

ALSAL^{SA}



Volume n° 1
2014

INTERNATIONAL JOURNAL OF

EXPERIMENTAL
& CLINICAL
RESEARCH

**Vantaggi della metformina a lento rilascio
in pazienti con diabete mellito di tipo 2**

Serge Jabbour MD, Barry Ziring MD

EDIZIONE ITALIANA

Editor in Chief

Giorgio Lambertenghi Deliliers (Italy)

Editorial Board

J. Almeda (Portugal)

A. Arun (Ireland)

M. Basaronoglu (Turkey)

P. Bucher (Switzerland)

F. Cardia Salman (Brazil)

A. Ceriello (Spain)

J. Freire de Carvalho (Brazil)

J.C. Kasky (Uk)

M. Kubal (India)

J. Reyes Llorena (Cuba)

M. Miravittles (Spain)

R. Mendez (Puerto Rico)

D. Mona (Switzerland)

G. Popovic (Serbia)

F. Polverino (Usa)

M. Scarpellini (Italia)

T. Sapundzhieva (Bulgaria)

P. Tonino (Usa)

E. Volpi (Brazil)

Editorial Office

Alberto Salini (Production Manager)

Stefano Salini (Peer Review Manager)

Editore

Aisal SA (Ch)

Norme redazionali per gli Autori

Gli Autori dei contributi sono gli unici responsabili del loro contenuto e della riproduzione nelle immagini allegate.

L'accettazione dei contributi è comunque

subordinata alla revisione del comitato scientifico, all'esecuzione di eventuali modifiche dettate da esigenze redazionali ed al parere del direttore responsabile. Il testo dovrà essere editato utilizzando il programma Microsoft Word per Windows o Macintosh. Gli Autori dovranno effettuare le correzioni ed il riinvio (entro e non oltre 7 giorni dal ricevimento) della prima bozza del lavoro. Gli Autori dovranno ottenere l'autorizzazione di "Copyright" nel caso in cui nel testo sono riportate fotografie, figure, grafici, tabelle od altro materiale iconografico già pubblicato altrove. tale materiale dovrà essere corredato dalla dicitura "per concessione di ..." accompagnato dalla citazione fedele della provenienza. Il manoscritto dovrebbe essere così composto:

Titolo

- Conciso e informativo;
- Nome, Cognome degli Autori, istituzione di appartenenza senza abbreviazioni;
- Nome, Cognome, Foto, Indirizzo, Telefono, Fax, E-mail del 1° Autore al quale sarà indirizzata la corrispondenza.

Introduzione

- Sintetica ed esauriente per far comprendere lo scopo del manoscritto.

Parola Chiave

- È auspicabile indicare un minimo di 3 parole.

Corpo dell'articolo

- Il contenuto non può essere inferiore alle

20 cartelle dattiloscritte (2.000 battute cad.) compresa la bibliografia. L'articolo può essere corredato da iconografie in file ad alta risoluzione (formati: jpg, eps, tif). Le citazioni bibliografiche dovranno essere essenziali ma numerate con il numero arabo (1) secondo ordine di comparsa nel testo.

Bibliografia

- Si richiede di consultare e aderire alle indicazioni riportate nel sito *International Committee of Medical Journal Editors Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Sample References.*

Avvertenze ai lettori

L'Editore declina ogni responsabilità derivante da errori od omissioni in merito a dosaggio ed impiego di prodotti eventualmente citati negli articoli, ed invita il lettore a controllare personalmente l'esattezza, facendo riferimento alla bibliografia relativa.

Indirizzo per la corrispondenza

Il materiale da pubblicare va indirizzato a:
IJE&CR c/o AISAL SA
Via Pian Scairolo 11
6915 Pambio Noranco
Lugano (Switzerland)

Nessuna parte di questa pubblicazione può essere fotocopiata o riprodotta anche parzialmente senza l'autorizzazione dell'editore.

Vantaggi della metformina a lento rilascio in pazienti con diabete mellito di tipo 2

SERGE JABBOUR¹, MD - BARRY ZIRING², MD

Abstract

La metformina è una terapia farmacologica di prima linea per il trattamento dei pazienti con diabete mellito di tipo 2. Complessivamente, infatti, essa offre un profilo favorevole per la sua capacità di ridurre il glucosio, per i suoi effetti neutrali rispetto al peso corporeo e per il basso rischio di ipoglicemia; l'intolleranza gastrointestinale (GI), tuttavia, può ridurre l'uso in alcuni pazienti.

La metformina a lento rilascio migliora la tolleranza GI, permette la somministrazione una volta al giorno, ed è attualmente disponibile negli Stati Uniti in molteplici formulazioni di marche differenti e come farmaco generico; economicamente, tuttavia, è più cara rispetto alla metformina a rilascio immediato. Le concentrazioni plasmatiche massime sono raggiunte più lentamente con la metformina a lento rilascio rispetto a quella convenzionale a rilascio immediato, per quanto l'esposizione offerta da entrambe, alla medesima dose giornaliera totale, sia simile. La metformina a lento rilascio è efficace quanto quella a rilascio immediato sia in pazienti che iniziano per la prima volta la terapia con metformina che in quelli che effettuano il passaggio dalla formulazione a rilascio immediato a quella a lento rilascio, con un effetto sovrapponibile sul controllo del peso (nessun cambiamento significativo). La tollerabilità è generalmente comparabile, sebbene i pazienti che passano alla formulazione a lento rilascio a partire da quella a rilascio immediato – anche quando il cambiamento viene effettuato a causa di intolleranza GI – sono in genere più capaci di tollerare la formulazione a lento rilascio.

¹ Department of Medicine, Division of Endocrinology, Diabetes, and Metabolic Diseases, Jefferson Medical College of Thomas Jefferson University, Philadelphia, PA

² Department of Medicine, Division of Internal Medicine Jefferson Medical College of Thomas Jefferson University, Philadelphia, PA

Corrispondenza autore:

Serge Jabbour, MD, Division of Endocrinology, Diabetes, and Metabolic Diseases, Jefferson Medical College of Thomas Jefferson University, 211 South Ninth St, Ste 600, Philadelphia, PA 19107.
Tel: 215-955-1925 - Fax: 215-928-3160
E-mail: serge.jabbour@jefferson.edu

Key words: *aderenza; efficacia; metformina a lento rilascio; tollerabilità; diabete mellito di tipo 2*

Come già verificato per altre formulazioni a lento rilascio, anche la formulazione di metformina a lento rilascio ha il potenziale di migliorare l'aderenza dei pazienti al trattamento grazie a una posologia più semplice e ad un aumento di tollerabilità. L'aumentata aderenza può risultare in un migliore controllo glicemico, e, quindi, migliorare gli esiti clinici e ridurre i costi ed il ricorso al sistema sanitario.

La metformina a lento rilascio rappresenta un'opzione appropriata sia per i pazienti con diabete mellito di tipo 2 che necessitano di molteplici farmaci per raggiungere il controllo glicemico e per gestire condizioni di comorbidità, sia per coloro che soffrono di intolleranza GI con la formulazione a rilascio immediato.

Introduzione

La metformina è la terapia di prima linea raccomandata per il trattamento di pazienti con diabete mellito di tipo 2 (DMT2) dalle dichiarazioni di consenso dell'American Diabetes Association/European Association for the Study of Diabetes e l'American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology.^{1,2}

La raccomandazione della somministrazione di metformina quale terapia d'inizio si basa su un'esperienza clinica con questo farmaco di oltre 40 anni. I molti benefici clinici e l'assenza di rischi di safety quando utilizzata insieme ad altri agenti ipoglicemizzanti ha fatto sì che la metformina fosse il farmaco preferito nell'associazione con altri agenti orali.

La metformina offre una forte efficacia nell'abbassamento glicemico, assenza di effetti ipoglicemici o di incremento ponderale, una tollerabilità generalmente favorevole, un elevato livello di accettazione da parte del paziente, e un costo relativamente basso.¹ La metformina, grazie al suo profilo favorevole e per il meccanismo di azione complementare con altri farmaci antidiabetici orali (ADO) comunemente utilizzati, è spesso utilizzata in combinazione con altri ADO.^{1,2}

Tuttavia, fino al 25% dei pazienti trattati con formulazioni di metformina convenzionale a rilascio immediato sono soggetti ad eventi avversi (EA) di tipo gastrointestinale (GI), che, alla fine, comportano l'interruzione del trattamento in circa il 5-10% di questi pazienti.³⁻⁵ Formulazioni di metformina a lento rilascio sono state sviluppate per permettere un rilascio più graduale del farmaco nel tratto GI superiore così da migliorare la tollerabilità e ridurre la frequenza delle somministrazioni.⁶ Questo articolo riassume il profilo clinico della metformina a lento rilascio e l'utilità di utilizzare questo prodotto per migliorare gli esiti clinici in pazienti con DMT2.

Meccanismo di azione

La metformina è una biguanide che produce i suoi effetti glicemici principalmente riducendo la quantità di glucosio rilasciato dal fegato e aumentando l'assunzione di glucosio insulino-mediato nel muscolo scheletrico e negli adipociti (Figura 1).⁷ Negli epatociti la metformina interferisce con i processi ossidativi della catena respiratoria mitocondriale sopprimendo così la gluconeogenesi, il meccanismo princi-

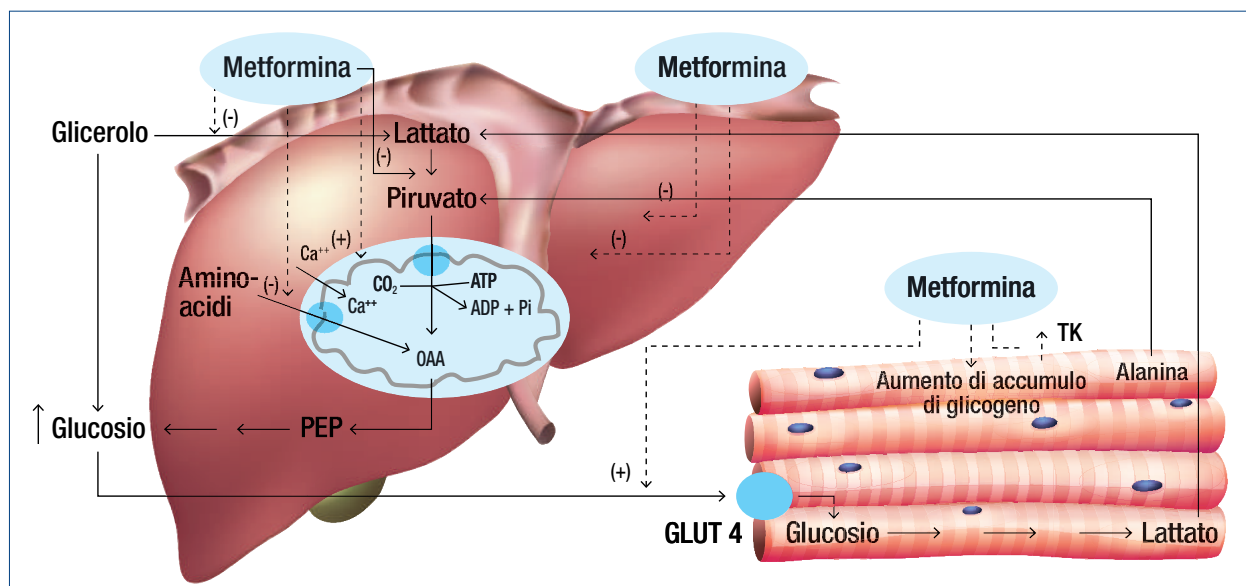


Fig. 1 – Meccanismi di azione della metformina. La metformina interferisce con la catena respiratoria mitocondriale negli epatociti riducendo la gluconeogenesi e stimola l'assunzione di glucosio insulino-mediato nei tessuti periferici, quali il muscolo scheletrico e gli adipociti.⁷(Riprodotta con permessi da *Ann Inter Med*).

Abbreviazioni: ADP, Adenosina difosfato; ATP, Adenosina trifosfato; Ca⁺⁺ livelli intracellulari di calcio; CO₂, anidride carbonica; GLUT 4, trasportatore del glucosio di tipo 4; OAA ossaloacetato; PEP, fosfoenolpiruvato; PI, fosfato inorganico; TK, tirosina chinasi.

pale alla base della riduzione della produzione di glucosio epatico.⁸ Inoltre, la metformina inibisce anche la glicogenolisi, e questo può contribuire alla riduzione di rilascio epatico di glucosio. Nelle cellule sensibili all'insulina, la metformina aumenta indirettamente l'assunzione di glucosio.⁷ Inoltre la metformina migliora la sensibilità all'insulina riducendo l'ossidazione degli acidi grassi liberi, i quali sono elevati nei pazienti con DMT2 e nei soggetti obesi, e che contribuiscono allo sviluppo dell'insulino-resistenza.

La metformina è assorbita quasi esclusivamente nel tratto GI superiore.⁹ Le formulazioni a lento rilascio si avvalgono di un sistema di rilascio controllato per ritardare il passaggio attraverso il piloro, permettendo alla metformina di essere rilasciata nel tratto GI per un periodo di tempo maggiore rispetto alle formulazioni a rilascio immediato.⁹ Per esempio, una delle formulazioni a lento rilascio (Glucophage® XR; Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ) contiene un sistema a rilascio controllato bifasico composto da:

- 1) una fase particolata interna contenente granuli di metformina dispersi in un polimero a rilascio prolungato, e
- 2) una fase esterna solida e continua costituita da un polimero a rilascio prolungato differente senza metformina.⁹⁻¹¹

In seguito alla somministrazione, l'idratazione della fase esterna determina un rigonfiamento della compressa e forma uno strato simile a un gel che non permette il passaggio attraverso il piloro, prolungando il tempo di residenza nello stomaco. La metformina è rilasciata dalla fase interna e, quindi, diffonde lentamente attraverso la fase esterna gel-simile e diviene disponibile per l'assorbimento.

Formulazione a lento rilascio

Le formulazioni di metformina a lento rilascio negli Stati Uniti sono attualmente disponibili come prodotti di marca e generici (Tabella 1).¹¹⁻¹³ La terapia con le formulazioni a lento rilascio

Tabella 1 – Metformina a lento rilascio¹¹⁻¹³

TIPO (MARCHIO)	PRODUTTORE	DOSAGGIO (MG)	COSTO/COMPRESSA AL CONSUMATORE ^a	CONTRO-INDICAZIONI ^b
Glucophage® XR ¹¹	Bristol-Myers Squibb	500, 750	\$ 1.17	Pazienti predisposti ad acidosi lattica metabolica acuta o cronica
Fortamet ^{®13}	Shionogi Pharma Inc	500, 1000	\$ 3.00	Malattia/disfunzione renale (eg creatinina sierica ≥ 1.4 mg/dl nelle femmine e ≥ 1.5 mg/dl nei maschi)
Glumetza ^{®12}	Depomed, Inc	500, 1000	\$ 1.90	Scompenso cardiaco congestizio che richiede trattamento farmacologico, in particolare condizioni instabili o acute
Generico	Varie ^c	500, 750	\$ 0.21	Interrompere prima di procedure chirurgiche o analisi con agenti di contrasto intravascolari

^a Costo al consumatore per compresse da 500 mg - ^b Le controindicazioni si applicano a tutte i prodotti di metformina a lento rilascio - ^c I produttori delle formulazioni generiche di metformina a lento rilascio sono: Actavis US, Amneal Pharmaceuticals, Apotex, Barr Laboratories, Inc., Cobalt Pharmaceuticals, Inc., IMPAX Laboratories, Inc., Indicus Pharma, Mylan Pharmaceuticals, Inc., NeuroSci, Inc., Nostrum Pharmaceuticals, LLC, Ranbaxy Laboratories, Ltd, Sun Pharmaceuticals Industries Ltd, teva Pharmaceutical Industries, Ltd, Torrent Pharmaceuticals Ltd, Watson Pharmaceuticals e Zydus Pharmaceuticals USA, Inc. - ^d Metformina HCl. **Abbreviazioni:** XR, lento rilascio

dovrebbe iniziare con una dose compresa tra 500 mg e 1000 mg una volta al giorno, e la dose dovrebbe poi essere aumentata con incrementi da 500 mg alla settimana, a seconda dei livelli di glucosio a digiuno (FPG) e della tollerabilità GI, fino a quando si è raggiunto il controllo glicemico o è stata raggiunta la massima dose giornaliera (Tabella 2).¹¹⁻¹³

Per quanto i produttori raccomandino la somministrazione una volta al giorno, nella pratica clinica la somministrazione delle compresse a lento rilascio è tipicamente suddivisa in corrispondenza dei pasti mattutini e serali.

La metformina a lento rilascio è stata recentemente approvata dalla FDA in combinazione fissa con la saxagliptina (Kombiglyze™ XR; Bristol-Myers Squibb Company, Princeton, NJ e AstraZeneca Pharmaceuticals LP, Wilmington, DE), inibitore della dipeptidil peptidasi-4 (DPP-4) ed è anche disponibile in combinazione a dose fissa con il tiazolidinedione pioglitazone (Actoplus Met® XR; Takeda Pharmaceuticals America, Inc, Deerfield, IL). Ci si attende che la metformina a lento rilascio sia presto disponibile anche in combinazione con l'inibitore DPP-4 sitagliptina. La combinazione a dose fissa di metformina a lento rilascio e saxagliptina è indicata, quale aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico, per migliorare il controllo glicemico in adulti con DMT2 quando il trattamento con entrambe saxagliptina e metformina sia appropriato. Sono disponibili tre dosaggi a diverse concentrazioni: saxagliptina 5 mg e metformina a lento rilascio 500 mg, saxagliptina 5 mg e metformina a lento rilascio 1000 mg, e sa-

xagliptina 2.5 mg e metformina a lento rilascio 1000 mg.

La terapia dovrebbe iniziare in base al trattamento già in corso del paziente ed essere somministrata una volta al giorno al pasto serale.¹⁴ La combinazione a dose fissa di metformina a lento rilascio e pioglitazone è indicata per i pazienti già in terapia con metformina e pioglitazone, e per coloro che non raggiungono un controllo glicemico adeguato in terapia con i farmaci utilizzati singolarmente.¹⁵ Sono disponibili due dosaggi a diversa concentrazione, ognuna delle quali contenente 1000 mg di metformina a lento rilascio e 15 mg o 30 mg di pioglitazone.¹⁵ La terapia può iniziare con l'uno o l'altro dosaggio, somministrato una volta al giorno con il pasto serale. Dopo 8-12 settimane, la dose può essere aumentata in base al miglioramento dell'emoglobina glicata (HbA_{1c}). La dose massima raccomandata del prodotto combinato è di 2000 mg di metformina a lento rilascio e 45 mg di pioglitazone somministrato una volta al giorno al pasto serale.

Farmacocinetica della metformina a lento rilascio

La farmacocinetica allo stato stazionario delle formulazioni di metformina a lento rilascio e a rilascio immediato sono state comparate in 16 volontari sani.⁹ La metformina a lento rilascio era somministrata a dosaggi di 500 mg, 1000 mg, e 1500 mg una volta al giorno per una settimana ciascuno per le prime 3 settimane dello studio. Successivamente i soggetti

Tabella 2 – Titolazioni di metformina a lento rilascio, secondo il foglietto illustrativo ¹¹⁻¹³

	GLUCOPHAGE® XR ¹¹	FORTAMET® ¹³	GLUMETZA® ¹²
Dosaggio iniziale	500 mg qd al pasto serale	1000 mg qd al pasto serale	1000 mg qd al pasto serale
Piano di titolazione in base al FPG e tollerabilità GI	Aumentare la dose per incrementi di 500 mg a settimana qd al pasto serale	Aumentare la dose per incrementi di 500 mg a settimana qd al pasto serale	Aumentare la dose per incrementi di 500 mg a settimana qd al pasto serale
Dose massima	2000 mg qd al pasto serale	2500 mg qd al pasto serale	2000 mg qd al pasto serale
Se non si raggiunge il controllo glicemico con la dose massima	Provare 1000 mg bid e, se necessario, passare a metformina a rilascio immediato fino a un massimo di 2550 mg/giorno	Nessuna raccomandazione	Provare 1000 mg bid

Abbreviazioni: bid, due volte al giorno; FPG, glicemia a digiuno; GI, gastrointestinale; qd, una volta al giorno; XR, lento rilascio.

ricevevano metformina a lento rilascio 2000 mg una volta al giorno o la formulazione a rilascio immediato 1000 mg due volte al giorno durante la quarta settimana; durante la quinta settimana, lo schema posologico veniva scambiato. Lo stato stazionario con la formulazione a lento rilascio era raggiunto al sesto giorno, senza alcuna evidenza di accumulo del farmaco con la somministrazione una volta al giorno nei dosaggi presi in esame. L'assorbimento della metformina era più lento con la formulazione a lento rilascio rispetto quella a rilascio immediato: la concentrazione plasmatica massima (C_{max}) era raggiunta rispettivamente in 7 ore e 2-3 ore (Figura 2).⁹

La C_{max} media dopo la somministrazione di 1500 mg della formulazione a lento rilascio era simile a quella ottenuta con la posologia 1000 mg due volte al giorno della formulazione a rilascio immediato dopo la dose serale. Tuttavia la C_{max} media, dopo la dose 2000 mg una volta al giorno, era più elevata del 36% rispetto a quella misurata dopo la dose serale della formulazione a rilascio immediato (90% Intervallo di confidenza [IC], 129%-144%).

Ciononostante, la biodisponibilità della metformina con la formulazione 2000 mg a lento rilascio una volta al giorno era del 100% (90% IC, 93%-107%) rispetto alla stessa dose giornaliera totale di metformina somministrata con la formulazione a rilascio immediato.

Efficacia

L'efficacia delle formulazioni di metformina a lento rilascio è stata valutata in molteplici popolazioni di pazienti: individui precedentemente gestiti con interventi sullo stile di vita, soggetti già in cura con altri ADO, i quali, durante un periodo iniziale di *washout*, hanno sospeso il loro trattamento, e pazienti che, da un trattamento precedente con una formulazione di metformina a rilascio immediato, hanno cambiato terapia (Tabella 3).^{3,11-13} Tipicamente, la monoterapia con metformina riduce HbA_{1c} di circa l'1.5%.¹ Tuttavia, l'entità dell'efficacia sulla glicemia esercitata dalla metformina - sia questa in formulazione a lento rilascio o a rilascio immediato - e da altri agenti anti-diabetici, dipende dal livello glicemico basale, con riduzioni maggiori osservate in pazienti con più elevati livelli di HbA_{1c} al basale.⁷ L'efficacia della metformina è indipendente da vari fattori demografici, quali l'età e il

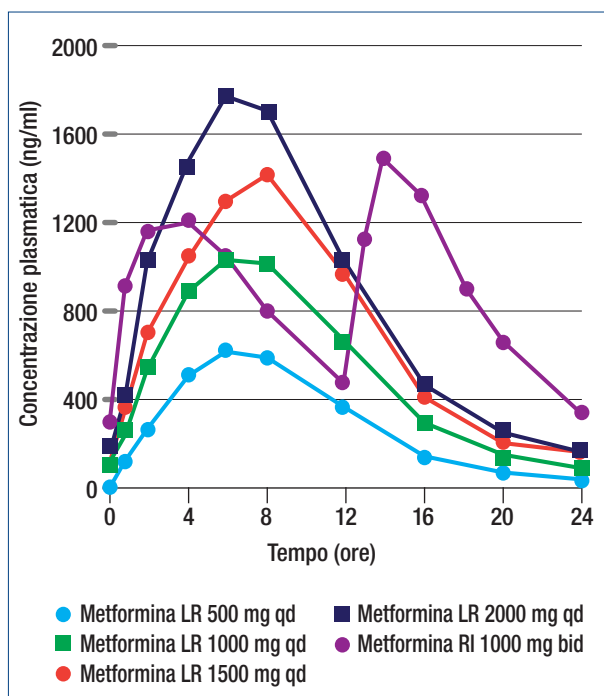


Fig. 2 – Profili di concentrazione plasmatica media di metformina allo stato stazionario dopo somministrazione di metformina a lento rilascio 500 mg, 1000 mg, 1500 mg o 2000 mg una volta al giorno, oppure con metformina a rilascio immediato 1000 mg due volte al giorno. Riprodotto con permesso da *Clin Pharmacokinet.*⁹ **Abbreviazioni:** bid, due volte al giorno; LR, lento rilascio; RI, rilascio immediato; qd, una volta al giorno.

peso corporeo, oltre che da altre caratteristiche cliniche, quali la durata del diabete e i livelli di insulina.⁷

La superiorità della metformina a lento rilascio rispetto al placebo è stata dimostrata in uno studio clinico randomizzato in doppio cieco controllato con placebo della durata di 16 settimane, condotto in pazienti con DMT2 che non erano riusciti a raggiungere il controllo glicemico con dieta ed esercizio fisico.^{11,16} Dopo un periodo di 2 settimane di *lead-in* a singolo cieco con placebo, 742 pazienti con HbA_{1c} compresa tra 7% e 11% e FPG ≥ 7.0 mmol/L (126 mg/dL), ma < 15.6 mmol/L (280 mg/dL) sono stati randomizzati a ricevere terapia con 1 di 5 schemi posologici (metformina a lento rilascio a dosaggi di 500 mg, 1000 mg, 1500 mg o 2000 mg una volta al giorno, o 1000 mg due volte al giorno) o placebo. La terapia attiva veniva iniziata a 500 mg/giorno, e la dose era aumentata con incrementi di 500 mg in intervalli settimanali fino al raggiungimento della dose target. La terapia con metformina a lento

Tabella 3 – Effetti della metformina e della metformina a lento rilascio sui parametri glicemici di pazienti con diabete mellito di tipo 2

Prodotto	Trattamento	n ^a	Durata dello studio (settimane)	HbA _{1c} media al basale (%)	Cambiamento medio di HbA _{1c} dal basale (%)	FPG media basale (mg/dL)	Cambiamento medio di FPG dal basale (mg/dL)
Pazienti trattati precedentemente con dieta							
Glucophage ^{®11}	Metformina (fino a 2250 mg/giorno)	141	29	8.4	-1.4 ^b	241.5	-53.0 ^b
	Placebo	145		8.2	0.4	237.7	6.3
Glucophage [®] XR ¹¹	Metformina LR 500 mg qd	115	16	8.2	-0.4 ^b	182.7	-15.2 ^b
	Metformina LR 1000 mg qd	115		8.4	-0.6 ^b	183.7	-19.3 ^b
	Metformina LR 1500 mg qd	111		8.3	-0.9 ^b	178.9	-28.5 ^b
	Metformina LR 2000 mg qd	125		8.4	-0.8 ^b	181.0	-29.9 ^b
	Metformina LR 1000 mg bid	112		8.4	-1.1 ^b	181.6	-33.6 ^b
	Placebo	111		8.4	0.1	179.6	7.6
Pazienti trattati precedentemente con dieta e/o altri ADO^c							
Glucophage ^{®3}	Metformina 500 mg/giorno	73	14	10.1	0.3 ^d	282	-27
	Metformina 1000 mg/giorno	73		10.0	0.01 ^b	281	-39 ^d
	Metformina 1500 mg/giorno	76		9.7	-0.5 ^b	262	-49 ^b
	Metformina 2000 mg/giorno	73		10.1	-0.8 ^b	288	-86 ^b
	Metformina 2500 mg/giorno	77		10.0	-0.4 ^b	287	-70 ^b
	Placebo	79		9.9	1.2	279	-8
Glumetza ^{®12}	Metformina LR 1500 mg qd	169	24	8.2	-0.7	190.0	-38.5
	Metformina LR 500 mg AM/1000 mg PM	175		8.5	-0.7	192.5	-31.8
	Metformina LR 2000 mg qd	159		8.3	-1.1	183.9	-42.0
	Metformina 500 mg AM/ 1000 mg PM	170		8.7	-0.7	196.5	-32.1
Pazienti trattati precedentemente con metformina (“studi di cambio”)							
Glucophage [®]	Metformina 500 mg bid	67	24	7.1	0.14 (-0.04 a 0.31) ^{e,f}	127.2	14,0 (7.0-21.0) ^e
Glucophage [®] XR ¹¹	Metformina LR 1000 mg qd	72		7.0	0.27 (0.11-0.43) ^e	131.0	11.5 (4.4-18.6) ^e
	Metformina LR 1500 mg qd	66		7.0	0.13 (-0.02 a 0.28) ^e	131.4	7.6 (1.0-14.2) ^e
Metformina	Metformina bid (titolata)	332	20	7.1	0.14	145.6	4.2
Fortamet ^{®13}	Metformina LR qd (titolata)	327		7.0	0.40	146.8	10.0
	Differenza tra trattamenti				0.25 (0.14-0.37) ^e		6.43 (0.57-12.29) ^e

^a n indica il numero di pazienti con dati di HbA_{1c} disponibili. - ^b P < 0.001 vs placebo. ^c Questi studi comprendono pazienti precedentemente trattati con dieta e anche pazienti trattati con altri ADO. La somministrazione dei precedenti farmaci veniva interrotta durante un periodo di washout, prima che i pazienti venissero randomizzati al trattamento dello studio. ^d P < 0.01 vs placebo. ^e 95% intervallo di confidenza. ^f n=68
Abbreviazioni: bid, due volte al giorno; XR, lento rilascio; FPG, glicemia a digiuno.; HbA_{1c}, emoglobina glicata; qd, una volta al giorno; LR, lento rilascio

rilascio riduceva significativamente HbA_{1c} e FPG in modo dose-dipendente. I maggiori effetti erano raggiunti alle dosi di 1500 mg/giorno e 2000 mg/giorno (P<0.001 vs placebo per tutti i gruppi di metformina a lento rilascio) (Tabella 3). L'efficacia della metformina a lento rilascio 1000 mg somministrata due volte al giorno era simile a quella ottenuta con la dose 2000 mg una volta al giorno.¹⁶ Il 35% dei pazienti che ricevevano le dosi più elevate di metformina a lento rilascio hanno raggiunto livelli di HbA_{1c} <7%, rispetto al solo 10% dei soggetti trattati con placebo.¹⁶

La metformina in formulazione a lento rilascio è stata confrontata con quella a rilascio immediato in uno studio randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, multicentrico, della durata di 24 settimane.^{6,12} Erano considerati adatti allo studio pazienti mai sottoposti ad alcuna terapia (di nuova diagnosi o precedentemente gestiti con dieta ed esercizio fisico) con HbA_{1c} compresa tra 7% e 12% e FPG tra 120 mg/dl e 400 mg/dl, e pazienti precedentemente trattati (ADO singolo, metformina ≤ 2000 mg/giorno, o metformina ≤ 1500 mg/giorno e sulfanilurea a una concentrazione fino a metà della dose massima) che avevano HbA_{1c} compresa tra 6.5% e 10% e FPG tra 120 mg/dl e 250 mg/dl. Dopo un periodo di *washout* della durata di 6 settimane, 750 pazienti erano randomizzati a 1 di 4 gruppi di terapia: metformina a lento rilascio 1500 mg o 2000 mg una volta al giorno, metformina a lento rilascio 500 mg al mattino e 1000 mg alla sera, o metformina a rilascio immediato 500 mg al mattino e 1000 mg alla sera. La terapia iniziava con metformina 1000 mg una volta al giorno in tutti i gruppi e la dose veniva titolata fino a raggiungere la concentrazione target nell'arco di 2-3 settimane. La metformina a lento rilascio 1500 mg/giorno (sia nella somministrazione una volta al giorno che in quella a due dosaggi) era efficace quanto la formulazione a rilascio immediato nel ridurre HbA_{1c} e FPG dai valori registrati al basale (Tabella 3). HbA_{1c} e FPG dei soggetti in terapia con metformina a lento rilascio 2000 mg/giorno si riducevano con cambiamenti molto più significativi rispetto a quanto osservato nei soggetti trattati con metformina a rilascio immediato 1500 mg/giorno.^{6,12}

L'efficacia del cambiamento dalla formulazione di metformina a rilascio immediato a quella a lento rilascio è stata valutata in uno studio randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, multicentrico, della durata di 24 settimane e condotto su pazienti con DMT2.^{11,17} Un numero complessivo di 217 pazienti

sono stati randomizzati a ricevere metformina a lento rilascio 1000 mg o 1500 mg una volta al giorno, oppure a continuare con la formulazione a rilascio immediato. Dopo 12 settimane, nel caso di valori di HbA_{1c} ≥ 8% era consentito un aumento della dose di 500 mg. Piccoli, ma simili, incrementi in HbA_{1c} e FPG sono stati osservati in tutti e tre i gruppi dopo 12 e 24 settimane di terapia, dimostrando così un'efficacia glicemica comparabile tra le formulazione a lento rilascio rispetto a quella a rilascio immediato (Tabella 3).^{11,17}

Cambiamenti nel peso corporeo

La terapia con sola metformina è in genere associata a mancanza di cambiamenti di peso corporeo, o a moderata perdita di peso.¹ Nel UK Prospective Diabetes Study, la terapia a lungo termine con metformina a rilascio immediato era aumentata fino a un massimo di 2550 mg/giorno, senza indurre aumento di peso in pazienti in sovrappeso con DMT2, al contrario di quanto osservato con la terapia con sulfanilurea o insulina.¹⁸ Risultati simili erano osservati con la formulazione a lento rilascio negli studi clinici precedentemente descritti. Nei pazienti non trattati precedentemente con altri farmaci, i cambiamenti in peso erano, rispetto al valore basale, di piccola entità e clinicamente non significativi sia nei soggetti in terapia con metformina a lento rilascio che in quelli con placebo (compresi tra -0.2 e -1.0 kg nei vari gruppi di trattamento).¹⁶

Non vi erano cambiamenti di peso significativi quando i pazienti passavano dalla formulazione a rilascio immediato a quella a lento rilascio.¹⁷ Analogamente, in un altro studio, il passaggio tra la formulazione a rilascio immediato a quella a lento rilascio non aveva effetti né sul peso corporeo né su altre misure antropometriche, quali l'indice di massa corporea e il rapporto girovita-fianchi durante un follow-up della durata di 6 mesi in uno studio in aperto condotto su 61 pazienti con DMT2 e trattati in ambulatorio.⁴

Tollerabilità

Negli studi clinici, la tollerabilità della metformina a lento rilascio era generalmente confrontabile o aumentata rispetto a

quella della formulazione a rilascio immediato. Nello studio della durata di 24 settimane, precedentemente descritto, i gruppi ai quali era somministrata metformina a lento rilascio a una concentrazione fino a 2000 mg una volta al giorno e la formulazione a rilascio immediato 1500 mg (mattino/sera) avevano complessivamente una frequenza comparabile di EA, tra i quali erano compresi anche quelli GI quali diarrea, nausea, dispepsia e dolore nel tratto addominale superiore.⁶ È degno di nota che la dose di 2000 mg di metformina a lento rilascio, che aveva una efficacia migliore, non era associata ad una frequenza più elevata di EA. Eventi gastrointestinali sono stati riportati nel 15.5% e 20.7% dei pazienti durante la prima settimana dello studio, quando tutti i soggetti ricevevano la dose da 1000 mg, con minore frequenza di insorgenza di nausea nei soggetti in terapia con la formulazione a lento rilascio ($P = 0.05$). Inoltre, 3 (0.06%) dei 532 pazienti in terapia con metformina a lento rilascio hanno interrotto il trattamento nella prima settimana per EA di tipo gastrointestinale rispetto a 7 (4.0%) dei 174 pazienti in terapia con la formulazione a rilascio immediato.⁶ Altri studi più piccoli hanno mostrato profili di safety e tollerabilità comparabili tra formulazione a lento rilascio e immediato.^{9,19} Un altro studio ha dimostrato un aumento di tollerabilità della metformina a lento rilascio, somministrata una volta al giorno, mediante una formulazione a ritenzione gastrica (RG), in pazienti incapaci di tollerare una dose di metformina efficace. Rispetto alla formulazione di metformina precedentemente somministrata, la dose media tollerata aumentava da 1203 mg a 1477 mg ($P < 0.001$), con il 43% dei pazienti capaci di tollerare 2000 mg di metformina RG e 95.4% dei pazienti che tollerava concentrazioni > 1000 mg. Eventi avversi di tipo gastrointestinale erano ridotti con metformina RG rispetto alle formulazioni precedenti, rispettivamente: diarrea (15% vs 45%), disturbi GI (20% vs 71%), nausea (13% vs 18%) e dolore addominale (9% vs 33%); la percentuale di pazienti con > 1 EA di tipo GI era 38% vs 88%.²⁰

I più comuni eventi avversi dovuti al farmaco in pazienti in terapia con metformina a lento rilascio sono di tipo GI, e comprendono dolore addominale, diarrea, acidità di stomaco, flatulenza, nausea, vomito e riduzione dell'appetito.^{16,17}

Nello studio a 16 settimane, l'incidenza di diarrea (12.9% vs 3.4%), nausea/vomito (8.2% vs 1.7%) e dolore addominale (5.1% vs 2.6%) era più elevato nei soggetti in terapia con

metformina a lento rilascio, rispetto a quelli trattati con placebo. Viceversa, la frequenza di dispepsia/acidità di stomaco (5.3% vs 5.2%) ed eventi avversi non di tipo GI erano simili.¹⁶ Nello studio clinico che ha valutato il "cambio di terapia" della durata di 24 settimane, i pazienti passati al trattamento con metformina a lento rilascio 1000 mg e 1500 mg una volta al giorno, avevano frequenze più basse di EA di tipo GI legate al farmaco, rispetto a coloro che continuavano la terapia con metformina a rilascio immediato 500 mg due volte al giorno (29% e 32% vs 39%).¹⁷ Risultati simili sono stati ottenuti in una analisi retrospettiva su pazienti in terapia con metformina in 4 siti degli Stati Uniti. I pazienti passati dalla formulazione di metformina a rilascio immediato a quella a lento rilascio mostravano una riduzione significativa di effetti collaterali di tipo GI (26% vs 11%, $P = 0.0006$), rispecchiando una riduzione nell'incidenza di diarrea (18% vs 8%, $P = 0.008$) (Figura 3A).^{10,21} Nel complesso, questi risultati suggeriscono che la metformina a lento rilascio offre un vantaggio in termini di tollerabilità GI rispetto alla formulazione a rilascio immediato. I miglioramenti relativi agli effetti collaterali di tipo GI osservati con la formulazione di metformina a lento rilascio, potrebbero essere dovuti a un più lento assorbimento della metformina e alla conseguente riduzione dell'esposizione GI al farmaco.¹⁰

Come dimostrato nello studio di farmacocinetica, le concentrazioni massime di metformina sono raggiunte dopo 7 ore dalla somministrazione della formulazione a lento rilascio rispetto alle 2-3 ore di quella a rilascio immediato.⁹ Se la formulazione a lento rilascio è assunta una volta al giorno con il pasto serale, i livelli massimi del farmaco sono probabilmente raggiunti quando il paziente dorme, e, pertanto, è meno probabile che il paziente sia soggetto a sintomi GI.

Come avviene anche nei soggetti che assumono metformina a rilascio immediato, esistono rischi che possono scoraggiare i pazienti dall'inserire la metformina a lento rilascio nei loro regimi terapeutici: adeguate precauzioni possono però ridurre questi rischi. Non sono mai stati riportati casi di acidosi lattica (caratterizzata da elevati livelli ematici di lattato [> 5 mmol/L] e del rapporto lattato/ piruvato, ridotto pH ematico, e squilibri elettrolitici) negli > 20 000 anni-paziente di esposizione con metformina.¹¹ Il rischio di acidosi lattica può essere significativamente ridotto monitorando la funzione renale e utilizzando la dose minima efficace di metformina a

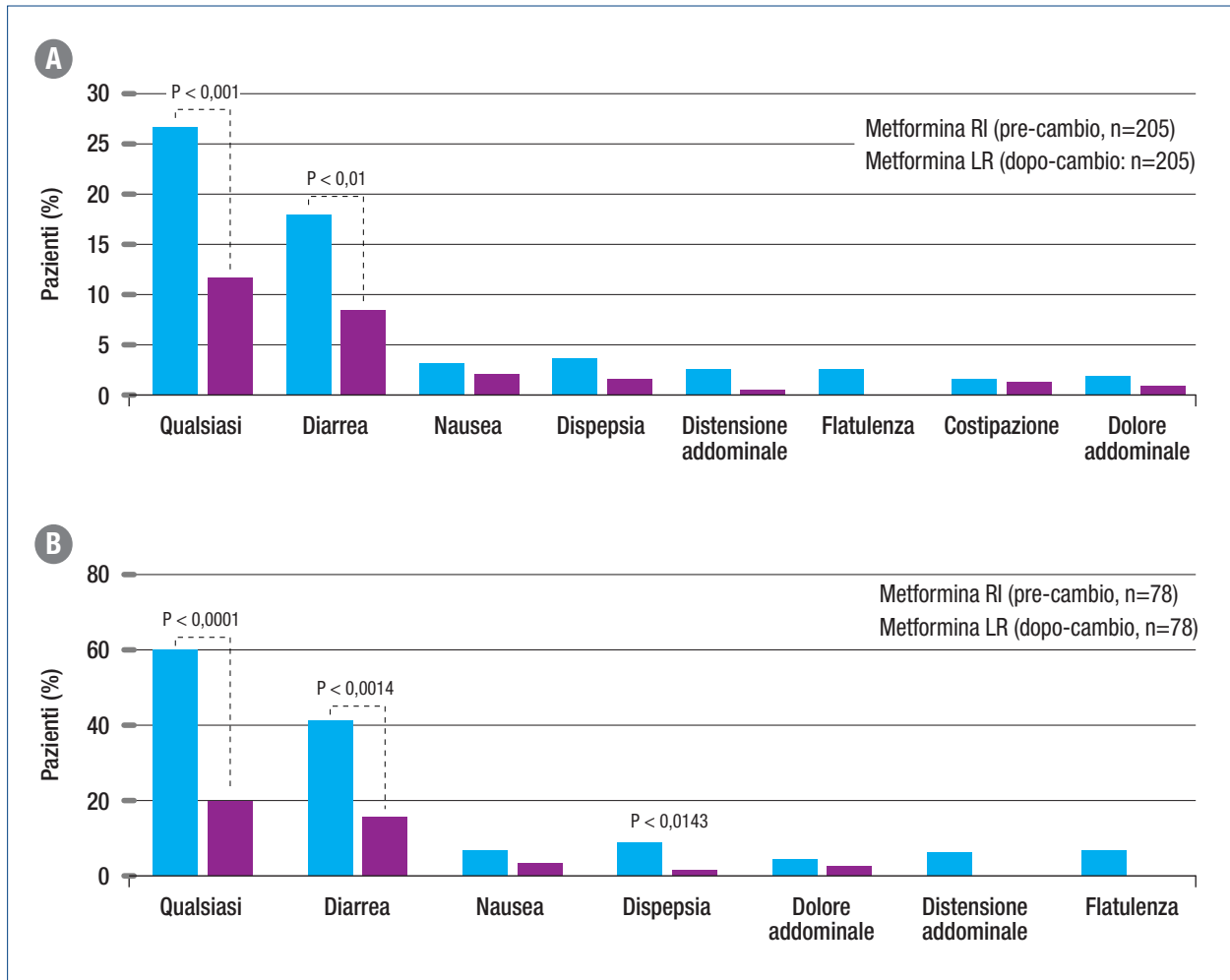


Fig. 3 – Eventi avversi gastrointestinali (GI) prima e dopo il passaggio da metformina a rilascio immediato (RI) a metformina a lento rilascio (LR) in (A) una coorte retrospettiva di 205 persone con diabete mellito di tipo 2, e in (B) un sottogruppo di 78 pazienti passati per il motivo dichiarato di migliorare la tollerabilità GI.^{10,21}

lento rilascio.¹¹ Farmaci che possano interessare la funzione renale o interferire con la disposizione della metformina dovrebbero essere utilizzati con cautela; in caso di uso di agenti di contrasto per analisi radiologiche, la metformina a lento rilascio dovrebbe essere temporaneamente sospesa.¹¹ Poiché l'alcol potenzia l'effetto della metformina sul metabolismo del lattato, i pazienti in terapia con metformina a lento rilascio, dovrebbero limitarne l'assunzione.¹¹ La metformina a lento rilascio dovrebbe essere utilizzata con cautela e sotto regolare monitoraggio della funzione renale nei pazienti anziani, e dovrebbe essere evitata in tutti i pazienti con insufficienza epatica.¹¹

Aderenza e persistenza alla terapia

Scarsa aderenza e persistenza alle terapie farmacologiche possono avere effetti negativi sugli esiti clinici ed essere associate con un utilizzo del sistema sanitario più prolungato e con costi medici più elevati. Per esempio, una più alta aderenza alla terapia anti-ipertensiva è stata associata ad un più elevato raggiungimento del target pressorio, a minori EA cardiovascolari, e ridotti costi per il sistema sanitario.^{22,23} Nei pazienti con DMT2 una più elevata aderenza è stata anche associata ad una maggiore probabilità di raggiungere i livelli desiderati di HbA_{1c}, e ad un minore uso del sistema sanitario.^{24,25}

Chiaramente, sono molti i fattori che contribuiscono alla scarsa aderenza, e, per alcuni pazienti, i motivi sono probabilmente dovuti a molteplici fattori. Tra le cause associate alla scarsa aderenza vi sono fattori relativi al paziente (eg, menomazioni fisico/cognitive, comorbidità di tipo comportamentale/psicologico, ed età/razza), fattori socio-economici (eg, costi dei farmaci e scarsa assistenza sociale), fattori relativi al sistema sanitario (eg, relazione medico-paziente, e accesso e continuità alle cure mediche) e fattori relativi alla terapia (eg, tollerabilità e complessità dello schema posologico).²⁶

L'aderenza al trattamento e la persistenza sono strettamente correlate con l'insorgenza di effetti collaterali.²⁷ È più probabile che i pazienti dimostrino una migliore aderenza e persistenza ai trattamenti che hanno una migliore tollerabilità. Gli effetti collaterali di tipo gastrointestinale sono la ragione più comune di interruzione della terapia con metformina. Il più lento assorbimento della formulazione di metformina a lento rilascio può migliorare la tollerabilità GI, e, di conseguenza, migliorare l'aderenza e persistenza del paziente alla terapia. Per esempio, 80 di 95 pazienti con DMT2 provenienti da 4 cliniche del Regno Unito, incapaci di tollerare metformina a rilascio immediato a causa di sintomi di tipo GI, erano capaci di tollerare la terapia con metformina quando passavano alla formulazione a lento rilascio.²⁸ Analogamente, nello studio retrospettivo precedentemente descritto condotto in 4 siti degli Stati Uniti, il sottogruppo di 78 pazienti, passati dalla formulazione di metformina a rilascio immediato a quella a lento rilascio per il motivo dichiarato di migliorare la tollerabilità GI, hanno ottenuto una riduzione significativa degli effetti collaterali GI (Figura 3B).¹⁰

Fornire ai pazienti molteplici farmaci in combinazione a dose fissa potrebbe potenzialmente migliorare l'aderenza riducendo il numero di pillole da assumere quotidianamente. In generale, le combinazioni a dose fissa sono state associate con una migliore frequenza di aderenza rispetto agli schemi posologici multi-pillola.^{23,29} L'inizio di un trattamento per la dislipidemia con farmaci in combinazione a dose fissa era associato ad una più elevata aderenza rispetto a quella degli schemi posologici multi-pillola contenenti la stessa categoria di farmaci, e, di conseguenza, l'utilizzo del sistema sanitario per motivi cardiovascolari e i relativi costi erano significativamente più bassi nei soggetti con aderenza alla terapia più elevata.³⁰ Viceversa, sostituire ad un paziente in terapia con anti-ipertensivi in combinazione a dose fissa le singole compresse degli stessi farmaci

determinava una riduzione in aderenza e persistenza, ed era associato a spese del sistema sanitario significativamente più elevate rispetto a quelle di pazienti che continuavano con la combinazione a dose fissa.³¹ Queste osservazioni suggeriscono che, analogamente, una combinazione a dose fissa contenente metformina a lento rilascio e un altro ADO potrebbe, rispetto alla terapia con due farmaci separati, migliorare l'aderenza, e, di conseguenza, offrire il potenziale per esiti migliori e più bassi costi sanitari sostenuti dal paziente.

Ostacoli nell'adozione di metformina a lento rilascio

Due sono i grossi ostacoli che devono essere superati perché i pazienti con DMT2 e i loro medici accettino favorevolmente la metformina a lento rilascio. In primo luogo le compresse a lento rilascio non possono essere divise in due come quelle convenzionali, siano queste ultime predisposte o meno alla divisione. La suddivisione dei farmaci è espressamente effettuata per offrire flessibilità nel dosaggio, facilitare la deglutizione e ridurre i costi del farmaco.^{32,33} Tuttavia, le compresse a lento rilascio devono essere ingerite intere, senza masticarle o schiacciarle, per mantenere il lento rilascio del farmaco. In secondo luogo le compresse a lento rilascio possono essere percepite come medicinali di marca e pertanto essere considerate più costose rispetto ai farmaci convenzionali. Questo può essere un tema di particolare importanza per i pazienti con DMT2 più anziani, i quali vivono con un tetto di spesa limitato e devono assumere più farmaci a causa della presenza di malattie concomitanti. Tuttavia, come mostrato in Tabella 1, sono disponibili sia metformina a lento rilascio di marca che generica. Come osservato nella sezione precedente, la formulazione a lento rilascio offre il potenziale per schemi posologici più semplici, i quali, a loro volta, possono aiutare a migliorare l'aderenza del paziente e ridurre l'utilizzo del sistema sanitario ed i costi relativi.

Conclusioni

Lo sviluppo di formulazioni a lento rilascio ha acquisito un'importanza sempre maggiore, in concomitanza alla sempre maggiore complessità degli schemi posologici per la ge-

stione di malattie croniche, quali il DMT2. Le formulazioni a lento rilascio permettono ai pazienti di ridurre il carico di farmaci da assumere e di semplificare lo schema posologico. Di conseguenza, la metformina a lento rilascio potrebbe essere la formulazione più appropriata per i pazienti con DMT2, che necessitano di più farmaci per raggiungere il controllo glicemico, e per coloro che devono assumere molte medicine per gestire condizioni di comorbidità. La metformina a rilascio prolungato può anche rappresentare un'opzione per i pazienti che soffrono di intolleranza GI con la formulazione a rilascio immediato.

Ringraziamenti

Questa review è stata finanziata da Bristol-Myers Squibb e Astra Zeneca. Gina Coviello, MS, e Jennifer Ciafullo, MPH, Quintiles Medical Communications, Parsippany, NJ hanno fornito assistenza tecnica ed editoriale per questo articolo.

Nota del traduttore: elenco delle abbreviazioni utilizzate

ADO	Farmaco AntiDiabetici Orale
C_{max}	Concentrazione plasmatica massima
DMT2	Diabete Mellito di Tipo 2
EA	Evento Avverso
FPG	Fasting Plasma Glucose glicemia a digiuno
RI	rilascio immediato
LR	lento rilascio
GI	GastroIntestinale
HbA _{1c}	Emoglobina glicata
RG	Ritenzione Gastrica

Dichiarazione di conflitto di interesse

Serge Jabbour, MD; dichiara conflitto di interesse con Amylin Pharmaceuticals, ed Eli Lilly and Company.
Barry Ziring, MD; non dichiara alcun conflitto di interesse.

Bibliografia

- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. American Diabetes Association; European Association for Study of Diabetes. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2009 32(1):193-203
- Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA et al. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control. *Endocr Pract*. 2009;15(6):540-559.
- Garber AJ, Duncan TG, Goodman AM, Mills DJ, Rohlf JL. Efficacy of metformin in type II diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled, dose-response trial. *Am J Med*. 1997;103(6):491-497.
- Levy J, Cobas RA, Gomes MB. Assessment of efficacy and tolerability of once-daily extended release metformin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr*. 2010;2:16.
- Donnelly LA, Morris AD, Pearson ER. Adherence in patients transferred from immediate release metformin to a sustained release formulation: a population-based study. *Diabetes Obes Metab*. 2009;11(4):338-342
- Schwartz S, Fonseca V, Berner B, Cramer M, Chiang YK, Lewin A. Efficacy, tolerability, and safety of a novel once-daily extended-release metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29(4):759-764.
- Kirpichnikov D, McFarlane SI, Sowers JR. Metformin: an update. *Ann Intern Med*. 2002;137(1):25-33.
- Kim YD, Park KG, Lee YS, et al. Metformin inhibits hepatic gluconeogenesis through AMP-activated protein kinase-dependent regulation of the orphan nuclear receptor SHP. *Diabetes*. 2008;57(2):306-314.
- Timmins P, Donahue S, Meeker J, Marathe P. Steady-state pharmacokinetics of a novel extended-release metformin formulation. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44(7):721-729.
- Davidson J, Howlett H. New prolonged-release metformin improves gastrointestinal tolerability. *Br J Diabetes Vasc Dis*. 2004; 4 (4): 273-277.

11. Glucophage XR [Package insert]. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb; 2009
12. Glumetza [Package Insert] Menlo Park, CA: Depomed Inc; 2008
13. Fortamet [Package Insert] Atlanta, GA: Shimogi Pharma, Inc; 2010
14. Kombiglyze XR [Package Insert]. Princeton NJ: Bristol-Myers Squibb Company, and Wilmington, DE: AstraZeneca Pharmaceuticals LP; 2010.
15. Actophus Met [Package Insert]. Deerfield IL; Takeda Pharmaceuticals America, Inc; March 2009.
16. Fujioka K, Brazg RL, Raz I, et al. Efficacy, dose-response relationship and safety of once-daily extended-release metformin (Glucophage XR) in type 2 diabetic patients with inadequate glycaemic control despite prior treatment with diet and exercise: results from two double-blind, placebo-controlled studies. *Diabetes Obes Metab.* 2005;7(1):28-39.
17. Fujioka K, Pans M, Joyal S. Glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus switched from twice-daily immediate-release metformin to a once-daily extended-release formulation. *Clin Ther.* 2003;25(2):515-529.
18. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet.* 1998;352(9131):854-865.
19. Hsieh CH, He CT, Lee CH, Wu LY, Hung YJ. Both slow-release and regular-form metformin improve glycemic control without altering plasma visfatin level in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism.* 2007;56(8):1087-1092.
20. Sweeny M, DeFronzo R, Scinta W. Tolerability of Metformin Gastro-Retentive Formulation (M-GR) in Patients Previously intolerant of metformin [ADA abstract 729-P]. *Diabetes* 2010M59 (suppl 1):A199.
21. Blonde L, Dailey GE, Jabbar SA, Reasner CA, Mills DJ. Gastrointestinal tolerability of extended-release metformin tablets compared to immediate-release metformin tablets: results of a retrospective cohort study. *Curr Med Res Opin.* 2004;20(4):565-572.
22. Bramley TJ, Gerbino PP, Nightengale BS, Frech-Tamas F. Relationship of blood pressure control to adherence with antihypertensive monotherapy in 13 managed care organizations. *J Manag Care Pharm.* 2006; 12(3):239-45.
23. Elliott WJ. What factors contribute to the inadequate control of elevated blood pressure? *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2008;10(1 Suppl 1):20-26.
24. Penning-van Beest FJ, van der Bij S, Erkens JA, Kessabi S, Groot M, Herings RM. Effect of non-persistent use of oral glucose-lowering drugs on HbA1c goal attainment. *Curr Med Res Opin.* 2008;24(9):2523-2529.
25. Balkrishnan R, Rajagopalan R, Camacho FT, Huston SA, Murray FT, Anderson RT. Predictors of medication adherence and associated health care costs in an older population with type 2 diabetes mellitus: a longitudinal cohort study. *Clin Ther.* 2003;25(11):2958-7291.
26. Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes. *Circulation.* 2009 ;119(23):3028-3035.
27. Düsing R. Adverse events, compliance, and changes in therapy. *Curr Hypertens Rep.* 2001;3(6):488-92.
28. Feher MD, Al-Mrayat M., Brake J., Leong K. Tolerability of prolonged-release metformin (Glucophage® SR) in individuals intolerant to standard metformin results from four UK centers. *Brit J Diabetes Vasc Dis.* 2007;7:225-228.
29. Shaya FT, Du D, Gbarayor CM, Frech-Tamas F, Lau H, Weir MR. Predictors of compliance with antihypertensive therapy in a high-risk Medicaid population. *J Natl Med Assoc.* 2009;101(1):34-9.
30. Balu S, Simko RJ, Quimbo RM, Cziraky MJ. Impact of fixed-dose and multi-pill combination dyslipidemia therapies on medication adherence and the economic burden of sub-optimal adherence. *Curr Med Res Opin.* 2009;25(11):2765-2775.
31. Hess G, Hill J, Lau H, Dastani H, Chaudhari P. Medication Utilization Patterns and Hypertension-Related Expenditures among Patients Who Were Switched from Fixed-Dose To Free-Combination Antihypertensive Therapy. *P T.* 2008;33(11):652-666.
32. van Santen E, Barends DM, Frijlink HW. Breaking of scored tablets: a review. *Eur J Pharm Biopharm.* 2002 ;53(2):139-145.
33. Rodenhuis N, De Smet PA, Barends DM. The rationale of scored tablets as dosage form. *Eur J Pharm Sci.* 2004;21(2-3):305-308

Slowmet

metformina a LENTO RILASCIO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SLOWMET 500 mg compresse a rilascio prolungato - SLOWMET 750 mg compresse a rilascio prolungato - SLOWMET 1000 mg compresse a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

500 mg: Ogni compressa a rilascio prolungato contiene metformina cloridrato 500 mg corrispondente a 390 mg di metformina base.

750 mg: Ogni compressa a rilascio prolungato contiene metformina cloridrato 750 mg corrispondente a 585 mg di metformina base.

1000 mg: Ogni compressa a rilascio prolungato contiene metformina cloridrato 1000 mg corrispondente a 780 mg di metformina base.

Per la lista completa degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1 "Lista degli eccipienti".

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse a rilascio prolungato. 500 mg: compresse di colore bianco-biancastro, a forma di capsule, con la scritta "500" incisa su una faccia - 750 mg: compresse bianche, a forma di capsule, biconvesse, con e la scritta "750" incisa su una faccia - 1000 mg: compresse di colore bianco-biancastro, a forma di capsule, con la scritta "1000" incisa su una faccia.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento del diabete mellito di Tipo 2 nei pazienti intolleranti a dosi efficaci di metformina a rilascio immediato per la comparsa di effetti collaterali gravi di tipo gastrointestinali e in pazienti nei quali l'insorgenza di tali effetti impedisca il raggiungimento della dose ottimale di metformina. SLOWMET può essere utilizzato in monoterapia o in combinazione con altri antidiabetici orali o con l'insulina.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Monoterapia e combinazione con altri farmaci antidiabetici orali

Di norma la dose iniziale è una compressa di SLOWMET 500 mg una volta al giorno. Dopo 10-15 giorni la dose va adeguata sulla base del tasso ematico di glucosio. Un graduale aumento del dosaggio può migliorare la tollerabilità gastrointestinale. La dose massima raccomandata è di 4 compresse SLOWMET 500 mg al giorno. Gli aumenti della dose devono essere di 500 mg ogni 10-15 giorni, fino a un massimo di 2000 mg una volta al giorno con il pasto della sera. Se non si raggiunge il controllo della glicemia con SLOWMET 2000 mg in un'unica somministrazione giornaliera, dovrebbe essere preso in considerazione il trattamento con SLOWMET 1000 mg, due volte al giorno, assunto con il cibo. Se non si raggiunge ancora il controllo glicemico, i pazienti dovrebbero passare a trattamento con metformina standard compresse, fino alla massima dose di 3000 mg al giorno. Nei pazienti già in trattamento con metformina compresse, la dose iniziale di SLOWMET dovrebbe essere equivalente alla dose giornaliera di metformina a rilascio immediato. Il passaggio a SLOWMET non è raccomandato nei pazienti già in trattamento con metformina a dosi superiori a 2000 mg al giorno. Nel caso di pazienti per i quali si intenda eseguire il passaggio da un altro agente antidiabetico a SLOWMET: interrompere l'assunzione dell'altro agente ed iniziare l'assunzione di SLOWMET alle dosi sopra indicate. SLOWMET 750 mg e 1000 mg vanno utilizzati in quei pazienti già in trattamento con metformina (a rilascio prolungato o immediato). La dose di SLOWMET 750 mg o 1000 mg dovrebbe corrispondere alla dose giornaliera di metformina (a rilascio prolungato o immediato), fino ad una dose massima di 1500 mg o 2000 mg rispettivamente, assunti col pasto serale.

Combinazione con l'insulina. La metformina cloridrato e l'insulina possono essere usate in associazione per migliorare il controllo del tasso ematico di glucosio. La metformina cloridrato viene somministrata alla dose iniziale normale di SLOWMET 500 mg compresse 1 volta al giorno, mentre la dose di insulina viene adeguata sulla base della glicemia. Nei pazienti già in trattamento con metformina ed insulina in associazione, la dose di SLOWMET 750 mg o 1000 mg dovrebbe essere equivalente alla dose giornaliera delle compresse di metformina fino ad una dose massima di 1500 mg o 2000 mg rispettivamente, assunti col pasto serale, mentre la dose di insulina viene adeguata sulla base della glicemia.

Anziani. A causa della potenziale riduzione della funzione renale nei soggetti anziani, il dosaggio di metformina cloridrato deve essere adeguato sulla base della funzione renale. Un controllo periodico della funzionalità renale è necessario (vedi paragrafo 4.4)

Bambini. In mancanza di dati disponibili SLOWMET non dovrebbe essere usato nei bambini.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità a metformina cloridrato o ad uno degli eccipienti.
- Chetoacidosi diabetica, pre-coma diabetico.
- Insufficienza renale o disfunzione renale (clearance della creatinina < 60 mL/min).
- Condizioni acute con possibilità di alterazione della funzione renale come:
 - disidratazione,
 - infezione grave,
 - shock,
 - somministrazione intravascolare di agenti di contrasto iodati (vedere paragrafo 4.4 "Speciali avvertenze e precauzioni 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 (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di 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 cloridrato. I casi riportati di acidosi lattica in pazienti trattati con metformina cloridrato 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 un 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 cloridrato e ricoverare il paziente immediatamente (vedere paragrafo 4.9 "Sovradosaggio").

Funzione renale

La metformina cloridrato viene escreta dai reni, quindi è opportuno determinare i livelli di creatinina sierica 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 sierica 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 intravascolare di mezzi di contrasto iodati negli studi radiologici può portare ad un'insufficienza renale: è quindi necessario interrompere la metformina cloridrato 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 devono continuare il loro regime alimentare distribuendo regolarmente l'introito di carboidrati durante il giorno. I pazienti in sovrappeso devono continuare il regime alimentare ipocalorico.
- I test di laboratorio normalmente previsti nei casi di diabete devono essere eseguiti regolarmente.
- La metformina cloridrato da sola non provoca mai ipoglicemia, anche se si consiglia cautela quando viene usata in combinazione con l'insulina o le sulfaniluree.

- Parti della compressa possono ritrovarsi nelle feci. Il paziente dovrebbe essere avvisato che è un'evenienza normale.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Combinazioni non raccomandate

Alcool:

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

- Digiuno o malnutrizione,
- insufficienza epatica.

Evitare il consumo di alcool e di farmaci contenenti alcool.

Agenti di contrasto iodati

La somministrazione intravascolare di agenti di contrasto iodati può provocare un'insufficienza renale, con conseguente accumulo di metformina cloridrato e rischio di acidosi lattica. La metformina cloridrato deve quindi essere interrotta 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. (vedere paragrafo 4.4 "Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso").

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

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

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

SLOWMET 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 cloridrato viene usata in combinazione con altri farmaci antidiabetici (sulfaniluree, insulina, repaglinide).

4.8 Effetti indesiderati

Nei dati di post marketing e in quelli provenienti dagli studi clinici, le reazioni avverse a SLOWMET sono state simili in natura e severità, a quelle riscontrate in trattamento con metformina a rilascio immediato. I seguenti effetti indesiderati possono verificarsi durante il trattamento con metformina cloridrato. La loro frequenza è definita come segue: molto comune: $\geq 1/10$; comune $\geq 1/100$, $< 1/10$; non comune $\geq 1/1.000$, $< 1/100$; rara $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$; molto rara $< 1/10.000$, non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dati disponibili).

Patologie del sistema nervoso:

Comune:

- Alterazioni del gusto.

Patologie gastrointestinali:

Molto comune:

- 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 cloridrato in 2 o 3 dosi giornaliere durante o dopo i pasti. Anche un lento aumento del dosaggio può migliorare la tollerabilità gastrointestinale.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Molto rara:

- Reazioni cutanee quali eritema, prurito, orticaria.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione:

Molto rara:

- Acidosi lattica (vedere paragrafo 4.4 "Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso"). Diminuzione dell'assorbimento di vitamina B12 con diminuzione dei livelli sierici durante l'utilizzo di metformina cloridrato a lungo termine. Si raccomanda di prendere in considerazione tale eziologia nei pazienti con anemia megaloblastica.

Patologie epatobiliari:

Non nota:

- Casi isolati di alterazioni nei test di funzionalità epatica o epatite che si sono risolte in seguito a interruzione del trattamento con metformina cloridrato.

4.9 Sovradosaggio

Non sono state osservate forme di ipoglicemia con dosaggi di metformina cloridrato fino a 85 g, benché in tali circostanze sia insorta un'acidosi lattica. Forti sovradosaggi di metformina cloridrato o rischi concomitanti 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 cloridrato è l'emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antidiabetici orali. Codice ATC: A10BA02. La metformina cloridrato 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 cloridrato può agire attraverso 3 meccanismi:

1. riduzione della produzione del glucosio epatico attraverso l'inibizione della gluconeogenesi e della glicogenolisi
2. nei muscoli, aumentando la sensibilità all'insulina, e migliorando l'assorbimento e l'uso del glucosio periferico
3. e ritardando l'assorbimento intestinale del glucosio.

La metformina cloridrato stimola la glicogenosintesi intracellulare agendo sulla glicogeno sintetasi. La metformina cloridrato 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 cloridrato 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 cloridrato 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 pazienti adulti con diabete di tipo 2. Le analisi dei risultati sui pazienti in sovrappeso trattati con metformina cloridrato 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 cloridrato (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 sulfaniluree (40.1 eventi/ 1000 anni paziente), $p=0.0034$. Una riduzione significativa del rischio assoluto di mortalità correlata al diabete: metformina cloridrato 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 cloridrato 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 sulfaniluree 18.9 eventi/ 1000 anni paziente ($p=0.021$); Una notevole riduzione del rischio assoluto di infarto miocardico: metformina cloridrato 11 eventi/ 1000 anni paziente, solo regime alimentare 18 eventi/ 1000 anni paziente ($p=0.01$). Per la metformina cloridrato 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 cloridrato e insulina ma il vantaggio clinico di questa associazione non è stato formalmente determinato.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo una dose orale di compresse a rilascio prolungato, l'assorbimento di metformina cloridrato è significativamente ritardato, rispetto alle compresse a rilascio immediato, con una T_{max} a 7 ore (la T_{max} per le compresse a rilascio immediato viene raggiunta in 2,5 ore).

Allo stato di equilibrio, similmente alle formulazioni a rilascio immediato, C_{max} e AUC non aumentano proporzionalmente alla dose somministrata, l'AUC dopo una singola somministrazione di 2000 mg di metformina cloridrato in compresse a rilascio prolungato è simile a quanto osservato dopo somministrazione di 1000 mg di metformina a rilascio immediato due volte al giorno. La variabilità soggettiva di C_{max} e AUC di metformina a rilascio prolungato è comparabile a quella osservata per le compresse a rilascio immediato. Quando le compresse a rilascio prolungato sono somministrate a digiuno, l'AUC è diminuita del 30% (C_{max} e T_{max} rimangono entrambe inalterate). L'assorbimento della metformina a rilascio prolungato non è quasi modificato dalla composizione del pasto. Non è stato osservato accumulo dopo somministrazioni ripetute fino a 2000 mg di metformina compresse a rilascio prolungato. Dopo singola somministrazione orale di 1500 mg di SLOWMET 750 mg, la concentrazione media di picco nel plasma

di 1214 ng/ml, si raggiunge a una media di 5 ore (intervallo da 4 a 10 ore). SLOWMET 1000 mg è bioequivalente a SLOWMET 500 mg alla dose di 1000 mg, relativamente a C_{max} e AUC in soggetti sani a digiuno e dopo mangiato. Quando 1000 mg di compresse a rilascio prolungato sono somministrati dopo mangiato, l'AUC aumenta del 77% (C_{max} è aumentata di 26% e T_{max} è lievemente prolungata a 1 ora)

Distribuzione

Il legame alle proteine plasmatiche è trascurabile. La metformina cloridrato 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.

Metabolismo

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

Eliminazione

L'indice di clearance renale della metformina cloridrato è >400 mL/min: questo indica che la metformina cloridrato 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 cloridrato nel plasma.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

500 mg: Carmellosa sodica, Ipromellosa 100.000cP, Ipromellosa 5cP, Cellulosa microcristallina, Magnesio stearato, Acqua depurata

750 mg: Carmellosa sodica, Ipromellosa 100.000cP, Magnesio stearato, Acqua depurata

1000 mg: Carmellosa sodica, Ipromellosa 100.000cP, Magnesio stearato, Acqua depurata

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede precauzioni particolari per la conservazione

6.5 Natura e contenuto del contenitore

500 mg: blister in PVC/PVDC Alluminio

750 mg: blister in PVC/PVDC Alluminio

1000 mg: blister in PVC/PVDC Alluminio

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Istituto Biochimico Nazionale SAVIO S.r.l. - Via del Mare, 36 - 00040 Pomezia (RM)

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

"500 mg compresse a rilascio prolungato" 30 compresse AIC 040629014

"500 mg compresse a rilascio prolungato" 60 compresse AIC 040629026

"750 mg compresse a rilascio prolungato" 30 compresse AIC 040629038

"750 mg compresse a rilascio prolungato" 60 compresse AIC 040629040

"1000 mg compresse a rilascio prolungato" 30 compresse AIC 040629053

"1000 mg compresse a rilascio prolungato" 60 compresse AIC 040629065

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

19/10/2012

10. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO

Novembre 2012

Classificazione ai fini della fornitura:

SLOWMET 1000 mg - 60 cpr euro 12,50 - Classe C RR

SLOWMET 750 mg - 60 cpr euro 10,90 - Classe C RR

SLOWMET 500 mg - 60 cpr euro 9,00 - Classe C RR

Slowmet

SLOWMET 1000 mg - 60 cpr
euro 12,50 - Classe C RR

SLOWMET 750 mg - 60 cpr
euro 10,90 - Classe C RR



SLOWMET 500 mg - 60 cpr
euro 9,00 - Classe C RR



la Metformina a lento rilascio