

**ALLEGATO**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. NOME DEL FARMACO**

GLUCOPHAGE 500 mg compresse rivestite.

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni compressa rivestita contiene metformina cloridrato 500 mg corrispondente a 390 mg di base di metformina.

Per gli eccipienti vedi punto 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compresse rivestite.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1. Indicazioni terapeutiche**

Trattamento del diabete mellito di tipo 2 negli adulti, in particolare nei pazienti in sovrappeso, quando il regime alimentare e l'esercizio fisico da soli non bastano ad un controllo adeguato della glicemia. GLUCOPHAGE può essere usato in monoterapia o in combinazione con altri farmaci antidiabetici orali o insieme all'insulina.

E' stata dimostrata una riduzione delle complicanze del diabete nei pazienti in sovrappeso affetti da diabete di tipo 2 trattati con metformina come terapia di prima linea dopo il fallimento del regime alimentare (vedi 5.1. Proprietà farmacodinamiche).

### **4.2. Posologia e metodo di somministrazione**

*Monoterapia e combinazione con altri farmaci antidiabetici orali*

- Di norma la dose iniziale è di una compressa 2 o 3 volte al giorno assunta durante o dopo i pasti.  
Dopo 10-15 giorni la dose va adeguata sulla base del tasso ematico di glucosio. Un aumento del dosaggio graduale può migliorare la tollerabilità gastrointestinale.  
La dose massima raccomandata di metformina è di 3 g al giorno.
- In caso di passaggio da un altro farmaco antidiabetico orale alla metformina: interrompere il farmaco precedente e iniziare con la metformina alla dose sopra indicata.

*Combinazione con l'insulina*

La metformina e l'insulina possono essere usate in associazione per migliorare il controllo del tasso ematico di glucosio. La metformina viene somministrata alla dose iniziale normale di 2-3 volte al giorno, mentre la dose di insulina viene adeguata sulla base del tasso ematico di glucosio.

*Anziani:* poiché il prodotto può ridurre potenzialmente la funzione renale nei soggetti anziani, il dosaggio di metformina deve essere adeguato sulla base della funzione renale. E' pertanto necessaria una valutazione regolare della funzione renale (vedi sezione 4.4).

*Bambini:* Non essendo a disposizione dati in merito, si sconsiglia di somministrare GLUCOPHAGE ai bambini.

### **4.3. Controindicazioni**

- Ipersensibilità a metformina cloridrato o a uno degli eccipienti.
- Chetoacidosi diabetica, pre-coma diabetico.

- Insufficienza renale o disfunzione renale (ad es., livelli di creatinina serica  $>135 \mu\text{mol/L}$  negli uomini e  $>110 \mu\text{mol/L}$  nelle donne).
  - Condizioni acute con possibilità di alterazione della funzione renale come:
    - disidratazione,
    - infezione grave,
    - shock,
- somministrazione endovenosa o intraarteriosa di agenti di contrasto iodati (vedi 4.4 Avvertenze e precauzioni speciali per l'uso).
- Malattie acute o croniche che possano provocare ipossia tissutale come:
  - insufficienza cardiaca o respiratoria,
  - recente infarto miocardico,
  - shock
- Insufficienza epatica, intossicazione acuta da alcol, alcolismo
- Allattamento.

#### **4.4. Avvertenze e precauzioni speciali per l'uso**

##### **Acidosi lattica**

L'acidosi lattica è una complicanza metabolica rara ma grave (alto tasso di mortalità in assenza di rapido trattamento), che può insorgere in seguito ad un accumulo di metformina. I casi riportati di acidosi lattica in pazienti trattati con metformina si sono verificati in particolare in pazienti diabetici affetti da insufficienza renale grave. L'incidenza dell'acidosi lattica può e deve essere ridotta valutando anche altri fattori di rischio associati, come diabete non controllato, chetosi, digiuno prolungato, eccessiva assunzione di alcol, insufficienza epatica ed eventuali altre condizioni associate all'ipossia.

##### **Diagnosi:**

L'acidosi lattica è caratterizzata da una dispnea con acidosi, dolori addominali e ipotermia seguiti da coma. Gli esami diagnostici di laboratorio mostrano una diminuzione del pH nel sangue, livelli di lattato plasmatico superiori a  $5 \text{ mmol/L}$ , e un aumento del gap anionico e del rapporto lattato/piruvato. In caso di sospetta acidosi metabolica, sospendere la metformina e ricoverare il paziente immediatamente (vedi sezione 4.9).

##### **Funzione renale:**

La metformina viene escreta dai reni, quindi è opportuno determinare i livelli di creatinina serica prima di iniziare il trattamento e in seguito, con frequenza regolare:

- \* almeno una volta all'anno nei pazienti con funzione renale normale,
- \* almeno due-quattro volte l'anno nei pazienti con livelli di creatinina serica al limite superiore del normale e nei soggetti anziani

La diminuzione della funzione renale nei soggetti anziani è frequente e asintomatica. Un'attenzione speciale va riservata alle situazioni in cui può venire compromessa la funzione renale, ad esempio quando si inizia una terapia antipertensiva o una terapia con diuretici e quando si inizia una terapia con FANS.

##### **Somministrazione di agenti di contrasto iodati**

La somministrazione endovenosa o intraarteriosa di mezzi di contrasto iodati negli studi radiologici può portare ad un'insufficienza renale: è quindi opportuno interrompere la metformina prima o al momento dell'esame, riprendendo la somministrazione non prima di 48 ore dopo l'esame e solo dopo aver controllato se la funzione renale è tornata normale.

##### **Chirurgia**

La somministrazione di metformina cloridrato deve essere interrotta 48 ore prima di un intervento chirurgico programmato in anestesia generale e di norma deve essere ripresa non prima di 48 ore dall'intervento.

**Altre precauzioni:**

- I pazienti dovranno continuare il loro regime alimentare distribuendo regolarmente i carboidrati durante il giorno. I pazienti in sovrappeso dovranno continuare il regime alimentare ipocalorico.
- I test di laboratorio normalmente previsti nei casi di diabete dovranno essere eseguiti regolarmente.
- La metformina da sola non provoca mai ipoglicemia, anche se si consiglia una certa cautela quando viene usata in combinazione con l'insulina o le sulfoniluree.

**4.5. Interazione con altri farmaci e altre forme di interazione****Combinazioni sconsigliate****Alcol**

Aumento del rischio di acidosi lattica nelle intossicazioni acute da alcol, soprattutto nei casi di:

- digiuno o malnutrizione,
- insufficienza epatica.

Evitare il consumo di alcol e di farmaci contenenti alcol.

**Agenti di contrasto iodati**

La somministrazione endovenosa o intraarteriosa di agenti di contrasto iodati può provocare un'insufficienza renale, con conseguente accumulo di metformina e rischio di acidosi lattica.

La metformina deve quindi essere interrotta prima o al momento dell'analisi, riprendendo la somministrazione non prima di 48 ore dopo l'esame e solo dopo aver controllato se la funzione renale è tornata normale.

**Associazioni che richiedono precauzione**

*Glucocorticoidi (per via sistemica e locale), beta-2-agonisti, e diuretici* hanno attività iperglicemizzante intrinseca. Informare il paziente ed eseguire controlli più frequenti della glicemia, soprattutto all'inizio del trattamento. Se necessario adeguare il dosaggio del farmaco antidiabetico durante la terapia con l'altro farmaco e all'interruzione di quest'ultimo.

*Gli ACE-inibitori* possono ridurre la glicemia. Se necessario, adeguare il dosaggio del farmaco antidiabetico durante la terapia con l'altro farmaco e all'interruzione di quest'ultimo.

**4.6. Gravidanza e allattamento**

Attualmente non sono disponibili dati epidemiologici rilevanti. Studi sugli animali non indicano effetti dannosi per quanto riguarda la gravidanza, lo sviluppo embrionale o fetale, il parto o lo sviluppo postnatale (vedi anche sezione 5.3)

Quando la paziente ha in programma una gravidanza e durante la gravidanza stessa, il diabete non va trattato con metformina ma è opportuno usare l'insulina per mantenere la glicemia più vicina possibile al normale, in modo da ridurre i rischi di malformazione fetale associati a livelli di glicemia anormali.

Nel topo in fase di allattamento, la metformina viene escreta nel latte. Per l'uomo non sono disponibili dati analoghi e bisogna quindi decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la metformina, considerando l'importanza che il composto ha per la madre.

**4.7. Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari**

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

I pazienti dovranno tuttavia essere informati del rischio di ipoglicemia quando la metformina viene usata in combinazione con altri farmaci antidiabetici (sulfoniluree, insulina, repaglinide).

#### 4.8. Effetti indesiderati

- I sintomi gastrointestinali come nausea, vomito, diarrea, dolori addominali e perdita dell'appetito (>10 %) sono molto comuni: si verificano generalmente all'inizio della terapia e nella maggior parte dei casi scompaiono spontaneamente. Per impedire l'insorgere di questi sintomi gastrointestinali si raccomanda di assumere la metformina in 2 o 3 dosi giornaliere durante o dopo i pasti. Un leggero aumento della dose può migliorare la tollerabilità a livello gastrointestinale.
- Il sapore metallico in bocca (3 %) è comune
- Un leggero eritema è stato riscontrato in alcuni soggetti ipersensibili. L'incidenza di questo effetto è tuttavia rarissima (<0.01 %)
- Una diminuzione dell'assorbimento della vitamina B12 con riduzione dei livelli serici è stata osservata nei pazienti sottoposti a trattamento con metformina a lungo termine e generalmente sembra non avere significato clinico (<0.01 %).
- L'acidosi lattica (0.03 casi/1000 anni paziente) è rarissima (vedi 4.4. Avvertenze e precauzioni speciali per l'uso).

#### 4.9. Sovradosaggio

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

### 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

#### 5.1. Proprietà farmacologiche

##### ANTIDIABETICI ORALI

(A10BA02: Tratto gastrointestinale e metabolismo)

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

La metformina 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) e ritardando l'assorbimento intestinale del glucosio.

La metformina stimola la glicogenosintesi intracellulare agendo sulla glicogeno sintetasi.

La metformina aumenta la capacità di trasporto di tutti i tipi di trasportatori di membrana del glucosio (GLUT).

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

##### Efficacia clinica:

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

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

- Una riduzione significativa del rischio assoluto di complicanze correlate al diabete nel gruppo trattato con metformina (29.8 eventi/ 1000 anni paziente) rispetto al solo regime alimentare (43.3 eventi/ 1000 anni paziente),  $p=0.0023$ , e rispetto ai gruppi trattati in monoterapia con insulina e sulfoniluree (40.1 eventi/ 1000 anni paziente),  $p=0.0034$ .

- Una riduzione significativa della mortalità correlata al diabete: metformina 7.5 eventi/ 1000 anni paziente, solo regime alimentare 12.7 eventi/ 1000 anni paziente,  $p=0.017$ ;
- Una riduzione significativa del rischio assoluto di mortalità complessiva: metformina 13.5 eventi/ 1000 anni paziente rispetto al solo regime alimentare 20.6 eventi/ 1000 anni paziente ( $p=0.011$ ), e rispetto ai gruppi trattati in monoterapia con insulina e sulfoniluree 18.9 eventi/ 1000 anni paziente ( $p=0.021$ );
- Una riduzione significativa del rischio assoluto di infarto miocardico: metformina 11 eventi/ 1000 anni paziente, solo regime alimentare 18 eventi/ 1000 anni paziente ( $p=0.01$ )

Per la metformina usata come terapia di seconda istanza in associazione con una sulfonilurea non sono stati riscontrati benefici nel risultato clinico.

Nei casi di diabete di tipo 1 è stata usata su alcuni pazienti selezionati l'associazione di metformina e insulina ma il vantaggio clinico di questa associazione non è stato formalmente determinato.

## 5.2. Proprietà farmacocinetiche

### *Assorbimento:*

Dopo una dose orale di metformina, la  $T_{max}$  viene raggiunta in 2.5 ore. La biodisponibilità assoluta di una compressa di metformina da 500 mg o 850 mg è circa del 50-60 % nei soggetti sani. Dopo una dose orale la frazione non assorbita riscontrata nelle feci era del 20-30 %.

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

Ai dosaggi di metformina e con gli schemi di dosaggio normalmente applicati, le concentrazioni nel plasma in stato di equilibrio vengono raggiunte entro 24-48 ore e generalmente sono inferiori a 1  $\mu\text{g/mL}$ . In studi clinici controllati, i livelli massimi di metformina nel plasma ( $C_{max}$ ) non superavano 4  $\mu\text{g/mL}$ , nemmeno ai dosaggi massimi.

L'alimentazione riduce e ritarda leggermente l'assorbimento di metformina. In seguito alla somministrazione di una dose di 850 mg, sono stati osservati una concentrazione di picco nel plasma inferiore del 40 %, una diminuzione del 25 % dell'AUC (area sotto la curva) e un prolungamento di 35 minuti del tempo necessario per arrivare alla concentrazione di picco nel plasma. La rilevanza clinica di queste diminuzioni è sconosciuta.

### *Distribuzione:*

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

### *Metabolismo:*

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

### *Eliminazione:*

L'indice di clearance renale della metformina è di  $>400 \text{ mL/min}$ : questo indica che la metformina viene eliminata tramite filtrazione glomerulare e secrezione tubulare. In seguito ad una dose orale, l'emivita di eliminazione terminale apparente è di circa 6.5 ore.

Quando la funzione renale sono compromesse, la clearance renale diminuisce proporzionalmente a quella della creatinina, con conseguente prolungamento dell'emivita di eliminazione e aumento dei livelli di metformina nel plasma.

## 5.3. Dati di sicurezza preclinica

Sulla base di studi convenzionali riguardanti la farmacologia di sicurezza, tossicità di dosaggi ripetuti, genotossicità, potenziale cancerogeno, riproduzione della tossicità, i dati preclinici non mostrano pericoli particolari per l'uomo.

## **6. PARTICOLARI FARMACEUTICI**

### **6.1. Lista degli eccipienti**

#### Compressa:

Polivinilpirrolidone

Magnesio stearato

#### Rivestimento:

Metilidrossipropilcellulosa

### **6.2. Incompatibilità**

Non applicabile

### **6.3. Durata**

5 anni

### **6.4. Precauzioni speciali per la conservazione**

Nessuna precauzione speciale per la conservazione.

### **6.5. Natura e contenuto della confezione**

### **6.6. Istruzioni per l'uso, la manipolazione e lo smaltimento**

Nessuna istruzione in particolare

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

## **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

## **10. DATA DELL'AGGIORNAMENTO DEL TESTO**

## **1. NOME DEL FARMACO**

GLUCOPHAGE/GLUCOPHAGE FORTE/DIANBEN/RISIDON 850 mg compresse rivestite.

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni compressa rivestita contiene metformina cloridrato 850 mg corrispondente a 662,9 mg di base di metformina.

Per gli eccipienti vedi punto 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compresse rivestite.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1. Indicazioni terapeutiche**

Trattamento del diabete mellito di tipo 2 negli adulti, in particolare nei pazienti in sovrappeso, quando il regime alimentare e l'esercizio fisico da soli non bastano ad un controllo adeguato della glicemia. GLUCOPHAGE/GLUCOPHAGE FORTE/DIANBEN/RISIDON può essere usato in monoterapia o in combinazione con altri farmaci antidiabetici orali o insieme all'insulina.

E' stata dimostrata una riduzione delle complicanze del diabete nei pazienti in sovrappeso affetti da diabete di tipo 2 trattati con metformina come terapia di prima linea dopo il fallimento del regime alimentare (vedi 5.1. Proprietà farmacodinamiche).

### **4.2. Posologia e metodo di somministrazione**

#### *Monoterapia e combinazione con altri farmaci antidiabetici orali*

- Di norma la dose iniziale è di una compressa 2 o 3 volte al giorno assunta durante o dopo i pasti. Dopo 10-15 giorni la dose va adeguata sulla base del tasso ematico di glucosio. Un aumento del dosaggio graduale può migliorare la tollerabilità gastrointestinale. La dose massima raccomandata di metformina è di 3 g al giorno.
- In caso di passaggio da un altro farmaco antidiabetico orale alla metformina: interrompere il farmaco precedente e iniziare con la metformina alla dose sopra indicata.

#### *Combinazione con l'insulina*

La metformina e l'insulina possono essere usate in associazione per migliorare il controllo del tasso ematico di glucosio. La metformina viene somministrata alla dose iniziale normale di 2-3 volte al giorno, mentre la dose di insulina viene adeguata sulla base del tasso ematico di glucosio.

*Anziani:* poiché il prodotto può ridurre potenzialmente la funzionerenale nei soggetti anziani, il dosaggio di metformina deve essere adeguato sulla base della funzione renale. E' pertanto necessaria una valutazione regolare della funzione renale (vedi sezione 4.4).

*Bambini:* Non essendo a disposizione dati in merito, si sconsiglia di somministrare GLUCOPHAGE/GLUCOPHAGE FORTE/DIANBEN/RISIDON ai bambini.

### **4.3. Controindicazioni**

- Ipersensibilità a metformina cloridrato o a uno degli eccipienti.
- Chetoacidosi diabetica, pre-coma diabetico.
- Insufficienza renale o disfunzione renale (ad es., livelli di creatinina serica >135 µmol/L negli uomini e >110 µmol/L nelle donne).

- Condizioni acute con possibilità di alterazione della funzione renale come:
  - disidratazione,
  - infezione grave,
  - shock,
- somministrazione endovenosa o intraarteriosa di agenti di contrasto iodati (vedi 4.4 Avvertenze e precauzioni speciali per l'uso).
- Malattie acute o croniche che possano provocare ipossia tissutale come:
  - insufficienza cardiaca o respiratoria,
  - recente infarto miocardico,
  - shock
- Insufficienza epatica, intossicazione acuta da alcol, alcolismo
- Allattamento.

#### **4.4. Avvertenze e precauzioni speciali per l'uso**

##### **Acidosi lattica**

L'acidosi lattica è una complicanza metabolica rara ma grave (alto tasso di mortalità in assenza di rapido trattamento), che può insorgere in seguito ad un accumulo di metformina. I casi riportati di acidosi lattica in pazienti trattati con metformina si sono verificati in particolare in pazienti diabetici affetti da insufficienza renale grave. L'incidenza dell'acidosi lattica può e deve essere ridotta valutando anche altri fattori di rischio associati, come diabete non controllato, chetosi, digiuno prolungato, eccessiva assunzione di alcol, insufficienza epatica ed eventuali altre condizioni associate all'ipossia.

##### **Diagnosi:**

L'acidosi lattica è caratterizzata da una dispnea con acidosi, dolori addominali e ipotermia seguiti da coma. Gli esami diagnostici di laboratorio mostrano una diminuzione del pH nel sangue, livelli di lattato plasmatico superiori a 5 mmol/L, e un aumento del gap anionico e del rapporto lattato/piruvato. In caso di sospetta acidosi metabolica, sospendere la metformina e ricoverare il paziente immediatamente (vedi sezione 4.9).

##### **Funzione renale:**

La metformina viene escreta dai reni, quindi è opportuno determinare i livelli di creatinina serica prima di iniziare il trattamento e in seguito, con frequenza regolare:

- \* almeno una volta all'anno nei pazienti con funzionerenale normale,
- \* almeno due-quattro volte l'anno nei pazienti con livelli di creatinina serica al limite superiore del normale e nei soggetti anziani

La diminuzione della funzione renale nei soggetti anziani è frequente e asintomatica. Un'attenzione speciale va riservata alle situazioni in cui può venire compromessa la funzione renale, ad esempio quando si inizia una terapia antipertensiva o una terapia con diuretici e quando si inizia una terapia con FANS.

##### **Somministrazione di agenti di contrasto iodati**

La somministrazione endovenosa o intraarteriosa di mezzi di contrasto iodati negli studi radiologici può portare ad un'insufficienza renale: è quindi opportuno interrompere la metformina prima o al momento dell'esame, riprendendo la somministrazione non prima di 48 ore dopo l'esame e solo dopo aver controllato se la funzione renale sono tornate normali.

##### **Chirurgia**

La somministrazione di metformina idrocloridrato deve essere interrotta 48 ore prima di un intervento chirurgico programmato in anestesia generale e di norma deve essere ripresa non prima di 48 ore dall'intervento.

##### **Altre precauzioni:**

- I pazienti dovranno continuare il loro regime alimentare distribuendo regolarmente i carboidrati durante il giorno. I pazienti in sovrappeso dovranno continuare il regime alimentare ipocalorico.

- I test di laboratorio normalmente previsti nei casi di diabete dovranno essere eseguiti regolarmente.
- La metformina da sola non provoca mai ipoglicemia, anche se si consiglia una certa cautela quando viene usata in combinazione con l'insulina o le sulfoniluree.

#### **4.5. Interazione con altri farmaci e altre forme di interazione**

##### **Combinazioni sconsigliate**

##### **Alcol**

Aumento del rischio di acidosi lattica nelle intossicazioni acute da alcol, soprattutto nei casi di:

- digiuno o malnutrizione,
- insufficienza epatica.

Evitare il consumo di alcol e di farmaci contenenti alcol.

##### **Agenti di contrasto iodati**

La somministrazione endovenosa o intraarteriosa di agenti di contrasto iodati può provocare un'insufficienza renale, con conseguente accumulo di metformina e rischio di acidosi lattica.

La metformina deve quindi essere interrotta prima o al momento dell'analisi, riprendendo la somministrazione non prima di 48 ore dopo l'esame e solo dopo aver controllato se la funzione renale sono tornate normali.

##### **Associazioni che richiedono precauzione**

*Glucocorticoidi (per via sistemica e locale), beta-2-agonisti, e diuretici* hanno attività iperglicemizzante intrinseca. Informare il paziente ed eseguire controlli più frequenti della glicemia, soprattutto all'inizio del trattamento. Se necessario adeguare il dosaggio del farmaco antidiabetico durante la terapia con l'altro farmaco e all'interruzione di quest'ultimo.

*Gli ACE-inibitori* possono ridurre la glicemia. Se necessario, adeguare il dosaggio del farmaco antidiabetico durante la terapia con l'altro farmaco e all'interruzione di quest'ultimo.

#### **4.6. Gravidanza e allattamento**

Attualmente non sono disponibili dati epidemiologici rilevanti. Studi sugli animali non indicano effetti dannosi per quanto riguarda la gravidanza, lo sviluppo embrionale o fetale, il parto o lo sviluppo postnatale (vedi anche sezione 5.3)

Quando la paziente ha in programma una gravidanza e durante la gravidanza stessa, il diabete non va trattato con metformina ma è opportuno usare l'insulina per mantenere la glicemia più vicina possibile al normale, in modo da ridurre i rischi di malformazione fetale associati a livelli abnormi di glicemia.

Nel topo in fase di allattamento, la metformina viene escreta nel latte. Per l'uomo non sono disponibili dati analoghi e bisogna quindi decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la metformina, considerando l'importanza che il composto ha per la madre.

#### **4.7. Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari**

GLUCOPHAGE/GLUCOPHAGE FORTE/DIANBEN/RISIDON in monoterapia non provoca ipoglicemia, quindi non ha effetti sulla capacità di guidare o di usare macchinari.

I pazienti dovranno tuttavia essere informati del rischio di ipoglicemia quando la metformina viene usata in combinazione con altri farmaci antidiabetici (sulfoniluree, insulina, repaglinide).

#### **4.8. Effetti indesiderati**

- I sintomi gastrointestinali come nausea, vomito, diarrea, dolori addominali e perdita dell'appetito (>10 %) sono molto comuni: si verificano generalmente all'inizio della terapia e nella maggior parte dei casi scompaiono spontaneamente. Per impedire l'insorgere di questi sintomi gastrointestinali si raccomanda di assumere la metformina in 2 o 3 dosi giornaliere

durante o dopo i pasti. Un leggero aumento della dose può migliorare la tollerabilità a livello gastrointestinale.

- Il sapore metallico in bocca (3 %) è comune
- Un leggero eritema è stato riscontrato in alcuni soggetti ipersensibili. L'incidenza di questo effetto è tuttavia rarissima (<0.01 %)
- Una diminuzione dell'assorbimento della vitamina B12 con riduzione dei livelli serici è stata osservata nei pazienti sottoposti a trattamento con metformina a lungo termine e generalmente sembra non avere significato clinico (<0.01 %).
- L'acidosi lattica (0.03 casi/ 1000 anni paziente) è rarissima (vedi 4.4. Avvertenze e precauzioni speciali per l'uso).

#### **4.9. Sovradosaggio**

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

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1. Proprietà farmacologiche**

##### **ANTIDIABETICI ORALI**

(A10BA02: Tratto gastrointestinale e metabolismo)

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

La metformina 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) e ritardando l'assorbimento intestinale del glucosio.

La metformina stimola la glicogenosintesi intracellulare agendo sulla glicogeno sintetasi.

La metformina aumenta la capacità di trasporto di tutti i tipi di trasportatori di membrana del glucosio (GLUT).

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

##### **Efficacia clinica:**

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

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

- Una significativa riduzione del rischio assoluto di complicanze correlate al diabete nel gruppo trattato con metformina (29.8 eventi/ 1000 anni paziente) rispetto al solo regime alimentare (43.3 eventi/ 1000 anni paziente),  $p=0.0023$ , e rispetto ai gruppi trattati in monoterapia con insulina e sulfoniluree (40.1 eventi/ 1000 anni paziente),  $p=0.0034$ .
- Una riduzione significativa della mortalità correlata al diabete: metformina 7.5 eventi/1000 anni paziente, solo regime alimentare 12.7 eventi/ 1000 anni paziente,  $p=0.017$ ;
- Una riduzione significativa del rischio assoluto di mortalità complessiva: metformina 13.5 eventi/ 1000 anni paziente rispetto al solo regime alimentare 20.6 eventi/ 1000 anni paziente ( $p=0.011$ ), e rispetto ai gruppi trattati in monoterapia con insulina e sulfoniluree 18.9 eventi/ 1000 anni paziente ( $p=0.021$ );

- Una riduzione significativa del rischio assoluto di infarto miocardico: metformina 11 eventi/ 1000 anni paziente, solo regime alimentare 18 eventi/ 1000 anni paziente ( $p=0.01$ )  
Per la metformina usata come terapia di seconda istanza in associazione con una sulfonilurea non sono stati riscontrati benefici nel risultato clinico.

Nei casi di diabete di tipo 1 è stata usata su alcuni pazienti selezionati l'associazione di metformina e insulina ma il vantaggio clinico di questa associazione non è stato formalmente determinato.

## **5.2. Proprietà farmacocinetiche**

### *Assorbimento:*

Dopo una dose orale di metformina, la  $T_{max}$  viene raggiunta in 2.5 ore. La biodisponibilità assoluta di una compressa di metformina da 500 mg o 850 mg è circa del 50-60 % nei soggetti sani. Dopo una dose orale la frazione non assorbita riscontrata nelle feci era del 20-30 %.

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

Ai dosaggi di metformina e con programmi schemi di dosaggio normalmente applicati, le concentrazioni nel plasma in stato di equilibrio vengono raggiunte entro 24-48 ore e generalmente sono inferiori a  $1 \mu\text{g/mL}$ . In studi clinici controllati, i livelli massimi di metformina nel plasma ( $C_{max}$ ) non superavano  $4 \mu\text{g/mL}$ , nemmeno ai dosaggi massimi.

L'alimentazione riduce e ritarda leggermente l'assorbimento di metformina. In seguito alla somministrazione di una dose di 850 mg, sono stati osservati una concentrazione di picco nel plasma inferiore del 40 %, una diminuzione del 25 % dell'AUC (area sotto la curva) e un prolungamento di 35 minuti del tempo necessario per arrivare alla concentrazione di picco nel plasma. la rilevanza clinica di queste diminuzioni è sconosciuta.

### *Distribuzione:*

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

### *Metabolismo:*

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

### *Eliminazione:*

L'indice di clearance renale della metformina è di  $>400 \text{ mL/min}$ : questo indica che la metformina viene eliminata tramite filtrazione glomerulare e secrezione tubulare. In seguito ad una dose orale, l'emivita di eliminazione terminale apparente è di circa 6.5 ore.

Quando la funzione renale sono compromesse, la clearance renale diminuisce proporzionalmente a quella della creatinina, con conseguente prolungamento dell'emivita di eliminazione e aumento dei livelli di metformina nel plasma.

## **5.3. Dati di sicurezza preclinica**

Sulla base di studi convenzionali riguardanti la farmacologia di sicurezza, tossicità di dosaggi ripetuti, genotossicità, potenziale cancerogeno, riproduzione della tossicità, i dati preclinici non mostrano pericoli particolari per l'uomo.

## **6. PARTICOLARI FARMACEUTICI**

### **6.1. Lista degli eccipienti**

#### Compressa:

Polivinilpirrolidone

Magnesio stearato

Rivestimento:  
Metilidrossipropilcellulosa

**6.2. Incompatibilità**

Non applicabile

**6.3. Durata**

5 anni

**6.4. Precauzioni speciali per la conservazione**

Nessuna precauzione speciale per la conservazione.

**6.5. Natura e contenuto della confezione**

**6.6. Istruzioni per l'uso, la manipolazione e lo smaltimento**

Nessuna istruzione in particolare

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

**8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

**10. DATA DELL'AGGIORNAMENTO DEL TESTO**