
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

METFORALMILLE
1000 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa rivestita con film contiene 1000 mg di metformina cloridrato corrispondenti a 780 mg di metformina base.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa rivestita con film bianca, oblunga, biconvessa, con linea di frattura su un lato e solco di frazionamento sull'altro.

La compressa può essere divisa in due 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 risultano adeguati per un controllo della glicemia.

- Negli adulti, Metforalmille può essere impiegato in monoterapia o in combinazione con altri agenti antidiabetici orali o con l'insulina.
- Nei bambini di età superiore ai 10 anni e negli adolescenti, Metforalmille può essere impiegato in monoterapia o in associazione 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 cloridrato come terapia di prima linea dopo il fallimento del regime alimentare (vedere paragrafo 5.1).

4.2 *Posologia e modo di somministrazione*

Posologia

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

Monoterapia e associazione con altri agenti antidiabetici orali

La dose abituale iniziale è di 500 mg o 850 mg di metformina cloridrato due o tre volte al giorno assunti durante o dopo i pasti.

Dopo 10-15 giorni la dose deve essere aggiustata in funzione dei valori di glicemia rilevati. Un aumento graduale del dosaggio può migliorare la tollerabilità gastrointestinale.

Nei pazienti che assumono un alto dosaggio di metformina cloridrato (da 2000 a 3000 mg al giorno) è possibile sostituire due compresse rivestite con film di metformina cloridrato da 500 mg con una di Metforalmille da 1000 mg.

La dose massima raccomandata di metformina cloridrato è di 3000 mg al giorno, assunta in 3 dosi separate.

In caso di passaggio da un altro agente antidiabetico orale: interrompere il medicinale precedente ed iniziare con la metformina cloridrato al dosaggio sopra indicato.

Combinazione con l'insulina

La metformina cloridrato e l'insulina possono essere usate in terapia combinata per migliorare il controllo della glicemia. La metformina cloridrato viene somministrata di solito alla dose iniziale di 500 mg o 850 mg due o tre volte al giorno, mentre la dose di insulina viene regolata sulla base del monitoraggio della glicemia.

Anziani

A causa della possibile riduzione della funzione renale nei pazienti anziani, il dosaggio di metformina cloridrato deve essere adeguato sulla base della funzione renale. È necessaria una regolare valutazione della funzionalità renale (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione renale

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

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

Popolazione pediatrica

Monoterapia e combinazione con insulina

- Metforalmille può essere usato nei bambini di età superiore ai 10 anni e negli adolescenti.
- La dose iniziale abituale è di 500 mg o 850 mg di metformina cloridrato una volta al giorno, assunta durante o dopo i pasti.

Dopo 10-15 giorni la dose deve essere adeguata in funzione dei valori di glicemia rilevati. Un aumento graduale del dosaggio può migliorare la tollerabilità gastrointestinale. La dose massima raccomandata di metformina cloridrato è 2000 mg al giorno, assunta in 2 o 3 dosi separate.

Nota sulla divisibilità

Per la loro forma divisibile, le compresse rivestite con film possono essere divise in alternativa, come le altre compresse, usando entrambe le mani o ponendole su una superficie piana e dura con il segno di frattura più ampio rivolto verso il basso e premendo con il pollice.

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), pre-coma diabetico.
- Insufficienza renale severa (GFR < 30 ml/min).
- Condizioni acute associate a possibile alterazione della funzionalità renale come: disidratazione, infezione grave, shock.
- Patologie che possano provocare ipossia tissutale (specialmente patologie acute o peggioramento di patologie croniche) come: insufficienza cardiaca scompensata
Insufficienza respiratoria
- Recente infarto miocardico
- Shock.
- Insufficienza epatica, intossicazione acuta da alcool, alcolismo.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Acidosi lattica

L'acidosi lattica, una complicanza metabolica molto rara ma grave, insorge con maggior frequenza a causa del peggioramento acuto della funzione renale o 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 ad 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).

Diagnosi

I pazienti e/o le persone che li assistono devono essere informati in merito al rischio di acidosi lattica. L'acidosi lattica è caratterizzata da dispnea acidotica, dolore addominale, crampi muscolari, astenia e ipotermia seguiti da coma. In presenza di sintomi sospetti, il paziente deve interrompere l'assunzione di metformina e richiedere immediatamente assistenza medica. I risultati di laboratorio di valore diagnostico sono pH ematico ridotto (< 7,35), aumentati livelli di lattato plasmatico (> 5 mmol/L) e aumentato gap anionico e rapporto lattato/piruvato.

I medici devono avvisare i pazienti del rischio di acidosi lattica e illustrarne i sintomi.

Funzione renale

Poichè la metformina viene escreta dai reni, la GFR deve essere valutata prima di iniziare il trattamento e, successivamente, ad intervalli regolari, vedere paragrafo 4.2 :

- almeno una volta l'anno nei pazienti con funzione renale normale,
- almeno due-quattro volte l'anno nei pazienti con livello di clearance della creatinina al limite inferiore del normale e nei soggetti anziani.

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 diminuzione della funzione renale nei soggetti anziani è frequente e asintomatica. Particolare cautela deve essere riservata alle situazioni in cui può verificarsi una compromissione della funzionalità renale, ad esempio quando si inizia una terapia antiipertensiva, una terapia con diuretici o quando si inizia una terapia con farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS).

Funzionalità cardiaca

I pazienti con insufficienza cardiaca sono più a rischio di ipossia ed insufficienza renale. Nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica stabile, la metformina può essere utilizzata attuando un regolare monitoraggio della funzionalità cardiaca e renale.

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

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.

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 di 48 ore successive all'intervento chirurgico o al riavvio della nutrizione orale, sempre che la funzionalità renale sia stata rivalutata e riscontrata stabile.

Altre precauzioni

- Tutti i pazienti devono proseguire il loro regime alimentare distribuendo regolarmente l'apporto di carboidrati durante il giorno. I pazienti in sovrappeso devono continuare il regime alimentare ipocalorico.
- I test di laboratorio solitamente previsti per il monitoraggio del diabete devono essere eseguiti regolarmente.
- La metformina da sola non provoca ipoglicemia, ma si consiglia cautela quando viene usata in associazione con l'insulina o altri antidiabetici orali (ad es. sulfaniluree o meglitinidi).

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; tuttavia, non sono disponibili dati a lungo termine su questi punti specifici. Si raccomanda pertanto un attento follow-up dell'effetto della metformina su questi parametri in bambini trattati con la stessa, in particolare nei bambini prepuberi.

Bambini di età compresa fra i 10 e i 12 anni

Negli studi clinici controllati condotti in bambini e adolescenti sono stati inclusi soltanto 15 soggetti d'età compresa tra i 10 e i 12 anni. Benché l'efficacia e la sicurezza della metformina in tali soggetti non differiscano dall'efficacia e sicurezza nei bambini di età maggiore e negli adolescenti, si raccomanda particolare cautela quando si prescrive metformina a bambini d'età compresa tra i 10 e 12 anni.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di 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 insufficienza epatica.

Evitare il consumo di alcool o di medicinali contenenti alcool.

- Agenti di contrasto iodati

La somministrazione di metformina deve essere interrotta prima o al momento in cui viene effettuata l'indagine di imaging e non deve essere ripresa finché non siano trascorse 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 una insufficienza renale, con conseguente accumulo di metformina e un aumentato 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.

- Medicinali con attività iperglicemizzante intrinseca [quali glucocorticoidi (per via sistemica e locale) e simpaticomimetici]. Può essere necessario eseguire controlli più frequenti della glicemia, soprattutto all'inizio del trattamento. Se necessario, adeguare il dosaggio di metformina in corso di trattamento con tale medicinale e fino al momento della sua interruzione.

- Trasportatori di cationi organici (OCT):

La metformina è un substrato di entrambi i trasportatori OCT1 e OCT2.

La somministrazione concomitante di metformina con:

- Inibitori di OCT1 (come il verapamil) possono ridurre l'efficacia di metformina.
- Induttori di OCT1 (come rifampicina) possono aumentare l'assorbimento gastrointestinale e l'efficacia di metformina.

-
- Inibitori di OCT2 (come cimetidina, dolutegravir, ranolazina, trimetoprim, vandetanib, isavuconazolo) possono diminuire l'eliminazione renale di metformina e pertanto portare ad un aumento della concentrazione di metformina nel plasma.
 - Inibitori di entrambi OCT1 e OCT2 (come crizotinib, olaparib) possono alterare l'efficacia e l'eliminazione renale di metformina.

Si raccomanda di prestare attenzione, specialmente nei pazienti con funzione renale compromessa, quando questi farmaci sono somministrati in concomitanza con metformina, in quanto si può avere un aumento della concentrazione di metformina nel plasma. Se necessario, può essere preso in considerazione l'aggiustamento del dosaggio della metformina in quanto gli inibitori/induttori OCT possono alterare l'efficacia della metformina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

Una quantità limitata di dati sull'impiego di metformina in gravidanza non indica un aumento del rischio di anomalie congenite. Studi sugli animali non indicano effetti dannosi per la gravidanza, lo sviluppo embrionale o fetale, il parto o lo sviluppo post-natale.

Quando la paziente programma una gravidanza e durante la gravidanza, si raccomanda di non trattare il diabete con metformina, ma con insulina per mantenere i livelli di glicemia il più vicino possibile ai livelli normali, in modo da ridurre il rischio di malformazioni fetali.

Allattamento

La metformina è secreta nel latte materno umano. Non è stato mostrato alcun effetto della metformina in neonati/lattanti allattati da donne trattate. Tuttavia, poiché è disponibile soltanto un numero limitato di dati, l'allattamento durante il trattamento con metformina non è raccomandato. La decisione di interrompere l'allattamento deve essere presa dopo aver valutato il vantaggio dell'allattamento al seno e il rischio potenziale di effetti avversi sul bambino.

Fertilità

La fertilità di ratti maschi o femmine non è stata influenzata dalla metformina quando somministrata a dosi fino a 600 mg/kg/il giorno, che è circa tre volte la dose massima giornaliera raccomandata negli esseri umani in rapporto alla superficie corporea.

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

La metformina in monoterapia non provoca ipoglicemia e quindi non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Tuttavia, i pazienti devono essere informati del rischio di ipoglicemia quando la metformina viene usata in combinazione con altri agenti antidiabetici (per es. sulfaniluree, insulina, meglitinidi).

4.8 Effetti indesiderati

Le seguenti reazioni avverse possono verificarsi durante il trattamento con metformina. Le frequenze sono definite come segue:

Molto comune: ($\geq 1/10$)

Comune: ($\geq 1/100, < 1/10$)

Non comune: ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Raro: ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Molto raro: ($< 1/10.000$)

Non nota: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Molto raro:

- Acidosi lattica (vedere paragrafo 4.4).
- Diminuzione dell'assorbimento della vitamina B₁₂ con riduzione dei livelli sierici durante l'utilizzo di metformina a lungo termine. Si raccomanda di prendere in considerazione tale eziologia qualora il paziente presenti anemia megaloblastica.

Patologie del sistema nervoso

Comune:

- Alterazioni del gusto

Patologie gastrointestinali

Molto comune:

- Patologie gastrointestinali quali nausea, vomito, diarrea, dolore addominale e perdita dell'appetito. Questi effetti indesiderati si verificano con maggiore frequenza durante l'inizio della terapia e si risolvono spontaneamente nella maggior parte dei casi. Per evitare tali effetti, si raccomanda l'assunzione di metformina 2 o 3 volte al dì durante o dopo i pasti. Un graduale aumento del dosaggio può migliorare anche la tollerabilità gastrointestinale.

Patologie epatobiliari

Molto raro:

- Casi isolati di anomalie nei test di funzionalità epatica o epatite che si sono risolti con l'interruzione del trattamento con metformina.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Molto raro:

- Reazioni cutanee quali eritema, prurito, orticaria.

Popolazione pediatrica

In dati pubblicati e in dati post-marketing nonché in studi clinici controllati in una limitata popolazione pediatrica d'età compresa tra i 10 e i 16 anni sottoposta a trattamento della durata di 1 anno, gli effetti indesiderati segnalati erano simili, per tipologia e gravità, a quelli segnalati per gli adulti.

Segnalazione di sospette reazioni avverse.

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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 **Sovradosaggio**

Non è stata osservata ipoglicemia con dosaggi di metformina cloridrato fino a 85 g, sebbene in tali circostanze si sia verificata una acidosi lattica. Forti sovradosaggi di metformina o fattori di rischio concomitanti possono portare all'acidosi lattica. L'acidosi lattica rappresenta un'emergenza medica e deve essere trattata in ospedale. Il metodo più efficace per eliminare i lattati e metformina è l'emodialisi.

5. **PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

5.1 **Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: ipoglicemizzanti, escluse le insuline, Biguanidi

Codice ATC: A10BA02

Meccanismo d'azione

La metformina può agire attraverso 3 meccanismi:

- (1) Riduzione della produzione del glucosio epatico attraverso l'inibizione della gluconeogenesi e della glicolisi;
- (2) Nei muscoli, aumentando la sensibilità all'insulina, migliorando l'assorbimento e l'utilizzo del glucosio periferico;
- (3) 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 (GLUTs) attualmente noti.

Effetti farmacodinamici

La metformina è una biguanide con effetti anti-iper-glicemici, che riduce sia la glicemia basale che postprandiale. Non stimola la secrezione di insulina e quindi non produce ipoglicemia.

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

In studi clinici, l'uso di metformina è stato associato a stabilizzazione o modesta perdita del peso corporeo.

Efficacia e sicurezza clinica:

Uno studio prospettico randomizzato (UKPDS) ha dimostrato il beneficio a lungo termine del controllo intensivo della glicemia in 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:

- 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 combinati trattati in monoterapia con insulina e sulfaniluree (40,1 eventi/1000 anni-paziente), $p = 0,0034$;
- una riduzione significativa del rischio assoluto della 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 combinati trattati in monoterapia con insulina e sulfaniluree 18,9 eventi/1000 anni-paziente ($p = 0,021$);
- una riduzione significativa del rischio assoluto di infarto miocardico: metformina cloridrato 11 eventi/1000 anni-paziente, solo regime alimentare 18 eventi/1000 anni-paziente ($p = 0,01$).

Non sono stati riscontrati benefici nel risultato clinico per la metformina cloridrato usata come terapia di seconda linea in associazione con una sulfanilurea.

L'associazione di metformina cloridrato e insulina è stata usata nel diabete tipo 1 in alcuni casi selezionati, ma il beneficio clinico di questa associazione non è stato formalmente determinato.

Popolazione pediatrica

Studi clinici controllati condotti su una popolazione pediatrica limitata d'età compresa tra i 10 e i 16 anni trattata per 1 anno hanno dimostrato una risposta del controllo glicemico simile a quella osservata negli adulti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo una dose orale di metformina cloridrato, la T_{max} è 2,5 ore. La biodisponibilità assoluta di una compressa di metformina cloridrato 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 cloridrato e con gli schemi di dosaggio raccomandati, le concentrazioni nel plasma allo stato stazionario vengono raggiunte entro 24-48 ore e generalmente sono inferiori a 1 microgrammo/ml. In studi clinici controllati, i livelli massimi di metformina nel plasma (C_{max}) non superavano 4 microgrammi/ml, neppure ai dosaggi massimi.

Il cibo riduce e ritarda leggermente l'assorbimento di metformina. In seguito alla somministrazione di una dose di 850 mg di metformina cloridrato, sono stati osservati una concentrazione di picco nel plasma inferiore del 40 %, una diminuzione del 25 % della 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 questi risultati 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 approssimativamente nello stesso tempo. Gli eritrociti rappresentano molto probabilmente un compartimento di distribuzione secondario. Il volume medio di distribuzione (V_d) è compreso tra 63 e 276 l.

Biotrasformazione

La metformina viene escreta inalterata nelle urine. Negli esseri umani non sono stati identificati metaboliti.

Eliminazione

La clearance renale della metformina è > 400 ml/min, ciò 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, portando ad un aumento dei livelli di metformina nel plasma.

Popolazione pediatrica

Studio a dose singola: Dopo singole dosi di metformina cloridrato 500 mg, pazienti in età pediatrica hanno mostrato un profilo farmacocinetico simile a quello osservato in soggetti adulti sani.

Studio a dose multipla: I dati sono limitati ad uno studio. Dopo la somministrazione di dosi ripetute di 500 mg di metformina cloridrato due volte al dì per 7 giorni, in pazienti in età pediatrica la concentrazione di picco nel plasma (C_{max}) e l'esposizione sistemica (AUC_{0-t}) sono diminuite di circa il 33% e il 40%, rispettivamente rispetto ai pazienti adulti diabetici che hanno ricevuto dosi ripetute di 500 mg due volte al dì per 14 giorni. Poiché la dose è titolata individualmente sulla base del controllo della glicemia, tale aspetto è di rilevanza clinica limitata.

5.3 *Dati preclinici di sicurezza*

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali riguardanti sicurezza, farmacologia, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 *Elenco degli eccipienti*

Nucleo della compressa:

Ipromellosa

Povidone K 25

Magnesio stearato (Ph. Eur.) vegetale

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*

Blister PVC/alluminio.

Confezioni da 10, 30, 60 o 120 compresse rivestite con film

Confezioni ospedaliere contenenti 600 (20 x 30) compresse rivestite con film.

E' 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

Laboratori Guidotti S.p.A.
Via Livornese, 897 Pisa – La Vettola

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

1000 mg compresse rivestite con film 10 compresse in blister PVC/AL – A.I.C. n. 037062015
1000 mg compresse rivestite con film 30 compresse in blister PVC/AL – A.I.C. n. 037062027
1000 mg compresse rivestite con film 60 compresse in blister PVC/AL – A.I.C. n. 037062039
1000 mg compresse rivestite con film 120 compresse in blister PVC/AL – A.I.C. n. 037062041
1000 mg compresse rivestite con film 600 (20x30) compresse in blister PVC/AL – A.I.C. n. 037062054

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 24 luglio 2006

Data del rinnovo più recente: 30 aprile 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO