppure con insulina.
- Nei bambini a partire dai 10 anni di età e negli adolescenti, la metformina può essere utilizzata in monoterapia o in combinazione con insulina.

Una riduzione delle complicanze del diabete è stata dimostrata nei pazienti adulti in sovrappeso affetti da diabete di tipo 2 trattati con metformina come terapia di prima linea in seguito ad insuccesso della dieta (vedere paragrafo 5.1).

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti con normale funzione renale ($GFR \geq 90$ ml/min)

Monoterapia e in combinazione con altri agenti antidiabetici orali

Normalmente, la dose iniziale è di 500 mg oppure 850 mg di metformina cloridrato 2 o 3 volte al giorno durante o dopo i pasti.

Dopo 10 – 15 giorni la dose deve essere adeguata sulla base del tasso ematico di glucosio. Un aumento graduale della dose può migliorare la tollerabilità gastrointestinale. Nei pazienti che ricevono una dose alta di metformina cloridrato (da 2 a 3 grammi al giorno), è possibile sostituire due compresse rivestite con film di metformina cloridrato 500 mg con una compressa rivestita con film di metformina cloridrato 1000 mg.

La dose massima raccomandata di metformina cloridrato è di 3 g al giorno divisa in 3 dosi.

Se si intende passare da un altro farmaco antidiabetico orale alla metformina, sospendere il trattamento con l'altro farmaco e iniziare il trattamento con metformina alle dosi sopra indicate.

Combinazione con insulina

La metformina e l'insulina possono essere usate in associazione al fine di raggiungere un migliore controllo del tasso ematico di glucosio. La metformina cloridrato viene somministrata solitamente con una dose iniziale di 500 mg o 850 mg 2 o 3 volte al giorno, mentre il dosaggio dell'insulina viene definito in base al tasso ematico di glucosio.

Anziani

Data la potenziale funzione renale ridotta nei soggetti anziani, la dose di metformina deve essere regolata in base alla funzione renale. È necessario un regolare controllo della funzionalità renale (vedere "Danno renale" sotto e paragrafo 4.4).

Danno renale

La GFR deve essere valutata prima di iniziare il trattamento con medicinali contenenti 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 maggiore frequenza, ad es. ogni 3-6 mesi.

GFR mL/min	Massima dose giornaliera totale (da suddividere in 2-3 dosi giornaliere)	Considerazioni aggiuntive
60-89	3000 mg	Una riduzione della dose può essere presa in considerazione a fronte del peggioramento della funzione renale.
45-59	2000 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	1000 mg	
<30	-	Metformina è controindicata.

Popolazione pediatrica

Monoterapia e combinazione con insulina

- Metformina può essere usata in bambini dai 10 anni di età e negli adolescenti.
- Normalmente, la dose iniziale è di una compressa da 500 mg oppure 850 mg di metformina cloridrato una volta al giorno, durante o dopo i pasti.

Dopo 10 – 15 giorni la dose deve essere adeguata sulla base dei valori di glucosio ematico. Un lento incremento della dose può migliorare la tollerabilità gastrointestinale. La dose massima raccomandata di metformina cloridrato è 2 g al giorno, assunta in due o tre dosi separate.

Modo di somministrazione

Le compresse si possono rompere a metà per semplificare la somministrazione, ma le due metà devono essere prese insieme alla stessa ora.

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

- Qualunque tipo di acidosi metabolica acuta (come acidosi lattica, chetoacidosi diabetica) pre-coma diabetico. Grave insufficienza renale (GFR < 30 ml/min) o disfunzione renale.
- Condizioni acute potenzialmente in grado di alterare la funzionalità renale come:

- disidratazione, infezione grave, shock.
- Patologie che possono provocare ipossia tissutale (specialmente patologie acute o peggioramento di patologie croniche) come: insufficienza cardiaca scompensata, insufficienza respiratoria, recente infarto miocardico, 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 temporaneamente interrotta e si deve raccomandare al paziente di contattare un operatore sanitario.

I medicinali che possono compromettere in modo acuto la funzione renale (come antipertensivi, diuretici e FANS) devono essere iniziati con cautela nei pazienti trattati con metformina. Altri fattori di rischio di acidosi lattica sono l'eccessivo consumo di alcool, la compromissione epatica, il diabete non adeguatamente controllato, la chetosi, il digiuno prolungato e qualsiasi altra condizione associata ad ipossia, così come l'uso concomitante di medicinali che possono causare acidosi lattica (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

I pazienti e/o chi si prende cura di loro devono essere informati del rischio di acidosi lattica. L'acidosi lattica è caratterizzata da dispnea acidotica, dolore addominale, crampi muscolari, astenia e ipotermia seguiti da coma. In caso 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.

In caso di acidosi lattica, il paziente deve essere ospedalizzato immediatamente (vedere paragrafo 4.9).

Funzionalità renale

La GFR deve essere valutata prima di iniziare il trattamento e, successivamente, a intervalli regolari, vedere paragrafo 4.2. La metformina è controindicata in pazienti con GFR < 30 ml/min e deve essere temporaneamente interrotta in presenza di condizioni patologiche che alterano la funzione renale, vedere paragrafo 4.3.

Una diminuita funzione renale nei pazienti anziani è frequente e asintomatica.

Funzionalità cardiaca

I pazienti con insufficienza cardiaca sono più a rischio di ipossia e di insufficienza renale. In pazienti con insufficienza cardiaca cronica stabile, metformina può essere usata attuando un regolare monitoraggio della funzione cardiaca e renale.

Nei pazienti con insufficienza cardiaca acuta ed instabile, la metformina è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

Somministrazione di mezzi di contrasto iodati:

La somministrazione intravascolare di mezzi di contrasto iodati può portare a nefropatia indotta da mezzo di contrasto, con conseguente accumulo di metformina e un aumentato rischio di acidosi lattica. La somministrazione di metformina deve essere interrotta prima o al momento della procedura di imaging e non deve essere ripresa fino ad almeno 48 ore dopo, a condizione che la funzione renale sia stata nuovamente controllata e trovata stabile, vedere paragrafi 4.2 e 4.5

Chirurgia:

Il trattamento con la metformina deve essere interrotto al momento di un intervento di chirurgia elettiva in anestesia generale, spinale o epidurale. La terapia può essere ripresa non prima di 48 ore dall'intervento o del ripristino dell'alimentazione orale e a condizione che la funzione renale sia stata rivalutata e riscontrata stabile.

Popolazione pediatrica:

Prima di iniziare il trattamento con la metformina, deve essere confermata la diagnosi di diabete mellito di tipo 2.

Nel corso di studi clinici controllati della durata di un anno, non sono stati rilevati effetti della metformina sulla crescita o la pubertà; tuttavia non si dispone di dati a lungo termine riguardo queste specifiche situazioni. Pertanto, si raccomanda un attento follow-up in relazione a questi parametri nei bambini trattati con la metformina, in particolare nei bambini in età pre-puberale.

Bambini di età compresa tra i 10 e 12 anni:

Negli studi clinici controllati, condotti su bambini e adolescenti, sono stati inclusi solo 15 soggetti di età compresa tra 10 e 12 anni. Anche se i dati di efficacia e sicurezza della metformina per questi bambini non si siano discostati da quelli rilevati per gli adolescenti, si raccomanda particolare cautela nel prescrivere il medicinale ai bambini di età compresa tra i 10 e i 12 anni.

Altre precauzioni:

- Tutti i pazienti devono continuare la loro dieta con una regolare distribuzione di assunzione di carboidrati durante il giorno. I pazienti in sovrappeso devono continuare la loro dieta a restrizione energetica.
- I normali esami di laboratorio per il monitoraggio del diabete devono essere eseguiti regolarmente.
- Metformina da sola non causa ipoglicemia, ma si deve prestare cautela quando è usata in combinazione con insulina o altri antidiabetici orali (come ad esempio sulfoniluree o meglitinidi).
- Si raccomanda un controllo regolare dei livelli dell'ormone stimolante la tiroide (TSH) nei pazienti con ipotiroidismo (vedere paragrafo 4.8)
- Il trattamento a lungo termine con metformina è stato associato a una diminuzione dei livelli serici di vitamina B12 che può causare neuropatia periferica. Si raccomanda un controllo dei livelli serici di vitamina B12 (vedere paragrafo 4.8).

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Uso concomitante non raccomandato

Alcol

L'intossicazione da alcol è associata ad 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.

Mezzi 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 fino a 48 ore dopo, e solo dopo che la funzione renale sia stata rivalutata e riscontrata stabile (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Associazioni che richiedono precauzioni per l'uso:

Medicinali con attività iperglicemica intrinseca (ad esempio glucocorticoidi (via sistemica e locale), e simpaticomimetici)

Può essere richiesto un più frequente controllo del glucosio nel sangue in particolare all'inizio del trattamento. Se necessario, adeguare la dose di metformina durante la terapia con il rispettivo medicinale e all'interruzione di quest'ultimo.

Medicinali che influenzano la funzione renale

Alcuni medicinali possono influenzare negativamente la funzione renale, aumentando il rischio di acidosi lattica, ad esempio FANS, tra cui gli inibitori selettivi della ciclo-ossigenasi II (COX), gli ACE-inibitori, gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II e i diuretici, soprattutto i diuretici dell'ansa. Quando si inizia o si utilizzano tali prodotti in combinazione con metformina, è necessario un attento monitoraggio della funzione renale.

Trasportatori di cationi organici (OCT)

Metformina è un substrato di entrambi i trasportatori OCT1 e OCT2.

La co-somministrazione di metformina con

- Gli inibitori della OCT1 (come verapamil) possono ridurre l'efficacia della metformina.
- Induttori del OCT1 (come rifampicina) possono aumentare l'assorbimento gastrointestinale e l'efficacia della metformina.
- Inibitori di OCT2 (come cimetidina, dolutegravir, ranolazina, trimetoprim, vandetanib, isavuconazolo) possono ridurre l'eliminazione renale di metformina e pertanto portare ad un aumento della concentrazione plasmatica di metformina.
- Inibitori sia di OCT1 sia di OCT2 (come crizotinib, olaparib) possono alterare l'efficacia e l'eliminazione renale di metformina.

Si consiglia pertanto attenzione, soprattutto nei pazienti con danno renale, quando questi farmaci sono co-somministrati con metformina, perché la concentrazione plasmatica di metformina potrebbe aumentare. Se necessario, può essere considerato un aggiustamento della dose di metformina poiché gli inibitori/induttori OCT possono alterare l'efficacia della metformina.

Fenprocumone

La metformina può diminuire l'effetto anticoagulante di fenprocumone. Si raccomanda quindi uno stretto controllo dell'INR.

Levotiroxina

La levotiroxina può diminuire l'effetto ipoglicemizzante di metformina. Si raccomanda un controllo dei livelli di glucosio, soprattutto quando la terapia con l'ormone tiroideo viene iniziata o sospesa, e se necessario il dosaggio della metformina deve essere modificato.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

Una limitata quantità di dati sull'uso di metformina in donne in gravidanza non ha indicato un aumento del rischio di anomalie congenite. Gli studi su animali non indicano effetti dannosi sulla gravidanza, lo sviluppo embrionale o fetale, il parto o lo sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3).

Se una donna affetta da diabete pianifica una gravidanza o è già in gravidanza, il diabete non deve essere trattato con la metformina, ma si raccomanda di passare all'insulina al fine di mantenere i livelli di glicemia il più possibile vicini a quelli normali e ridurre il rischio di malformazioni fetali.

Allattamento

La metformina è escreta nel latte umano. Non sono stati osservati eventi avversi in neonati o bambini allattati al seno. Tuttavia, poiché i dati disponibili sono limitati l'allattamento al seno non è raccomandato durante il trattamento con metformina. La decisione di interrompere l'allattamento al seno deve essere presa tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento e il potenziale rischio di eventi avversi sul bambino.

Fertilità

La metformina non ha avuto effetti sulla fertilità dei ratti maschi e femmine quando somministrata a dosi fino a 600 mg/kg/die, che sono approssimativamente pari a tre volte la massima dose giornaliera raccomandata nell'uomo calcolata in base all'area della superficie corporea.

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

La metformina in monoterapia non determina ipoglicemia, pertanto non ha alcun effetto sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

Tuttavia, i pazienti devono essere informati circa il rischio di ipoglicemia qualora la metformina sia utilizzata in combinazione con altri farmaci antidiabetici (ad esempio sulfoniluree, insulina o meglitinidi).

4.8. Effetti indesiderati

All'inizio del trattamento, le reazioni avverse più comuni sono nausea, vomito, diarrea, dolori addominali e perdita dell'appetito che si risolvono spontaneamente nella maggior parte dei casi. Per prevenirli si raccomanda di prendere la metformina in 2 o 3 dosi giornaliere e aumentarle lentamente. Le seguenti reazioni avverse possono verificarsi nel trattamento con metformina.

Le frequenze sono definite di seguito:

molto comune: $\geq 1/10$; comune: $\geq 1/100$, $< 1/10$; non comune: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$; raro: $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$; molto raro: $< 1/10.000$, non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascun gruppo di frequenze, le reazioni avverse sono indicate in ordine di gravità decrescente.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Non nota:

- Anemia emolitica.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Molto raro:

- Acidosi lattica (vedere paragrafo 4.4).
- Riduzione dell'assorbimento della vitamina B12 con riduzione dei suoi livelli serici durante l'uso a lungo termine di metformina. Si raccomanda di prendere in considerazione l'eziologia se un paziente presenta anemia megaloblastica.

Non nota:

- Nell'esperienza post commercializzazione sono stati segnalati casi di neuropatia periferica in pazienti con deficit di vitamina B12 (vedere paragrafo 4.4).

Patologie del sistema nervoso

Comune:

- Disturbi del gusto.

Non nota:

- Encefalopatia.

Patologie gastrointestinali

Molto comune:

- Patologie gastrointestinali come nausea, vomito, diarrea, dolori addominali e perdita di appetito. Questi effetti indesiderati si manifestano con maggiore frequenza all'inizio della terapia e nella maggior parte dei casi si risolvono spontaneamente. Per prevenirli, si raccomanda di assumere la metformina in due o tre dosi giornaliere durante o dopo i pasti. Un aumento progressivo della dose può anche favorire la tollerabilità gastrointestinale.

Patologie epatobiliari

Molto raro:

- Casi isolati di test di funzionalità epatica anormale o epatiti risolte dopo interruzione di metformina.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Molto raro:

- Reazioni cutanee come eritema, prurito e orticaria.

Non nota:

- Fotosensibilità.

Esami diagnostici

Non nota:

- Riduzione dei livelli di tireotropina in pazienti con ipotiroidismo.
- Ipomagnesemia nell'ambito della diarrea.

Popolazione pediatrica

I dati pubblicati e post-commercializzazione e quelli risultati da studi clinici controllati condotti su una popolazione pediatrica limitata di età compresa tra 10 e 16 anni trattata per un anno, indicano eventi avversi di natura e gravità simili a quelli riportati per gli 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 sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9. Sovradosaggio

Non è stata osservata ipoglicemia con dosi di metformina cloridrato fino a 85 g, sebbene in tali circostanze si sia verificata acidosi lattica. Un sovradosaggio elevato di metformina o rischi concomitanti possono condurre ad 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.

Si possono verificare pancreatiti nel contesto di un sovradosaggio da metformina.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci ipoglicemizzanti, escluse le insuline; Biguanidi.

Codice ATC: A10BA02

Meccanismo d'azione

La metformina è una biguanide con effetti antiperglicemici che riduce sia il glucosio plasmatico basale sia il glucosio postprandiale. Non stimola la secrezione di insulina e quindi non causa ipoglicemia.

La metformina può agire mediante 3 meccanismi:

- (1) riducendo la produzione di glucosio epatico attraverso l'inibizione della gluconeogenesi e della glicogenolisi;
- (2) nei muscoli, incrementando la sensibilità all'insulina, migliorando l'assorbimento e l'utilizzo di glucosio periferico;
- (3) e ritardando l'assorbimento del glucosio 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) conosciuti fino ad oggi.

Effetti farmacodinamici

Negli studi clinici l'uso della metformina è stato associato a una stabilizzazione del peso corporeo o modesta perdita di peso.

Nell'uomo indipendentemente dal meccanismo d'azione, metformina favorisce l'effetto sul metabolismo dei lipidi. Questo è stato visto in studi clinici controllati a medio e lungo termine a dosi terapeutiche: metformina riduce il colesterolo totale, colesterolo LDL e i livelli dei trigliceridi.

Efficacia clinica:

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

L'analisi dei risultati per i pazienti in sovrappeso trattati con metformina, in seguito all'insuccesso della sola dieta, ha dimostrato:

- una riduzione significativa del rischio assoluto di qualsiasi complicanza collegata al diabete nel gruppo metformina cloridrato (29,8 eventi/1.000 pazienti/anno) rispetto alla sola dieta (43,3 eventi/1.000 pazienti/anno), $p=0,0023$, e rispetto ai gruppi in terapia combinata con sulfoniluree e in monoterapia con insulina (40,1 eventi/1.000 pazienti/anno), $p=0,0034$;
- una riduzione significativa del rischio assoluto di mortalità collegata al diabete: metformina cloridrato: 7,5 eventi/1.000 pazienti/anno; dieta da sola: 12,7 eventi/1.000 pazienti/anno, $p=0,017$;
- una riduzione significativa del rischio assoluto di mortalità complessiva: metformina cloridrato: 13,5 eventi/1.000 pazienti/anno rispetto alla sola dieta: 20,6 eventi/1.000 pazienti/anno ($p=0,011$), e rispetto ai gruppi in terapia combinata con sulfoniluree e in monoterapia con insulina: 18,9 eventi/1.000 pazienti/anno ($p=0,021$);
- una riduzione significativa del rischio assoluto di infarto miocardico: metformina: 11 eventi/1.000 pazienti/anno; dieta da sola: 18 eventi/1.000 pazienti/anno ($p=0,01$).

Non sono stati riscontrati benefici riguardo all'esito clinico della metformina cloridrato utilizzata come terapia di seconda linea in associazione con una sulfonilurea.

Nel diabete di tipo 1, l'associazione di metformina e insulina è stata somministrata a pazienti selezionati, tuttavia non è stato formalmente stabilito il beneficio clinico di tale combinazione.

Popolazione pediatrica

Studi clinici controllati, condotti su una popolazione pediatrica limitata di età compresa fra 10 e 16 anni trattati per un anno, hanno dimostrato una risposta nel controllo glicemico simile a quella riscontrata negli adulti.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento:

Dopo una dose orale di metformina cloridrato compresse, la concentrazione plasmatica massima (C_{max}) si raggiunge in approssimativamente 2,5 ore (T_{max}). La biodisponibilità assoluta di una compressa da 500 mg o 850 mg di metformina cloridrato è circa del 50-60 % nei soggetti sani. Dopo una dose orale, la frazione non assorbita rilevata nelle feci è stata del 20-30%.

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

Alle dosi raccomandate di metformina e ai programmi di dosaggio definiti, le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario si raggiungono entro 24-48 ore e generalmente sono inferiori a 1 µg/ml. In sperimentazioni cliniche controllate, i livelli plasmatici massimi di metformina (C_{max}) non superano i 5 µg/ml, anche alle dosi massime.

Il cibo riduce l'entità dell'assorbimento della metformina e lo ritarda leggermente. In seguito alla somministrazione orale di una dose da 850 mg in compressa, si sono osservati una riduzione del 40% della concentrazione del picco del plasma, una diminuzione del 25 % dell'AUC (area sotto la curva) e un allungamento di 35 minuti del tempo necessario per arrivare al picco delle concentrazioni plasmatiche. Non è nota la rilevanza clinica di tali riduzioni.

Distribuzione:

Il legame alle proteine plasmatiche è trascurabile. La metformina si distribuisce negli eritrociti. Il picco ematico è inferiore al picco plasmatico e si verifica pressoché contemporaneamente. I globuli rossi rappresentano probabilmente un comparto di distribuzione secondaria. Il volume medio di distribuzione (V_d) va da 63 a 276 L.

Metabolismo:

La metformina è escreta invariata nell'urina. Non sono stati identificati metaboliti nell'uomo.

Eliminazione:

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

Nei casi di funzione renale alterata, la clearance renale diminuisce proporzionalmente alla clearance della creatinina, ciò prolunga l'emivita di eliminazione, con conseguente aumento dei livelli di metformina nel plasma.

Caratteristiche in gruppi specifici di pazienti

Danno renale

I dati disponibili nei soggetti con insufficienza renale moderata sono scarse e non è fattibile una stima sull'esposizione sistemica alla metformina in questo sottogruppo rispetto ai soggetti con funzione renale normale.

Quindi l'adattamento della dose deve essere fatto considerando l'efficacia clinica/tollerabilità (vedere paragrafo 4.2).

Popolazione pediatrica

Studi su dosi singole: in seguito alla somministrazione di singole dosi di metformina cloridrato 500 mg, i pazienti pediatrici hanno dimostrato profili farmacocinetici simili a quelli osservati negli adulti sani.

Studi su dosi multiple: i dati si limitano a un solo studio. In seguito a dosi da 500 mg ripetute due volte al giorno (BID) per 7 giorni in pazienti pediatrici, la concentrazione del picco plasmatico (C_{max}) e l'esposizione sistemica (AUC_{0-t}) si sono ridotte rispettivamente del 33% e 40% circa, rispetto ad adulti diabetici che hanno assunto dosi ripetute da 500 mg BID per 14 giorni. Poiché la dose è titolata singolarmente in base al controllo della glicemia, questo ha scarsa rilevanza clinica.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Sulla base di studi convenzionali riguardanti la sicurezza farmacologica, tossicità di dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità riproduttiva, i dati preclinici non mostrano particolari pericoli per l'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Ipromellosa
Povidone K25
Magnesio stearato

Rivestimento:

Ipromellosa
Macrogol 6000
Titanio diossido (E171)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di PVC/alluminio da 15, 30, 60, 90, 120 e 180 compresse rivestite con film.

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

Zentiva Italia S.r.l.
Viale L. Bodio n. 37/B – 20158 Milano

8. Numero(i) dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio

- 15 compresse rivestite con film in blister PVC/AL AIC n. 038257010
- 30 compresse rivestite con film in blister PVC/AL AIC n. 038257022
- 60 compresse rivestite con film in blister PVC/AL AIC n. 038257034
- 90 compresse rivestite con film in blister PVC/AL AIC n. 038257046
- 120 compresse rivestite con film in blister PVC/AL AIC n. 038257059

9. Data della Prima Autorizzazione /Rinnovo dell’Autorizzazione

Data della prima autorizzazione: 30.07.2008

Data del Rinnovo più recente: 25 novembre 2012

10. Data di Revisione del Testo

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zuglimet 850 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 850 mg di metformina cloridrato equivalente a 662,9 mg di metformina base.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa rivestita con film bianca, inodore, con angoli smussati, oblunga con una strozzatura al centro su entrambi i lati. E' presente una linea di frattura su entrambi i lati. La linea di frattura è solo per facilitare la rottura e quindi la deglutizione non per dividerla in due dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Trattamento del diabete mellito di tipo 2, in particolare in pazienti in sovrappeso, nei casi in cui il regime alimentare e l'esercizio fisico non siano da soli sufficienti a ottenere un controllo adeguato della glicemia.

- Negli adulti, la metformina può essere utilizzata in monoterapia o in combinazione con altri farmaci antidiabetici orali, oppure con insulina.
- Nei bambini a partire dai 10 anni di età e negli adolescenti, la metformina può essere utilizzata in monoterapia o in combinazione con insulina.

Una riduzione delle complicanze del diabete è stata dimostrata nei pazienti adulti in sovrappeso affetti da diabete di tipo 2 trattati con metformina come terapia di prima linea in seguito ad insuccesso della dieta (vedere paragrafo 5.1).

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti con normale funzione renale ($GFR \geq 90$ ml/min)

Monoterapia e in combinazione con altri agenti antidiabetici orali

Normalmente, la dose iniziale è di 500 mg oppure 850 mg di metformina cloridrato 2 o 3 volte al giorno durante o dopo i pasti.

Dopo 10 – 15 giorni la dose deve essere adeguata sulla base del tasso ematico di glucosio. Un aumento graduale della dose può migliorare la tollerabilità gastrointestinale. La dose massima raccomandata di metformina cloridrato è di 3 g al giorno divisi in 3 dosi.

Se si intende passare da un altro farmaco antidiabetico orale alla metformina, sospendere il trattamento con l'altro farmaco e iniziare il trattamento con metformina alle dosi sopra indicate.

Combinazione con insulina

La metformina e l'insulina possono essere usate in associazione al fine di raggiungere un migliore controllo del tasso ematico di glucosio. La metformina cloridrato viene somministrata solitamente con una dose iniziale di 500 mg o 850 mg 2 o 3 volte al giorno, mentre il dosaggio dell'insulina viene definito in base al tasso ematico di glucosio.

Anziani

Data la potenziale funzione renale ridotta nei soggetti anziani, la dose di metformina deve essere regolata in base alla funzione renale. È necessario un regolare controllo della funzionalità renale (vedere "Danno renale" sotto e paragrafo 4.4).

Danno renale

La GFR deve essere valutata prima di iniziare il trattamento con medicinali contenenti 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 maggiore frequenza, ad es. ogni 3-6 mesi.

GFR mL/min	Massima dose giornaliera totale (da suddividere in 2-3 dosi giornaliere)	Considerazioni aggiuntive
60-89	3000 mg	Una riduzione della dose può essere presa in considerazione a fronte del peggioramento della funzione renale.
45-59	2000 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	1000 mg	
<30	-	Metformina è controindicata.

Popolazione pediatrica

Monoterapia e combinazione con insulina

- Metformina può essere usata in bambini dai 10 anni di età e negli adolescenti.
- Normalmente, la dose iniziale è di una compressa da 500 mg oppure 850 mg di metformina cloridrato una volta al giorno, durante o dopo i pasti.

Dopo 10 – 15 giorni la dose deve essere adeguata sulla base dei valori di glucosio ematico. Un lento incremento della dose può migliorare la tollerabilità gastrointestinale. La dose massima raccomandata di metformina cloridrato è 2 g al giorno, assunta in due o tre dosi separate.

Modo di somministrazione

Le compresse si possono rompere a metà per semplificare la somministrazione, ma le due metà devono essere prese insieme alla stessa ora.

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

- Qualunque tipo di acidosi metabolica acuta (come acidosi lattica, chetoacidosi diabetica) pre-coma diabetico.
- Grave insufficienza renale (GFR < 30 ml/min) o disfunzione renale.

- Condizioni acute potenzialmente in grado di alterare la funzionalità renale come: disidratazione, infezione grave, shock.
- Patologie che possono provocare ipossia tissutale (specialmente patologie acute o peggioramento di patologie croniche) come: insufficienza cardiaca scompensata o insufficienza respiratoria, recente infarto miocardico, 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 temporaneamente interrotta e si deve raccomandare al paziente di contattare un operatore sanitario.

I medicinali che possono compromettere in modo acuto la funzione renale (come antipertensivi, diuretici e FANS) devono essere iniziati con cautela nei pazienti trattati con metformina. Altri fattori di rischio di acidosi lattica sono l'eccessivo consumo di alcool, la compromissione epatica, il diabete non adeguatamente controllato, la chetosi, il digiuno prolungato e qualsiasi altra condizione associata ad ipossia, così come l'uso concomitante di medicinali che possono causare acidosi lattica (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

I pazienti e/o chi si prende cura di loro devono essere informati del rischio di acidosi lattica. L'acidosi lattica è caratterizzata da dispnea acidotica, dolore addominale, crampi muscolari, astenia e ipotermia seguiti da coma. In caso 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.

In caso di acidosi lattica, il paziente deve essere ospedalizzato immediatamente (vedere paragrafo 4.9).

Funzionalità renale:

La GFR deve essere valutata prima di iniziare il trattamento e, successivamente, a intervalli regolari, vedere paragrafo 4.2. La metformina è controindicata in pazienti con GFR < 30 ml/min e deve essere temporaneamente interrotta in presenza di condizioni patologiche che alterano la funzione renale, vedere paragrafo 4.3.

Una diminuita funzione renale nei pazienti anziani è frequente e asintomatica.

Funzionalità cardiaca:

I pazienti con insufficienza cardiaca sono più a rischio di ipossia e di insufficienza renale. In pazienti con insufficienza cardiaca cronica stabile, metformina può essere usata attuando un regolare monitoraggio della funzione cardiaca e renale.

Nei pazienti con insufficienza cardiaca acuta ed instabile, la metformina è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

Somministrazione di mezzi di contrasto iodati:

La somministrazione intravascolare di mezzi di contrasto iodati può portare a nefropatia indotta da mezzo di contrasto, con conseguente accumulo di metformina e un aumentato rischio di acidosi lattica. La somministrazione di metformina deve essere interrotta prima o al momento della procedura di

imaging e non deve essere ripresa fino ad almeno 48 ore dopo, a condizione che la funzione renale sia stata nuovamente controllata e trovata stabile, vedere paragrafi 4.2 e 4.5

Chirurgia:

Il trattamento con la metformina deve essere interrotto al momento di un intervento di chirurgia elettiva in anestesia generale, spinale o epidurale. La terapia può essere ripresa non prima di 48 ore dall'intervento o del ripristino dell'alimentazione orale e a condizione che la funzione renale sia stata rivalutata e riscontrata stabile.

Popolazione pediatrica:

Prima di iniziare il trattamento con la metformina, deve essere confermata la diagnosi di diabete mellito di tipo 2.

Nel corso di studi clinici controllati della durata di un anno, non sono stati rilevati effetti della metformina sulla crescita o la pubertà; tuttavia non si dispone di dati a lungo termine riguardo queste specifiche situazioni. Pertanto, si raccomanda un attento follow-up in relazione a questi parametri nei bambini trattati con la metformina, in particolare nei bambini in età pre-puberale.

Bambini di età compresa tra i 10 e 12 anni:

Negli studi clinici controllati, condotti su bambini e adolescenti, sono stati inclusi solo 15 soggetti di età compresa tra 10 e 12 anni. Anche se i dati di efficacia e sicurezza della metformina per questi bambini non si siano discostati da quelli rilevati per gli adolescenti, si raccomanda particolare cautela nel prescrivere il medicinale ai bambini di età compresa tra i 10 e i 12 anni.

Altre precauzioni:

- Tutti i pazienti devono continuare la loro dieta con una regolare distribuzione di assunzione di carboidrati durante il giorno. I pazienti in sovrappeso devono continuare la loro dieta a restrizione energetica.
- I normali esami di laboratorio per il monitoraggio del diabete devono essere eseguiti regolarmente.
- Metformina da sola non causa ipoglicemia, ma si deve prestare cautela quando è usata in combinazione con insulina o altri antidiabetici orali (come ad esempio sulfoniluree o meglitinidi).
- Si raccomanda un controllo regolare dei livelli dell'ormone stimolante la tiroide (TSH) nei pazienti con ipotiroidismo (vedere paragrafo 4.8).
- Il trattamento a lungo termine con metformina è stato associato a una diminuzione dei livelli serici di vitamina B12 che può causare neuropatia periferica. Si raccomanda un controllo dei livelli serici di vitamina B12 (vedere paragrafo 4.8).

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Uso concomitante non raccomandato

Alcol

L'intossicazione da alcol è associata ad 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.

Mezzi 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 fino a 48 ore dopo, e solo dopo che la funzione renale sia stata rivalutata e riscontrata stabile (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Associazioni che richiedono precauzioni per l'uso:

Medicinali con attività iperglicemica intrinseca (ad esempio glucocorticoidi (via sistemica e locale), e

simpaticomimetici)

Può essere richiesto un più frequente controllo del glucosio nel sangue in particolare all'inizio del trattamento. Se necessario, adeguare la dose di metformina durante la terapia con il rispettivo medicinale e all'interruzione di quest'ultimo.

Medicinali che influenzano la funzione renale

Alcuni medicinali possono influenzare negativamente la funzione renale, aumentando il rischio di acidosi lattica, ad esempio FANS, tra cui gli inibitori selettivi della ciclo-ossigenasi II (COX), gli ACE-inibitori, gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II e i diuretici, soprattutto i diuretici dell'ansa. Quando si inizia o si utilizzano tali prodotti in combinazione con metformina, è necessario un attento monitoraggio della funzione renale.

Trasportatori di cationi organici (OCT)

Metformina è un substrato di entrambi i trasportatori OCT1 e OCT2.

La co-somministrazione di metformina con

- Gli inibitori della OCT1 (come verapamil) possono ridurre l'efficacia della metformina.
- Induttori del OCT1 (come rifampicina) possono aumentare l'assorbimento gastrointestinale e l'efficacia della metformina.
- Inibitori di OCT2 (come cimetidina, dolutegravir, ranolazina, trimetoprim, vandetanib, isavuconazolo) possono ridurre l'eliminazione renale di metformina e pertanto portare ad un aumento della concentrazione plasmatica di metformina.
- Inibitori sia di OCT1 sia di OCT2 (come crizotinib, olaparib) possono alterare l'efficacia e l'eliminazione renale di metformina.

Si consiglia pertanto attenzione, soprattutto nei pazienti con danno renale, quando questi farmaci sono co-somministrati con metformina, perché la concentrazione plasmatica di metformina potrebbe aumentare. Se necessario, può essere considerato un aggiustamento della dose di metformina poiché gli inibitori/induttori OCT possono alterare l'efficacia della metformina.

Fenprocumone

La metformina può diminuire l'effetto anticoagulante di fenprocumone. Si raccomanda quindi uno stretto controllo dell'INR.

Levotiroxina

La levotiroxina può diminuire l'effetto ipoglicemizzante di metformina. Si raccomanda un controllo dei livelli di glucosio, soprattutto quando la terapia con l'ormone tiroideo viene iniziata o sospesa, e se necessario il dosaggio della metformina deve essere modificato.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

Una limitata quantità di dati sull'uso di metformina in donne in gravidanza non ha indicato un aumento del rischio di anomalie congenite. Gli studi su animali non indicano effetti dannosi sulla gravidanza, lo sviluppo embrionale o fetale, il parto o lo sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3).

Se una donna affetta da diabete pianifica una gravidanza o è già in gravidanza, il diabete non deve essere trattato con la metformina, ma si raccomanda di passare all'insulina al fine di mantenere i livelli di glicemia il più possibile vicini a quelli normali e ridurre il rischio di malformazioni fetali.

Allattamento

La metformina è escreta nel latte umano. Non sono stati osservati eventi avversi in neonati o bambini allattati al seno. Tuttavia, poiché i dati disponibili sono limitati l'allattamento al seno non è raccomandato durante il trattamento con metformina. La decisione di interrompere l'allattamento al

seno deve essere presa tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento e il potenziale rischio di eventi avversi sul bambino.

Fertilità

La metformina non ha avuto effetti sulla fertilità dei ratti maschi e femmine quando somministrata a dosi fino a 600 mg/Kg/die, che è la dose approssimativamente pari a tre volte la massima dose giornaliera raccomandata nell'uomo calcolata in base all'area della superficie corporea.

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

La metformina in monoterapia non determina ipoglicemia, pertanto non ha alcun effetto sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

Tuttavia, i pazienti devono essere informati circa il rischio di ipoglicemia qualora la metformina sia utilizzata in combinazione con altri farmaci antidiabetici (ad esempio sulfoniluree, insulina, o meglitinidi).

4.8. Effetti indesiderati

All'inizio del trattamento, le reazioni avverse più comuni sono nausea, vomito, diarrea, dolori addominali e perdita dell'appetito che si risolvono spontaneamente nella maggior parte dei casi. Per prevenirli si raccomanda di prendere la metformina in 2 o 3 dosi giornaliere e aumentarle lentamente. Le seguenti reazioni avverse possono verificarsi nel trattamento con metformina.

Le frequenze sono definite di seguito:

molto comune: >1/10; comune: >1/100, <1/10; non comune: >1/1.000, <1/100; raro: >1/10.000, <1/1.000; molto raro: <1/10.000, non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascun gruppo di frequenze, le reazioni avverse sono indicate in ordine di gravità decrescente.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Non nota:

- Anemia emolitica.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Molto raro:

- Acidosi lattica (vedere paragrafo 4.4).
- Riduzione dell'assorbimento della vitamina B12 con riduzione dei suoi livelli serici durante l'uso a lungo termine di metformina. Si raccomanda di prendere in considerazione l'eziologia se un paziente presenta anemia megaloblastica.

Non nota:

- Nell'esperienza post commercializzazione sono stati segnalati casi di neuropatia periferica in pazienti con deficit di vitamina B12 (vedere paragrafo 4.4).

Patologie del sistema nervoso

Comune:

- Disturbi del gusto.

Non nota:

- Encefalopatia.

Patologie gastrointestinali

Molto comune:

- Patologie gastrointestinali come nausea, vomito, diarrea, dolori addominali e perdita di appetito. Questi effetti indesiderati si manifestano con maggiore frequenza all'inizio della terapia e nella maggior parte dei casi si risolvono spontaneamente. Per prevenirli, si raccomanda di assumere la metformina in due o tre dosi giornaliere durante o dopo i pasti. Un aumento progressivo della dose può anche favorire la tollerabilità gastrointestinale.

Patologie epatobiliari

Molto raro:

- Casi isolati di test di funzionalità epatica anormale o epatiti risolte dopo interruzione di metformina.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Molto raro:

- Reazioni cutanee come eritema, prurito e orticaria.

Non nota:

- Fotosensibilità.

Esami diagnostici

Non nota:

- Riduzione dei livelli di tireotropina in pazienti con ipotiroidismo;
- Ipomagnesemia nell'ambito della diarrea.

Popolazione pediatrica

I dati pubblicati e post-commercializzazione e quelli risultanti da studi clinici controllati condotti su una popolazione pediatrica limitata di età compresa tra 10 e 16 anni trattata per un anno, indicano eventi avversi di natura e gravità simili a quelli riportati per gli 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 sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9. Sovradosaggio

Non è stata osservata ipoglicemia con dosi di metformina cloridrato fino a 85 g, nonostante in tali circostanze si sia verificata acidosi lattica. Un sovradosaggio elevato di metformina o rischi concomitanti possono condurre ad 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.

Si possono verificare pancreatiti nel contesto di un sovradosaggio da metformina.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci ipoglicemizzanti, escluse le insuline; Biguanidi.

Codice ATC: A10BA02

Meccanismo d'azione

La metformina è una biguanide con effetti antiperiplicemici che riduce sia il glucosio plasmatico basale

sia il glucosio postprandiale. Non stimola la secrezione di insulina e quindi non causa ipoglicemia.

La metformina può agire mediante 3 meccanismi:

- (1) riducendo la produzione di glucosio epatico attraverso l'inibizione della gluconeogenesi e della glicogenolisi.
- (2) nei muscoli, incrementando la sensibilità all'insulina, migliorando l'assorbimento e l'utilizzo di glucosio periferico.
- (3) e ritardando l'assorbimento del glucosio 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) conosciuti fino ad oggi.

Effetti farmacodinamici

Negli studi clinici l'uso della metformina è stato associato a una stabilizzazione del peso corporeo o modesta perdita di peso.

Nell'uomo indipendentemente dal meccanismo d'azione, metformina favorisce l'effetto sul metabolismo dei lipidi. Questo è stato visto in studi clinici controllati a medio e lungo termine a dosi terapeutiche: metformina riduce il colesterolo totale, colesterolo LDL e i livelli dei trigliceridi.

Efficacia clinica:

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

L'analisi dei risultati per i pazienti in sovrappeso trattati con metformina, in seguito all'insuccesso della sola dieta, ha dimostrato:

- una riduzione significativa del rischio assoluto di qualsiasi complicanza collegata al diabete nel gruppo metformina cloridrato (29,8 eventi/1.000 pazienti/anno) rispetto alla sola dieta (43,3 eventi/1.000 pazienti/anno), $p=0,0023$, e rispetto ai gruppi in terapia combinata con sulfoniluree e in monoterapia con insulina (40,1 eventi/1.000 pazienti/anno), $p=0,0034$;
- una riduzione significativa del rischio assoluto di mortalità collegata al diabete: metformina cloridrato: 7,5 eventi/1.000 pazienti/anno; dieta da sola: 12,7 eventi/1.000 pazienti/anno, $p=0,017$;
- una riduzione significativa del rischio assoluto di mortalità complessiva: metformina cloridrato: 13,5 eventi/1.000 pazienti/anno rispetto alla sola dieta: 20,6 eventi/1.000 pazienti/anno ($p=0,011$), e rispetto ai gruppi in terapia combinata con sulfoniluree e in monoterapia con insulina: 18,9 eventi/1.000 pazienti/anno ($p=0,021$);
- una riduzione significativa del rischio assoluto di infarto miocardico: metformina: 11 eventi/1.000 pazienti/anno; dieta da sola: 18 eventi/1.000 pazienti/anno ($p=0,01$).

Non sono stati riscontrati benefici riguardo all'esito clinico della metformina cloridrato utilizzata come terapia di seconda linea in associazione con una sulfonilurea.

Nel diabete di tipo 1, l'associazione di metformina e insulina è stata somministrata a pazienti selezionati, tuttavia non è stato formalmente stabilito il beneficio clinico di tale combinazione.

Popolazione pediatrica

Studi clinici controllati, condotti su una popolazione pediatrica limitata di età compresa fra 10 e 16 anni trattati per un anno, hanno dimostrato una risposta nel controllo glicemico simile a quella riscontrata negli adulti.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento:

Dopo una dose orale di metformina cloridrato compresse, la concentrazione plasmatica massima (C_{max}) si raggiunge in approssimativamente 2,5 ore (T_{max}). La biodisponibilità assoluta di una compressa da 500 mg o 850 mg di metformina cloridrato è circa del 50-60 % nei soggetti sani. Dopo una dose orale,

la frazione non assorbita rilevata nelle feci è stata del 20-30%.

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

Alle dosi raccomandate di metformina e ai programmi di dosaggio definiti, le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario si raggiungono entro 24-48 ore e generalmente sono inferiori a 1 µg/ml. In sperimentazioni cliniche controllate, i livelli plasmatici massimi di metformina (C_{max}) non superano i 5 µg/ml, anche alle dosi massime.

Il cibo riduce l'entità dell'assorbimento della metformina e lo ritarda leggermente. In seguito alla somministrazione orale di una dose da 850 mg in compressa, si sono osservati una riduzione del 40 % della concentrazione del picco del plasma, una diminuzione del 25% dell'AUC (area sotto la curva) e un allungamento di 35 minuti del tempo necessario per arrivare al picco delle concentrazioni plasmatiche. Non è nota la rilevanza clinica di tali riduzioni.

Distribuzione:

Il legame alle proteine plasmatiche è trascurabile. La metformina si distribuisce negli eritrociti. Il picco ematico è inferiore al picco plasmatico e si verifica pressoché contemporaneamente. I globuli rossi rappresentano probabilmente un comparto di distribuzione secondaria. Il volume medio di distribuzione (Vd) va da 63 a 276 l.

Metabolismo:

La metformina è escreta invariata nell'urina. Non sono stati identificati metaboliti nell'uomo.

Eliminazione:

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

Nei casi di funzione renale alterata, la clearance renale diminuisce proporzionalmente alla clearance della creatinina, ciò prolunga l'emivita di eliminazione, con conseguente aumento dei livelli di metformina nel plasma.

Caratteristiche in gruppi specifici di pazienti

Danno renale

I dati disponibili nei soggetti con insufficienza renale moderata sono scarse e non è fattibile una stima sull'esposizione sistemica alla metformina in questo sottogruppo rispetto ai soggetti con funzione renale normale.

Quindi l'adattamento della dose deve essere fatto considerando l'efficacia clinica/tollerabilità (vedere paragrafo 4.2).

Popolazione pediatrica

Studi su dosi singole: in seguito alla somministrazione di singole dosi di metformina cloridrato 500 mg, i pazienti pediatrici hanno dimostrato profili farmacocinetici simili a quelli osservati negli adulti sani.

Studi su dosi multiple: i dati si limitano a un solo studio. In seguito a dosi da 500 mg ripetute due volte al giorno (BID) per 7 giorni in pazienti pediatrici, la concentrazione del picco plasmatico (C_{max}) e l'esposizione sistemica (AUC_{0-t}) si sono ridotte rispettivamente del 33 % e 40 % circa, rispetto ad adulti diabetici che hanno assunto dosi ripetute da 500 mg BID per 14 giorni. Poiché la dose è titolata singolarmente in base al controllo della glicemia, questo ha scarsa rilevanza clinica.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Sulla base di studi convenzionali riguardanti la sicurezza farmacologica, tossicità di dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità riproduttiva, i dati preclinici non mostrano particolari pericoli per l'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Ipromellosa
Povidone K25
Magnesio stearato

Rivestimento:

Ipromellosa
Macrogol 6000
Titanio diossido (E171)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione di conservazione.

6.6 Natura e contenuto del contenitore

Blister di PVC/alluminio da 15, 30,40, 50, 90, 100, 120 e 180 compresse rivestite con film.

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

Zentiva Italia S.r.l.
Viale L. Bodio n. 37/B – 20158 Milano

8. Numero(i) dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio

- 15 compresse rivestite con film in blister PVC/AL AIC n. 038257061
- 30 compresse rivestite con film in blister PVC/AL AIC n. 038257073
- 40 compresse rivestite con film in blister PVC/AL AIC n. 038257085
- 50 compresse rivestite con film in blister PVC/AL AIC n. 038257097
- 90 compresse rivestite con film in blister PVC/AL AIC n. 038257109
- 100 compresse rivestite con film in blister PVC/AL AIC n. 038257111
- 120 compresse rivestite con film in blister PVC/AL AIC n. 038257123

9. Data della Prima Autorizzazione /Rinnovo dell'Autorizzazione

Data della prima autorizzazione: 30.07.2008

Data del Rinnovo più recente: 25 novembre 2012

10. Data di Revisione del Testo

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zuglimet 1000 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa rivestita con film bianca, con angoli smussati, con una strozzatura al centro, oblunga. E' presente una linea di frattura su entrambi i lati. Le compresse possono essere divise in due dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Trattamento del diabete mellito di tipo 2, in particolare in pazienti in sovrappeso, nei casi in cui il regime alimentare e l'esercizio fisico non siano da soli sufficienti a ottenere un controllo adeguato della glicemia.

- Negli adulti, la metformina può essere utilizzata in monoterapia o in combinazione con altri farmaci antidiabetici orali, oppure con insulina.
- Nei bambini a partire dai 10 anni di età e negli adolescenti, la metformina può essere utilizzata in monoterapia o in combinazione con insulina.

Una riduzione delle complicanze del diabete è stata dimostrata nei pazienti adulti in sovrappeso affetti da diabete di tipo 2 trattati con metformina come terapia di prima linea in seguito ad insuccesso della dieta (vedere paragrafo 5.1).

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti con normale funzione renale ($GFR \geq 90$ ml/min):

Monoterapia e in combinazione con altri agenti antidiabetici orali

Normalmente, la dose iniziale è di 500 mg oppure 850 mg di metformina cloridrato 2 o 3 volte al giorno durante o dopo i pasti.

Dopo 10 – 15 giorni la dose deve essere adeguata sulla base del tasso ematico di glucosio. Un aumento graduale della dose può migliorare la tollerabilità gastrointestinale. Nei pazienti che ricevono una dose alta di metformina cloridrato (da 2 a 3 grammi al giorno), è possibile sostituire due compresse rivestite con film di metformina cloridrato 500 mg con una compressa rivestita con film di metformina cloridrato 1000 mg.

La dose massima raccomandata di metformina cloridrato è di 3 g al giorno divisa in 3 dosi.

Se si intende passare da un altro farmaco antidiabetico orale alla metformina, sospendere il trattamento con l'altro farmaco e iniziare il trattamento con metformina alle dosi sopra indicate.

Combinazione con insulina

La metformina e l'insulina possono essere usate in associazione al fine di raggiungere un migliore controllo del tasso ematico di glucosio. La metformina cloridrato viene somministrata solitamente con una dose iniziale di 500 mg o 850 mg 2 o 3 volte al giorno, mentre il dosaggio dell'insulina viene definito in base al tasso ematico di glucosio.

Anziani

Data la potenziale funzione renale ridotta nei soggetti anziani, la dose di metformina deve essere regolata in base alla funzione renale. È necessario un regolare controllo della funzionalità renale (vedere "Danno renale" sotto e paragrafo 4.4).

Danno renale

La GFR deve essere valutata prima di iniziare il trattamento con medicinali contenenti 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 maggiore frequenza, ad es. ogni 3-6 mesi.

GFR mL/min	Massima dose giornaliera totale (da suddividere in 2-3 dosi giornaliere)	Considerazioni aggiuntive
60-89	3000 mg	Una riduzione della dose può essere presa in considerazione a fronte del peggioramento della funzione renale.
45-59	2000 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	1000 mg	
<30	-	Metformina è controindicata.

Popolazione pediatrica

Monoterapia e combinazione con insulina

- Metformina può essere usata in bambini dai 10 anni di età e negli adolescenti.
- Normalmente, la dose iniziale è di una compressa da 500 mg oppure 850 mg di metformina cloridrato una volta al giorno, durante o dopo i pasti.

Dopo 10 – 15 giorni la dose deve essere adeguata sulla base dei valori di glucosio ematico. Un lento incremento della dose può migliorare la tollerabilità gastrointestinale. La dose massima raccomandata di metformina cloridrato è 2 g al giorno, assunta in due o tre dosi separate.

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;

- Qualunque tipo di acidosi metabolica acuta (così come acidosi lattica, chetoacidosi diabetica), pre-coma diabetico.
- Grave insufficienza renale (GFR < 30 ml/min) o disfunzione renale.
- Condizioni acute potenzialmente in grado di alterare la funzionalità renale come: disidratazione, infezione grave, shock.

- Patologie che possono provocare ipossia tissutale (specialmente patologie acute o peggioramento di patologie croniche) come: insufficienza cardiaca scompensata, insufficienza respiratoria, recente infarto miocardico, 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 temporaneamente interrotta e si deve raccomandare al paziente di contattare un operatore sanitario.

I medicinali che possono compromettere in modo acuto la funzione renale (come antipertensivi, diuretici e FANS) devono essere iniziati con cautela nei pazienti trattati con metformina. Altri fattori di rischio di acidosi lattica sono l'eccessivo consumo di alcool, la compromissione epatica, il diabete non adeguatamente controllato, la chetosi, il digiuno prolungato e qualsiasi altra condizione associata ad ipossia, così come l'uso concomitante di medicinali che possono causare acidosi lattica (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

I pazienti e/o chi si prende cura di loro devono essere informati del rischio di acidosi lattica. L'acidosi lattica è caratterizzata da dispnea acidotica, dolore addominale, crampi muscolari, astenia e ipotermia seguiti da coma. In caso 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.

In caso di acidosi lattica, il paziente deve essere ospedalizzato immediatamente (vedere paragrafo 4.9).

Funzionalità renale

La GFR deve essere valutata prima di iniziare il trattamento e, successivamente, a intervalli regolari, vedere paragrafo 4.2. La metformina è controindicata nei pazienti con GFR < 30 ml / min e deve essere temporaneamente interrotta in presenza di condizioni patologiche che alterano la funzione renale, vedere paragrafo 4.3.

Una diminuita funzione renale nei pazienti anziani è frequente e asintomatica.

Funzionalità cardiaca

I pazienti con insufficienza cardiaca sono più a rischio di ipossia e di insufficienza renale. In pazienti con insufficienza cardiaca cronica stabile, metformina può essere usata attuando un regolare monitoraggio della funzione cardiaca e renale.

Nei pazienti con insufficienza cardiaca acuta ed instabile, la metformina è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

Somministrazione di mezzi di contrasto iodati:

La somministrazione intravascolare di mezzi di contrasto iodati può portare a nefropatia indotta da mezzo di contrasto, con conseguente accumulo di metformina e un aumentato rischio di acidosi lattica. La somministrazione di metformina deve essere interrotta prima o al momento della procedura di imaging e non deve essere ripresa fino ad almeno 48 ore dopo, a condizione che la funzione renale sia

stata nuovamente controllata e trovata stabile, vedere paragrafi 4.2 e 4.5.

Chirurgia:

Il trattamento con la metformina deve essere interrotto al momento dell'intervento di chirurgia elettiva in anestesia generale, spinale o epidurale. La terapia può essere ripresa non prima di 48 ore dall'intervento o del ripristino dell'alimentazione orale e a condizione che la funzione renale sia stata rivalutata e riscontrata stabile.

Popolazione pediatrica:

Prima di iniziare il trattamento con la metformina, deve essere confermata la diagnosi di diabete mellito di tipo 2.

Nel corso di studi clinici controllati della durata di un anno, non sono stati rilevati effetti della metformina sulla crescita o la pubertà; tuttavia non si dispone di dati a lungo termine riguardo queste specifiche situazioni. Pertanto, si raccomanda un attento follow-up in relazione a questi parametri nei bambini trattati con la metformina, in particolare nei bambini in età pre-puberale.

Bambini di età compresa tra i 10 e 12 anni:

Negli studi clinici controllati, condotti su bambini e adolescenti, sono stati inclusi solo 15 soggetti di età compresa tra 10 e 12 anni. Anche se i dati di efficacia e sicurezza della metformina per questi bambini non si siano discostati da quelli rilevati per gli adolescenti, si raccomanda particolare cautela nel prescrivere il medicinale ai bambini di età compresa tra i 10 e i 12 anni.

Altre precauzioni:

- Tutti i pazienti devono continuare la loro dieta con una regolare distribuzione di assunzione di carboidrati durante il giorno. I pazienti in sovrappeso devono continuare la loro dieta a restrizione energetica.
- I normali esami di laboratorio per il monitoraggio del diabete devono essere eseguiti regolarmente.
- Metformina da sola non causa ipoglicemia, ma si deve prestare cautela quando è usata in combinazione con insulina o altri antidiabetici orali (come ad esempio sulfoniluree o meglitinidi).
- Si raccomanda un controllo regolare dei livelli dell'ormone stimolante la tiroide (TSH) nei pazienti con ipotiroidismo (vedere paragrafo 4.8).
- Il trattamento a lungo termine con metformina è stato associato a una diminuzione dei livelli sierici di vitamina B12 che può causare neuropatia periferica. Si raccomanda un controllo dei livelli sierici di vitamina B12 (vedere paragrafo 4.8).

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Uso concomitante non raccomandato

Alcol

L'intossicazione da alcol è associata ad 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.

Mezzi 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 fino a 48 ore dopo, e solo dopo che la funzione renale sia stata rivalutata e riscontrata stabile, (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Associazioni che richiedono precauzioni per l'uso:

Medicinali con attività iperglicemica intrinseca (ad esempio glucocorticoidi (via sistemica e locale), e simpaticomimetici)

Può essere richiesto un più frequente controllo del glucosio nel sangue in particolare all'inizio del trattamento. Se necessario, adeguare la dose di metformina durante la terapia con il rispettivo medicinale e all'interruzione di quest'ultimo.

Medicinali che influenzano la funzione renale

Alcuni medicinali possono influenzare negativamente la funzione renale, aumentando il rischio di acidosi lattica, ad esempio FANS, tra cui gli inibitori selettivi della ciclo-ossigenasi II (COX), gli ACE-inibitori, gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II e i diuretici, soprattutto i diuretici dell'ansa. Quando si inizia o si utilizzano tali prodotti in combinazione con metformina, è necessario un attento monitoraggio della funzione renale.

Trasportatori di cationi organici (OCT)

Metformina è un substrato di entrambi i trasportatori OCT1 e OCT2.

La co-somministrazione di metformina con

- Gli inibitori della OCT1 (come verapamil) possono ridurre l'efficacia della metformina.
- Induttori del OCT1 (come rifampicina) possono aumentare l'assorbimento gastrointestinale e l'efficacia della metformina.
- Inibitori di OCT2 (come cimetidina, dolutegravir, ranolazina, trimetoprim, vandetanib, isavuconazolo) possono ridurre l'eliminazione renale di metformina e pertanto portare ad un aumento della concentrazione plasmatica di metformina.
- Inibitori sia di OCT1 sia di OCT2 (come crizotinib, olaparib) possono alterare l'efficacia e l'eliminazione renale di metformina.

Si consiglia pertanto attenzione, soprattutto nei pazienti con danno renale, quando questi farmaci sono co-somministrati con metformina, perchè la concentrazione plasmatica di metformina potrebbe aumentare. Se necessario, può essere considerato un aggiustamento della dose di metformina poichè gli inibitori/induttori OCT possono alterare l'efficacia della metformina.

Fenprocumone

La metformina può diminuire l'effetto anticoagulante di fenprocumone. Si raccomanda quindi uno stretto controllo dell'INR.

Levotiroxina

La levotiroxina può diminuire l'effetto ipoglicemizzante di metformina. Si raccomanda un controllo dei livelli di glucosio, soprattutto quando la terapia con l'ormone tiroideo viene iniziata o sospesa, e se necessario il dosaggio della metformina deve essere modificato.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

Una limitata quantità di dati sull'uso di metformina in donne in gravidanza non ha indicato un aumento del rischio di anomalie congenite. Gli studi su animali non indicano effetti dannosi sulla gravidanza, lo sviluppo embrionale o fetale, il parto o lo sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3).

Se una donna affetta da diabete pianifica una gravidanza o è già in gravidanza, il diabete non deve essere trattato con la metformina, ma si raccomanda di passare all'insulina al fine di mantenere i livelli di glicemia il più possibile vicini a quelli normali e ridurre il rischio di malformazioni fetali.

Allattamento

La metformina è escreta nel latte umano. Non sono stati osservati eventi avversi in neonati o bambini allattati al seno. Tuttavia, poiché i dati disponibili sono limitati l'allattamento al seno non è raccomandato durante il trattamento con metformina. La decisione di interrompere l'allattamento al seno deve essere presa tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento e il potenziale rischio di eventi avversi sul bambino.

Fertilità

La metformina non ha avuto effetti sulla fertilità dei ratti maschi e femmine quando somministrata a dosi fino a 600 mg/kg/die, che sono approssimativamente pari a tre volte la massima dose giornaliera raccomandata nell'uomo calcolata in base all'area della superficie corporea.

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

La metformina in monoterapia non determina ipoglicemia, pertanto non ha alcun effetto sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

Tuttavia, i pazienti devono essere informati circa il rischio di ipoglicemia qualora la metformina sia utilizzata in combinazione con altri farmaci antidiabetici (ad esempio sulfoniluree, insulina o meglitinidi).

4.8. Effetti indesiderati

All'inizio del trattamento, le reazioni avverse più comuni sono nausea, vomito, diarrea, dolori addominali e perdita dell'appetito che si risolvono spontaneamente nella maggior parte dei casi. Per prevenirli si raccomanda di prendere la metformina in 2 o 3 dosi giornaliere e aumentarle lentamente.

Le seguenti reazioni avverse possono verificarsi nel trattamento con metformina.

Le frequenze sono definite di seguito:

molto comune: $\geq 1/10$; comune: $\geq 1/100$, $< 1/10$; non comune: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$; raro: $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$; molto raro: $< 1/10.000$, non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascun gruppo di frequenze, le reazioni avverse sono indicate in ordine di gravità decrescente.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Non nota:

- Anemia emolitica.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Molto raro:

- Acidosi lattica (vedere paragrafo 4.4).
- Riduzione dell'assorbimento della vitamina B12 con riduzione dei suoi livelli serici durante l'uso a lungo termine di metformina. Si raccomanda di prendere in considerazione l'eziologia se un paziente presenta anemia megaloblastica.

Non nota:

- Nell'esperienza post commercializzazione sono stati segnalati casi di neuropatia periferica in pazienti con deficit di vitamina B12 (vedere paragrafo 4.4).

Patologie del sistema nervoso

Comune:

- Disturbi del gusto.

Non nota:

- Encefalopatia.

Patologie gastrointestinali

Molto comune:

- Patologie gastrointestinali come nausea, vomito, diarrea, dolori addominali e perdita di appetito. Questi effetti indesiderati si manifestano con maggiore frequenza all'inizio della terapia e nella maggior parte dei casi si risolvono spontaneamente. Per prevenirli, si raccomanda di assumere la metformina in due o tre dosi giornaliere durante o dopo i pasti. Un aumento progressivo della dose può anche favorire la tollerabilità gastrointestinale.

Patologie epatobiliari

Molto raro:

- Casi isolati di test di funzionalità epatica anormale o epatiti risolte dopo interruzione di metformina.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Molto raro:

- Reazioni cutanee come eritema, prurito e orticaria.

Non nota:

- Fotosensibilità.

Esami diagnostici

Non nota:

- Riduzione dei livelli di tireotropina in pazienti con ipotiroidismo;
- Ipomagnesemia nell'ambito della diarrea.

Popolazione pediatrica:

I dati pubblicati e post-commercializzazione e quelli risultati da studi clinici controllati condotti su una popolazione pediatrica limitata di età compresa tra 10 e 16 anni trattata per un anno, indicano eventi avversi di natura e gravità simili a quelli riportati per gli 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 sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9. Sovradosaggio

Non è stata osservata ipoglicemia con dosi di metformina cloridrato fino a 85 g, sebbene in tali circostanze si sia verificata acidosi lattica. Un sovradosaggio elevato di metformina o rischi concomitanti possono condurre ad 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.

Si possono verificare pancreatiti nel contesto di un sovradosaggio da metformina.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci ipoglicemizzanti escluse le insuline; Biguanidi.

Codice ATC: A10BA02

Meccanismo d'azione

La metformina è una biguanide con effetti antiperglicemici che riduce sia il glucosio plasmatico basale sia il glucosio postprandiale. Non stimola la secrezione di insulina e quindi non causa ipoglicemia.

La metformina può agire mediante 3 meccanismi:

- (1) riducendo la produzione di glucosio epatico attraverso l'inibizione della gluconeogenesi e della glicogenolisi;
- (2) nei muscoli, incrementando la sensibilità all'insulina, migliorando l'assorbimento e l'utilizzo di glucosio periferico;
- (3) e ritardando l'assorbimento del glucosio 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) conosciuti fino ad oggi.

Effetti farmacodinamici

Negli studi clinici l'uso della metformina è stato associato a una stabilizzazione del peso corporeo o modesta perdita di peso.

Nell'uomo indipendentemente dal meccanismo d'azione, metformina favorisce l'effetto sul metabolismo dei lipidi. Questo è stato visto in studi clinici controllati a medio e lungo termine a dosi terapeutiche: metformina riduce il colesterolo totale, colesterolo LDL e i livelli dei trigliceridi.

Efficacia clinica:

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

L'analisi dei risultati per i pazienti in sovrappeso trattati con metformina, in seguito all'insuccesso della sola dieta, ha dimostrato:

- una riduzione significativa del rischio assoluto di qualsiasi complicanza collegata al diabete nel gruppo metformina cloridrato (29,8 eventi/1.000 pazienti/anno) rispetto alla sola dieta (43,3 eventi/1.000 pazienti/anno), $p=0,0023$, e rispetto ai gruppi in terapia combinata con sulfoniluree e in monoterapia con insulina (40,1 eventi/1.000 pazienti/anno), $p=0,0034$;
- una riduzione significativa del rischio assoluto di mortalità collegata al diabete: metformina cloridrato: 7,5 eventi/1.000 pazienti/anno; dieta da sola: 12,7 eventi/1.000 pazienti/anno, $p=0,017$;
- una riduzione significativa del rischio assoluto di mortalità complessiva: metformina cloridrato: 13,5 eventi/1.000 pazienti/anno rispetto alla sola dieta: 20,6 eventi/1.000 pazienti/anno ($p=0,011$), e rispetto ai gruppi in terapia combinata con sulfoniluree e in monoterapia con insulina: 18,9 eventi/1.000 pazienti/anno ($p=0,021$);
- una riduzione significativa del rischio assoluto di infarto miocardico: metformina: 11 eventi/1.000 pazienti/anno; dieta da sola: 18 eventi/1.000 pazienti/anno ($p=0,01$).

Non sono stati riscontrati benefici riguardo all'esito clinico della metformina cloridrato utilizzata come terapia di seconda linea in associazione con una sulfonilurea.

Nel diabete di tipo 1, l'associazione di metformina e insulina è stata somministrata a pazienti selezionati, tuttavia non è stato formalmente stabilito il beneficio clinico di tale combinazione.

Popolazione pediatrica

Studi clinici controllati, condotti su una popolazione pediatrica limitata di età compresa fra 10 e 16 anni trattati per un anno, hanno dimostrato una risposta nel controllo glicemico simile a quella riscontrata negli adulti.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento:

Dopo una dose orale di metformina cloridrato compresse, la concentrazione plasmatica massima (C_{max}) si raggiunge in approssimativamente 2,5 ore (T_{max}). La biodisponibilità assoluta di una compressa da 500 mg o 850 mg di metformina cloridrato è circa del 50-60 % nei soggetti sani. Dopo una dose orale, la frazione non assorbita rilevata nelle feci è stata del 20-30%.

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

Alle dosi raccomandate di metformina e ai programmi di dosaggio definiti, le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario si raggiungono entro 24-48 ore e generalmente sono inferiori a 1 µg/ml. In sperimentazioni cliniche controllate, i livelli plasmatici massimi di metformina (C_{max}) non superano i 5 µg/ml, anche alle dosi massime.

Il cibo riduce l'entità dell'assorbimento della metformina e lo ritarda leggermente. In seguito alla somministrazione orale di una dose da 850 mg in compressa, si sono osservati una riduzione del 40% della concentrazione del picco del plasma, una diminuzione del 25 % dell'AUC (area sotto la curva) e un allungamento di 35 minuti del tempo necessario per arrivare al picco delle concentrazioni plasmatiche. Non è nota la rilevanza clinica di tali riduzioni.

Distribuzione:

Il legame alle proteine plasmatiche è trascurabile. La metformina si distribuisce negli eritrociti. Il picco ematico è inferiore al picco plasmatico e si verifica pressoché contemporaneamente. I globuli rossi rappresentano probabilmente un comparto di distribuzione secondaria. Il volume medio di distribuzione (Vd) va da 63 a 276 L.

Metabolismo:

La metformina è escreta invariata nell'urina. Non sono stati identificati metaboliti nell'uomo.

Eliminazione:

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

Nei casi di funzione renale alterata, la clearance renale diminuisce proporzionalmente alla clearance della creatinina, ciò prolunga l'emivita di eliminazione, con conseguente aumento dei livelli di metformina nel plasma.

Caratteristiche in gruppi specifici di pazienti

Danno renale

I dati disponibili nei soggetti con insufficienza renale moderata sono scarse e non è fattibile una stima sull'esposizione sistemica alla metformina in questo sottogruppo rispetto ai soggetti con funzione renale normale.

Quindi l'adattamento della dose deve essere fatto considerando l'efficacia clinica/tollerabilità (vedere paragrafo 4.2).

Popolazione pediatrica:

Studi su dosi singole: in seguito alla somministrazione di singole dosi di metformina cloridrato 500 mg, i pazienti pediatrici hanno dimostrato profili farmacocinetici simili a quelli osservati negli adulti sani.

Studi su dosi multiple: i dati si limitano a un solo studio. In seguito a dosi da 500 mg ripetute due volte al giorno (BID) per 7 giorni in pazienti pediatrici, la concentrazione del picco plasmatico (C_{max}) e l'esposizione sistemica (AUC_{0-t}) si sono ridotte rispettivamente del 33 % e 40 % circa, rispetto ad adulti diabetici che hanno assunto dosi ripetute da 500 mg BID per 14 giorni. Poiché la dose è titolata singolarmente in base al controllo della glicemia, questo ha scarsa rilevanza clinica.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Sulla base di studi convenzionali riguardanti la sicurezza farmacologica, tossicità di dosi ripetute,

genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità riproduttiva, i dati preclinici non mostrano particolari pericoli per l'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Ipromellosa
Povidone K25
Magnesio stearato

Rivestimento:

Ipromellosa
Macrogol 6000
Titanio diossido (E171)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione di conservazione.

6.7 Natura e contenuto del contenitore

Blister di PVC/alluminio da 15, 20, 30, 60, 90, 120, 180, 600 (20x30) compresse rivestite con film.

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

Zentiva Italia S.r.l.
Viale L. Bodio n. 37/B – 20158 Milano

8. Numero(i) dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio

- 15 compresse rivestite con film in blister PVC/AL AIC n. 038257135
- 20 compresse rivestite con film in blister PVC/AL AIC n. 038257147
- 30 compresse rivestite con film in blister PVC/AL AIC n. 038257150
- 60 compresse rivestite con film in blister PVC/AL AIC n. 038257162

- 90 compresse rivestite con film in blister PVC/AL AIC n. 038257174
- 120 compresse rivestite con film in blister PVC/AL AIC n. 038257186
- 600 (20x30) compresse rivestite con film in blister PVC/AL AIC n. 038257198

9. Data della Prima Autorizzazione /Rinnovo dell'Autorizzazione

Data della prima autorizzazione: 30.07.2008

Data del Rinnovo più recente: 08.10.2012

10. Data di Revisione del Testo

|

Agenzia Italiana del Farmaco