RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

METFONORM 500 mg compresse rivestite con film
METFONORM 850 mg compresse rivestite con film
METFONORM 1000 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

METFONORM 500 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa contiene:
Principio attivo: metformina cloridrato 500 mg corrispondente a 390 mg di metformina base.

METFONORM 850 mg compresse rivestite con film
Ogni compressa contiene:
Principio attivo: metformina cloridrato 850 mg corrispondente a 662,9 mg di metformina base.

METFONORM 1000 mg compresse rivestite con film
Ogni compressa contiene:
Principio attivo: metformina cloridrato 1000 mg corrispondente a 780 mg di metformina base.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

METFONORM 500 e 850 mg: compresse rivestite con film
METFONORM 1000 mg: compresse rivestite con film divisibili
La linea di incisione sulla compressa serve per agevolarne la rottura al fine d'ingerire la compressa più facilmente e non per dividerla in dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

- Negli adulti, METFONORM, nei dosaggi da 500 mg, 850 mg e 1000 mg può essere usato in monoterapia o in combinazione con altri farmaci antidiabetici orali o con l'insulina.

- Nei bambini di età superiore ai 10 anni e negli adolescenti, METFONORM nei dosaggi da 500 mg, 850 mg e 1000 mg può essere usato in monoterapia o in combinazione con l'insulina.

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Monoterapia e combinazione con altri farmaci antidiabetici orali

- Di norma la dose iniziale è di una compressa di METFONORM 500 mg o 850 mg 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 incremento graduale del dosaggio può migliorare la tollerabilità gastrointestinale.

In pazienti che assumono un alto dosaggio di metformina (da 2 a 3 g per giorno), è possibile sostituire due compresse di METFONORM 500 mg con una compressa di METFONORM 1000 mg. 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 una compressa di METFONORM 500 mg o 850 mg 2-3 volte al giorno, mentre la dose di insulina viene adeguata sulla base della glicemia.

Compromissione renale
La GFR deve essere valutata prima di iniziare il trattamento con metformina e, successivamente, almeno una volta all'anno. Nei pazienti con aumentato rischio di ulteriore progressione della compromissione renale e negli anziani, la funzione renale deve essere valutata con maggior frequenza, ad es. ogni 3-6 mesi.

GFR mL/min	Massima dose giornaliera totale (da suddividersi in 2-3 dosi giornaliere)	Considerazioni aggiuntive
60-89	3.000 mg	Una riduzione della dose può essere presa in considerazione a fronte del peggioramento della funzione renale.
45-59	2.000 mg	I fattori che possono aumentare il rischio di acidosi lattica (vedere paragrafo 4.4) devono essere esaminati prima di prendere in considerazione l'inizio del trattamento con metformina. La dose iniziale non deve superare metà della dose massima.
30-44	1.000 mg	
< 30	-	Metformina è controindicata.

Anziani: a causa della potenziale riduzione della funzione renale nei soggetti anziani, il dosaggio di metformina deve essere adeguato sulla base della funzione renale. È pertanto necessaria una valutazione periodica della funzione renale (vedi paragrafo 4.4 *Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego*).

Popolazione pediatrica:
Monoterapia e combinazione con insulina:

- METFONORM può essere utilizzato nei bambini di età superiore ai 10 anni e negli adolescenti.
- Di norma la dose iniziale è di una compressa da 500 mg o 850 mg una volta al giorno, assunta durante o dopo i pasti.
- Dopo 10-15 giorni la dose va adeguata sulla base del tasso ematico di glucosio. Un lento aumento del dosaggio può migliorare la tollerabilità gastrointestinale. Il dosaggio massimo raccomandato di metformina è di 2 g al giorno, assunto in 2 o 3 dosi separate.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Qualsiasi tipo di acidosi metabolica acuta (come acidosi lattica, chetoacidosi diabetica).
- Coma o precoma diabetico.
- Insufficienza renale severa (GFR < 30 mL/min).
- Condizioni acute con possibilità di alterazione della funzione renale come:
  - disidratazione,
  - infezione grave,
  - shock,

- somministrazione intravascolare di agenti di contrasto iodati (vedi paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego).
- 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 speciali e precauzioni d'impiego

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.

L'acidosi lattica, una complicanza metabolica molto rara ma grave (alto tasso di mortalità in assenza di rapido trattamento), insorge con maggior frequenza a causa del peggioramento acuto della funzione renale o di malattia cardiorespiratoria o sepsi.
L'accumulo di metformina si manifesta con il peggioramento acuto della funzionalità renale e aumenta il rischio di acidosi lattica.
In caso di disidratazione (diarrea o vomito severi, febbre o ridotta assunzione di liquidi), la somministrazione di metformina deve essere interrotta temporaneamente e si deve raccomandare al paziente di rivolgersi a un operatore sanitario.
Deve essere prestata cautela nell'iniziare il trattamento con medicinali che possano compromettere in modo acuto la funzione renale (come antipertensivi, diuretici e FANS) in pazienti trattati con metformina. Altri fattori di rischio di acidosi lattica sono l'eccessivo consumo di alcol, la compromissione epatica, il diabete scarsamente controllato, la chetosi, il digiuno prolungato e qualsiasi altra condizione associata ad ipossia, nonché l'uso in concomitanza di medicinali che possono causare acidosi lattica (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).
I pazienti e/o le persone che li assistono devono essere informati in merito al rischio di acidosi lattica. L'acidosi lattica è caratterizzata da dispnea acidotica, dolore addominale, crampi muscolari, astenia e ipotermia seguiti da coma. In

presenza di sintomi sospetti, il paziente deve interrompere l'assunzione di metformina e richiedere immediatamente assistenza medica (vedi paragrafo 4.9 Sovradosaggio). 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.
I medici devono avvertire i pazienti sul rischio e sui sintomi dell'acidosi lattica.

Pazienti con malattie mitocondriali note o sospette:
In pazienti con malattie mitocondriali note, come encefalomiopatia mitocondriale con acidosi lattica ed episodi ictus-simili (sindrome MELAS, *Mitochondrial Encephalopathy with Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes*) e diabete e sordità a trasmissione materna (MIDD, *Maternal Inherited Diabetes and Deafness*), metformina non è raccomandata a causa del rischio di esacerbazione dell'acidosi lattica e di complicanze neurologiche che possono determinare un peggioramento della malattia.
In caso di segni e sintomi indicativi di sindrome MELAS o di MIDD dopo l'assunzione di metformina, il trattamento con metformina deve essere interrotto immediatamente e deve essere effettuata una valutazione diagnostica tempestiva.

Somministrazione di agenti di contrasto iodati
La somministrazione intravascolare di agenti di contrasto iodati può portare a nefropatia indotta da mezzo di contrasto. Questo causa l'accumulo di metformina e aumenta il rischio di acidosi lattica. La somministrazione di metformina deve essere interrotta prima o nel momento in cui viene effettuata l'indagine di imaging e non deve essere ripresa finché non siano trascorse almeno 48 ore dall'esame, a condizione che la funzione renale sia stata rivalutata e riscontrata stabile, vedere paragrafi 4.2 e 4.5.

Funzione renale
La GFR deve essere valutata prima di iniziare il trattamento e, successivamente, a intervalli regolari, vedere paragrafo 4.2. Metformina è controindicata in pazienti con GFR < 30 mL/min e deve essere interrotta temporaneamente in presenza di condizioni patologiche che alterano la funzione renale, vedere paragrafo 4.3.
La metformina viene escreta dai reni, quindi è opportuno determinare la clearance della creatinina (questa può essere definita sulla base dei livelli di creatinina sierica mediante la formula di Cockcroft-Gault) prima di iniziare il trattamento e in seguito, con frequenza regolare:

- almeno una volta l'anno nei pazienti con funzione renale normale,
- almeno due-quattro volte l'anno nei pazienti con clearance della creatinina sierica al limite inferiore 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 s'inizia una terapia con FANS.

Interventi chirurgici
Metformina deve essere interrotta al momento di un intervento chirurgico in anestesia generale, spinale o epidurale. La terapia può essere ripresa non prima delle 48 ore successive all'intervento chirurgico o al riavvio della nutrizione orale, sempre che la funzionalità renale sia stata rivalutata e riscontrata stabile.

Popolazione pediatrica
La diagnosi di diabete mellito di tipo 2 deve essere confermata prima di cominciare il trattamento con metformina.
Non sono stati riscontrati effetti della metformina sulla crescita e sulla pubertà durante studi clinici controllati della durata di un anno, ma su questi punti specifici non sono disponibili dati a lungo termine. È raccomandato pertanto un attento follow-up dell'effetto di metformina su questi parametri in bambini trattati con metformina, specialmente nei prepuberi.

Bambini di età compresa fra 10 e 12 anni:
Sono stati inclusi solo 15 soggetti di età compresa tra i 10 e i 12 anni negli studi clinici controllati condotti in bambini e adolescenti. Nonostante l'efficacia e la sicurezza in questi bambini non differissero da quelle riportate per i bambini più grandi, è raccomandata un'attenzione particolare quando si prescrive metformina ai bambini di età compresa tra i 10 e i 12 anni.

Altre precauzioni
- I pazienti dovranno continuare il loro regime alimentare distribuendo regolarmente l'introito di 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 cautela quando viene usata in combinazione con l'insulina o antidiabetici orali (ad esempio sulfaniluree o meglitinidi).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Uso concomitante non raccomandato

Alcol
L'intossicazione acuta da alcol è associata a un aumentato rischio di acidosi lattica, in particolare nei casi di digiuno, malnutrizione o compromissione epatica.
Evitare il consumo di alcol e di farmaci contenenti alcol (Vedi paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego).

Agenti di contrasto iodati

La somministrazione di metformina deve essere interrotta prima o nel momento in cui viene effettuata l'indagine di imaging e non deve essere ripresa finché non siano trascorse almeno 48 ore dall'esame, a condizione che la funzione renale sia stata rivalutata e riscontrata stabile, vedere paragrafi 4.2 e 4.4.
La somministrazione intravascolare di agenti di contrasto iodati può provocare un'insufficienza renale, con conseguente accumulo di metformina e rischio di acidosi lattica.

Associazioni che richiedono precauzioni per l'uso
Alcuni medicinali possono influire negativamente sulla funzione renale, aumentando quindi il rischio di acidosi lattica, ad es. FANS, compresi gli inibitori selettivi della ciclossigenasi (COX) II, gli ACE-inibitori, gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II e i diuretici, in particolare i diuretici dell'ansa. Quando questi medicinali vengono utilizzati in associazione a metformina, si rende necessario un attento monitoraggio della funzione renale.

Glucocorticoidi (per via sistemica e locale) e simpaticomimetici 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.

I *diuretici*, in particolare i diuretici dell'ansa, possono aumentare il rischio di acidosi lattica a causa della loro capacità di ridurre la funzione renale.

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.

Medicinali trasportati dal Trasportatore Cationico Organico-2 (OCT2), es. ranolazina, o cimetidina. In soggetti con diabete mellito di tipo II la somministrazione concomitante di metformina (1000 mg due volte al giorno) e ranolazina 500 mg e 1000 mg due volte al giorno ha aumentato l'esposizione plasmatica di metformina di 1.4 e 1.8 volte rispettivamente. Uno studio condotto su sette volontari sani ha mostrato che la cimetidina, somministrata alla dose di 400 mg due volte al giorno, ha aumentato l'esposizione sistemica di metformina (AUC) del 50% e la C_{max} dell'81%.
Quindi durante la somministrazione contemporanea di metformina e farmaci cationici che vengono eliminati mediante secrezione tubulare renale devono essere presi in considerazione uno stretto monitoraggio del controllo glicemico, l'adeguamento del dosaggio nell'ambito della posologia raccomandata e modifiche nel trattamento della patologia diabetica.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza
Il diabete non controllato durante la gravidanza (gestazionale o permanente) è associato ad un aumentato rischio di anomalie congenite e mortalità perinatale.
umentato rischio di anomalie congenite e mortalità perinatale.
Una quantità limitata di dati riguardanti l'uso di metformina cloridrato in donne in gravidanza non indica un aumento del rischio di anomalie congenite. Studi sugli animali non indicano effetti dannosi per quanto riguarda la gravidanza, lo sviluppo embrionale o fetale, il parto o lo sviluppo post-natale (vedi paragrafo 5.3 Dati preclinici di sicurezza).
Quando la paziente ha in programma una gravidanza e durante la gravidanza stessa, il diabete non va trattato con metformina ma si deve usare l'insulina per mantenere la glicemia più vicina possibile al normale in modo da ridurre i rischi di malformazione fetale associati a livelli di glicemia anormali.

Allattamento
La metformina cloridrato viene escreta nel latte materno. Non sono state osservate reazioni avverse in neonati allattati al seno/lattanti. Tuttavia, poiché sono disponibili dati limitati, non è raccomandato allattare durante il trattamento con metformina cloridrato.
Si deve decidere se interrompere l'allattamento al seno, prendendo in considerazione il beneficio dell'allattamento e il rischio potenziale di effetti indesiderati sul bambino.

Fertilità
Non sono disponibili dati nell'uomo (vedere paragrafo 5.3).

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

METFONORM in monoterapia non provoca ipoglicemia, quindi non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli di usare macchinari.
I pazienti dovranno tuttavia essere informati del rischio di ipoglicemia quando la metformina viene usata in combinazione con altri farmaci antidiabetici (sulfaniluree, insulina, meglitinidi).

4.8 Effetti indesiderati

I seguenti effetti indesiderati possono verificarsi durante il trattamento con metformina. La loro frequenza è definita come segue:
- molto comune: ≥ 1/10;
- comune: ≥ 1/100, < 1/10;
- non comune: ≥1/1.000, < 1/100;
- rara: ≥ 1/10.000, <1/1.000;
- molto rara: < 1/10.000 e casi isolati.

Alterazioni del metabolismo e della nutrizione:
Molto rari: diminuzione dell'assorbimento di vitamina B_{12} con diminuzione dei livelli serici durante l'utilizzo di metformina a lungo termine. Si

raccomanda di prendere in considerazione tale eziologia nei pazienti con anemia megaloblastica.
Molto rari: Acidosi lattica (vedi paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego).

Alterazioni del sistema nervoso:
Comuni: Alterazioni del gusto.

Alterazioni dell'apparato gastrointestinale:
Molto comuni: alterazioni dell'apparato gastrointestinale come nausea, vomito, diarrea, dolore addominale e perdita dell'appetito. Questi effetti indesiderati si verificano più frequentemente durante l'inizio della terapia e si risolvono spontaneamente nella maggior parte dei casi. Per prevenirli si raccomanda di assumere la metformina in 2 o 3 dosi giornaliere durante o dopo i pasti.
Anche un lento aumento del dosaggio può migliorare la tollerabilità gastrointestinale.

Alterazioni del sistema epatobiliare:
Casi isolati: Alterazioni nei test di funzionalità epatica o epatite che si sono risolte in seguito a interruzione del trattamento con metformina.

Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo:
Molto rari: Reazioni cutanee quali eritema, prurito, orticaria.

Popolazione pediatrica
In dati pubblicati e successivi alla commercializzazione, e in studi clinici controllati su una limitata popolazione pediatrica tra i 10 e 16 anni trattata per un anno, le segnalazioni di eventi avversi erano simili in termini di gravità e di natura a quelle riportate 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 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 di metformina 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 farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ipoglicemizzanti orali, codice ATC: A10BA02
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 in 1000 pazienti/anno) rispetto al solo regime alimentare (43.3 eventi in 1000 pazienti/anno), p=0.0023, e rispetto ai gruppi trattati in monoterapia con insulina e sulfaniluree (40,1 eventi in 1000 pazienti/anno), p= 0,0034;
- una riduzione significativa del rischio assoluto di mortalità correlata al diabete: metformina 7.5 eventi in 1000 pazienti/anno, solo regime alimentare 12.7 eventi in 1000 pazienti/anno, p=0.017;
- una riduzione significativa del rischio assoluto di mortalità complessiva: metformina 13.5 eventi in 1000 pazienti/anno rispetto al solo regime

alimentare 20.6 eventi in 1000 pazienti/anno (p=0.011), e rispetto ai gruppi trattati in monoterapia con insulina e sulfaniluree 18.9 eventi in 1000 pazienti/anno (p=0.021);
- una notevole riduzione del rischio assoluto di infarto miocardico: metformina 11 eventi in 1000 pazienti/anno, solo regime alimentare 18 eventi in 1000 pazienti/anno (p=0.01).

Per la metformina usata come terapia di seconda istanza in associazione con una sulfanilurea 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.
Studi clinici controllati su una limitata popolazione pediatrica tra i 10 e 16 anni trattata per un anno hanno dimostrato una risposta in termini di controllo glicemico simile a quella degli adulti.

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 μg/mL. In studi clinici controllati, i livelli massimi di metformina nel plasma (C_{max}) non superavano 4 μg/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 del volume di distribuzione (Vd) è tra 63 e 276 L.

Biotrasformazione
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 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 è compromessa, la clearance renale diminuisce proporzionalmente a quella della creatinina, con conseguente prolungamento dell'emivita di eliminazione e aumento dei livelli di metformina nel plasma.

Pediatria:
Studio in singola dose: dopo singole dosi di 500 mg di metformina, i pazienti pediatrici hanno dimostrato un profilo farmacocinetico simile a quello osservato negli adulti sani.
Studi in dosi ripetute: i dati sono limitati a uno studio. Dopo dosi ripetute di 500 mg 2 volte al giorno per 7 giorni in pazienti pediatrici, il picco della concentrazione plasmatica (C_{max}) e l'esposizione sistemica (AUC_{0-t}) erano ridotte di circa il 33% e il 40% rispettivamente, in confronto a adulti diabetici trattati con dosi ripetute di 500 mg 2 volte al giorno per 14 giorni. Dato che la dose è titolata individualmente in base al controllo glicemico, questo fatto è di limitata rilevanza clinica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rilevano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Ipromellosa, povidone, magnesio stearato.
Rivestimento: ipromellosa, macrogol 6000, titanio diossido (E 171).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

METFONORM 1000 mg compresse rivestite con film – 60 compresse in blister PVC/PVDC-Al.
METFONORM 850 mg compresse rivestite con film – 40 compresse in blister PVC/Al.
METFONORM 500 mg compresse rivestite con film – 30 compresse in blister PVC/Al.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ABIOGEN PHARMA S.p.A.
Via Meucci, 36
Ospedaletto – Pisa

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

METFONORM 500 mg compresse rivestite con film	AIC n.035215019
METFONORM 850 mg compresse rivestite con film	AIC n.035215021
METFONORM 1000 mg compresse rivestite con film	AIC n.035215033

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:
METFONORM 500 mg compresse rivestite con film: Marzo 2003
METFONORM 850 mg compresse rivestite con film: Marzo 2003
METFONORM 1000 mg compresse rivestite con film: Marzo 2005

Data del rinnovo più recente: Marzo 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

05/2025