

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Metformina Hexal AG 500 mg compresse rivestite con film

Metformina Hexal AG 850 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Metformina Hexal AG 500 mg compresse rivestite con film

Compressa rotonda, bianca, rivestita con film a doppio strato, con impresso "M 500" su di un lato e piana sul retro.

Metformina Hexal AG 850 mg compresse rivestite con film

Compressa ovale, bianca, rivestita con film con linea di incisione su un lato e con impresso "M 850" sull'altro lato.

La linea di frattura è solo per facilitare la rottura per la facilità di deglutizione e non per dividere in dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

- Negli adulti Metformina Hexal AG 500/850 mg può essere utilizzata in monoterapia o in combinazione con altri antidiabetici orali o con insulina.
- Nei bambini di età superiore ai 10 anni e negli adolescenti Metformina Hexal AG 500/850 mg può essere utilizzata in monoterapia o in combinazione con insulina.

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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

Monoterapia e combinazione con altri agenti antidiabetici orali

- La dose iniziale normale è una compressa da 500 mg o 850 mg di metformina cloridrato 2 o 3 volte al giorno, da assumere durante o dopo i pasti. Dopo 10-15 giorni la dose va aggiustata sulla base delle misurazioni della glicemia. Un incremento graduale della dose può migliorare la tollerabilità gastrointestinale. La dose massima raccomandata di metformina cloridrato è pari a 3 g al giorno, da assumere in 3 dosi separate.
- Nel caso sia previsto il passaggio da un altro farmaco antidiabetico orale, interrompere il farmaco precedente e iniziare con la metformina alla dose sopra indicata.

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.

Combinazione con insulina

La metformina e l'insulina possono essere usate in una terapia d'associazione per migliorare il controllo del tasso ematico di glucosio. La metformina cloridrato va somministrata alla dose iniziale normale, pari a 500 mg o 850 mg 2-3 volte al giorno, mentre la dose di insulina va aggiustata sulla base delle misurazioni della glicemia.

Anziani

A causa della potenziale riduzione della funzione renale nei soggetti anziani, il dosaggio della metformina deve essere aggiustato sulla base della funzione renale. È pertanto necessaria una valutazione regolare della funzione renale (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Monoterapia e combinazione con insulina

Metformina Hexal AG compresse rivestite con film può essere utilizzata nei bambini di età superiore ai 10 anni e negli adolescenti.

- Di norma la dose iniziale è una compressa da 500 mg o 850 mg una volta al giorno, da assumere durante o dopo i pasti.
- Dopo 10-15 giorni la dose va aggiustata sulla base delle misurazioni della glicemia. Un aumento graduale del dosaggio può migliorare la tollerabilità gastrointestinale. La dose massima raccomandata della metformina cloridrato è pari a 2 g al giorno, da assumere in 2 o 3 dosi separate.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità alla metformina o a 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) (vedere paragrafo 4.4).
- Condizioni acute con possibilità di alterazione della funzione renale, quali:
 - ◆ disidratazione
 - ◆ infezione grave
 - ◆ shock
- Patologie che possono provocare ipossia tissutale (specialmente patologie acute o peggioramento di patologie croniche) come:
 - ◆ insufficienza cardiaca scompensata
 - ◆ insufficienza respiratoria
 - ◆ infarto miocardico recente
 - ◆ shock.
- Insufficienza epatica, intossicazione acuta da alcol, alcolismo.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Acidosi lattica

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

L'accumulo di metformina si manifesta con il peggioramento acuto della funzionalità renale e aumenta il rischio di acidosi lattica.

In caso di disidratazione (diarrea o vomito severi, febbre o ridotta assunzione di liquidi), la somministrazione di metformina deve essere interrotta temporaneamente e si deve raccomandare al paziente di rivolgersi a un operatore sanitario.

Deve essere prestata cautela nell'iniziare il trattamento con medicinali che possono compromettere in modo acuto la funzione renale (come antipertensivi, diuretici e FANS) in pazienti trattati con metformina. Altri fattori di rischio di acidosi lattica sono l'eccessivo consumo di alcol, la compromissione epatica, il diabete scarsamente controllato, la chetosi, il digiuno prolungato e qualsiasi altra condizione associata ad ipossia, nonché l'uso in concomitanza di medicinali che possono causare acidosi lattica (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

I pazienti e/o le persone che li assistono devono essere informati in merito al rischio di acidosi lattica.

L'acidosi lattica è caratterizzata da dispnea acidotica, dolore addominale, crampi muscolari, astenia e ipotermia, seguiti da coma. In presenza di sintomi sospetti, il paziente deve interrompere l'assunzione di metformina e richiedere immediatamente assistenza medica. 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.

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.

Funzionalità renale

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

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).

Interventi chirurgici

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

Popolazione pediatrica

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

Nel corso di studi clinici controllati della durata di un anno non sono stati riscontrati effetti della metformina sulla crescita e sulla pubertà, ma non sono disponibili dati a lungo termine. Pertanto nei bambini trattati con la metformina, specialmente in età pre-puberale, si raccomanda un attento *follow-up* dell'effetto della metformina su questi parametri.

Bambini di età compresa fra 10 e 12 anni

Negli studi clinici controllati condotti in bambini e adolescenti sono stati inclusi solo 15 soggetti di età compresa tra i 10 e i 12 anni. Nonostante l'efficacia e la sicurezza della metformina in questi bambini non differissero da quelle riportate per i bambini più grandi e gli adolescenti, si raccomanda un'attenzione particolare quando si prescrive la metformina ai bambini di età compresa tra i 10 e i 12 anni.

Altre precauzioni

- Tutti i pazienti devono continuare il loro regime alimentare distribuendo regolarmente l'assunzione di carboidrati durante la giornata. I pazienti in sovrappeso devono continuare il loro regime alimentare ipocalorico.
- Devono essere eseguiti regolarmente i test di laboratorio normalmente previsti nei casi di diabete.
- La metformina da sola non provoca ipoglicemia, anche se si consiglia cautela quando viene usata in combinazione con insulina o altri antidiabetici orali (es. sulfoniluree o meglitinidi).

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 compromissione epatica.

Agenti di contrasto iodati

La somministrazione di metformina deve essere interrotta prima o nel momento in cui viene effettuata l'indagine di imaging e non deve essere ripresa finché non siano trascorse almeno 48 ore dall'esame, a condizione che la funzione renale sia stata rivalutata e riscontrata stabile, vedere paragrafi 4.2 e 4.4.

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 un'intrinseca attività ipoglicemizzante come glucocorticoidi (per via sistemica e locale) e simpaticomimetici.

Possono essere richiesti controlli più frequenti della glicemia, soprattutto all'inizio del trattamento. Se necessario, aggiustare il dosaggio della metformina durante la terapia con il relativo farmaco e dopo l'interruzione di quest'ultimo.

Trasportatori di cationi organici (OCT)

La metformina è un substrato di entrambi i trasportatori OCT1 E OCT2

La co-somministrazione di metformina con:

- inibitori di OCT1 (come verapamil) può ridurre l'efficacia della metformina
- induttori di OCT1 (come rifampicina) può aumentare l'assorbimento gastrointestinale e l'efficacia della metformina
- inibitori di OCT2 (come cimetidina, dolutegravir, ranolazina, trimetoprim, vandetanib, isavuconazolo) può diminuire l'eliminazione renale di metformina e questo porta ad un aumento della concentrazione plasmatica di metformina.
- inibitori di entrambi i trasportatori OCT1 e OCT2 (come crizotinib, olaparib) può alterare l'efficacia e l'eliminazione renale di metformina.

Si consiglia pertanto cautela, specialmente nei pazienti con compromissione renale, quando questi medicinali sono somministrati in concomitanza con metformina, poiché la concentrazione plasmatica di metformina può aumentare. Se necessario, può essere considerato un aggiustamento della dose di metformina poiché gli inibitori / induttori OCT possono alterare l'efficacia di metformina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Il diabete incontrollato durante la gravidanza (gestazionale o permanente) è associato ad un aumentato rischio di anomalie congenite e mortalità perinatale.

Una quantità limitata di dati sull'uso di metformina in donne in gravidanza non indica un aumentato rischio di anomalie congenite. Studi sugli animali non indicano effetti dannosi per quanto riguarda la gravidanza, lo sviluppo embrionale o fetale, il parto o lo sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3).

Quando è stata pianificata una gravidanza, e durante la gravidanza stessa, si raccomanda di trattare il diabete non con la metformina bensì con insulina, per mantenere la glicemia più vicina possibile al normale per ridurre i rischi di malformazione del feto.

Allattamento

La metformina viene escreta nel latte materno. Nessun evento avverso è stato osservato nei neonati allattati al seno/bambini. Tuttavia, poiché sono disponibili solo dati limitati, l'allattamento non è raccomandato durante il trattamento con metformina. Si deve prendere in considerazione la decisione di interrompere l'allattamento, valutando il beneficio dell'allattamento al seno e il rischio potenziale di eventi avversi sul bambino.

Fertilità

La fertilità dei ratti maschi o femmine non è stata influenzata dalla metformina quando viene somministrata a dosi fino a 600 mg/kg/die, che è circa tre volte la massima dose giornaliera raccomandata nell'uomo basata su confronti dell'area di superficie corporea.

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

La metformina in monoterapia non provoca ipoglicemia e pertanto non ha effetti sulla capacità di guidare o di usare macchinari. I pazienti devono tuttavia essere informati del rischio di ipoglicemia quando la

metformina viene usata in combinazione con altri agenti antidiabetici (ad esempio sulfoniluree, insulina o meglitinidi).

4.8 Effetti indesiderati

All'inizio del trattamento gli effetti indesiderati più comuni sono nausea, vomito, diarrea, dolore addominale e perdita di appetito che nella maggior parte dei casi si risolvono spontaneamente. Per prevenire l'insorgere di questi sintomi, si raccomanda di assumere la metformina in 2 o 3 dosi giornaliere e di incrementare la dose lentamente.

In corso di trattamento con la metformina possono manifestarsi i seguenti effetti indesiderati. 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: $\geq 1/10.000$, $< 1/1000$;

molto raro: $< 1/10.000$,

non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Molto raro:

- acidosi lattica (vedere paragrafo 4.4)
- diminuzione dell'assorbimento di vitamina B₁₂ con diminuzione dei livelli sierici durante l'utilizzo a lungo termine della metformina. Si raccomanda di prendere in considerazione tale eziologia nei pazienti che presentano anemia megaloblastica;

Patologie del sistema nervoso

Comune:

- alterazioni del gusto.

Patologie gastrointestinali

Molto comune:

- disturbi gastrointestinali come nausea, vomito, diarrea, dolore addominale e perdita dell'appetito. Questi effetti indesiderati si verificano più frequentemente all'inizio della terapia e nella maggior parte dei casi si risolvono spontaneamente. Per prevenirli si raccomanda di assumere la metformina in 2 o 3 dosi giornaliere, durante o dopo i pasti. Un lento aumento della dose può migliorare la tollerabilità gastrointestinale.

Patologie epatobiliari

Molto raro:

- casi isolati di alterazioni nei test di funzione epatica o di epatite, che si sono risolti in seguito alla 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 successivi alla commercializzazione e in studi clinici controllati su una limitata popolazione pediatrica di età compresa tra 10 e 16 anni trattata per un anno, le segnalazioni di eventi avversi erano simili per natura e gravità a quelle riportate negli adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti riduttori dei livelli di glucosio nel sangue (insulina esclusa), biguanidi.
Codice ATC: A10BA02.

Meccanismo di azione

La metformina è una biguanide con effetti anti-iperglicemici che riduce la glicemia sia basale sia postprandiale. La metformina non stimola la secrezione di insulina e quindi non causa ipoglicemia.

La metformina può agire attraverso 3 meccanismi:

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

La metformina stimola la glicogeno-sintesi intracellulare agendo sulla glicogeno sintetasi. La metformina aumenta la capacità di trasporto di tutti i tipi di trasportatori di membrana del glucosio (GLUT) attualmente noti.

Effetti farmacodinamici

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

Nell'uomo, indipendentemente dalla sua azione sulla glicemia, la metformina ha effetti favorevoli sul metabolismo dei lipidi. Questo fenomeno è stato dimostrato a dosi terapeutiche in studi clinici controllati a medio e lungo termine: la metformina riduce i livelli del colesterolo totale, del 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 la metformina dopo il fallimento della sola dieta hanno dimostrato quanto segue:

- una riduzione significativa del rischio assoluto di complicanze correlate al diabete nel gruppo trattato con la metformina (29,8 eventi/1000 anni-paziente) rispetto alla sola dieta (43,3 eventi/1000 anni-paziente), $p=0,0023$, e rispetto ai gruppi trattati in monoterapia con l'insulina e le sulfoniluree (40,1 eventi/1000 anni-paziente), $p=0,0034$;

- una riduzione significativa del rischio assoluto di mortalità correlata al diabete: la metformina 7,5 eventi/1000 anni-paziente, alla sola dieta 12,7 eventi/1000 anni-paziente, $p=0,017$;
- una riduzione significativa del rischio assoluto di mortalità totale: la metformina 13,5 eventi/1000 anni-paziente, rispetto alla sola dieta 20,6 eventi/1000 anni-paziente ($p=0,011$), e ai gruppi trattati in monoterapia con le sulfoniluree e l'insulina 18,9 eventi/1000 anni-paziente ($p=0,021$);
- una riduzione significativa del rischio assoluto di infarto miocardico: la metformina 11 eventi/1000 anni-paziente, alla sola dieta 18 eventi/1000 anni-paziente ($p=0,01$).

Non sono stati dimostrati benefici in termini di outcome clinici per la metformina usata come terapia di seconda linea, in associazione con una sulfonilurea.

Nel diabete di tipo 1 l'associazione della metformina con l'insulina è stata usata in pazienti selezionati, ma il beneficio clinico dell'associazione non è stato formalmente determinato.

Popolazione pediatrica

Studi clinici controllati su una popolazione pediatrica limitata, di età compresa tra 10 e 16 anni trattata per 1 anno, hanno dimostrato in termini di controllo glicemico, una risposta simile a quella degli adulti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

In seguito a somministrazione orale, l'assorbimento della metformina è saturabile e incompleto. Si suppone che la farmacocinetica dell'assorbimento della metformina non sia lineare.

Alla posologia e alle dosi della metformina raccomandate, le concentrazioni nel plasma allo *steady state* vengono raggiunte entro 24-48 ore e generalmente sono inferiori a 1 $\mu\text{g/ml}$. In studi clinici controllati, i livelli massimi della metformina nel plasma (C_{max}) non hanno superato i 5 $\mu\text{g/ml}$, nemmeno ai dosaggi massimi.

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

Distribuzione

Il legame alle proteine plasmatiche è trascurabile. La metformina si distribuisce negli eritrociti. Il picco nel sangue è inferiore al picco nel plasma e compare più o meno nello stesso momento. I globuli rossi rappresentano molto probabilmente un compartimento di distribuzione secondario. Il valore medio del volume di distribuzione (V_d) è compreso tra 63 e 276 l.

Biotrasformazione

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

Eliminazione

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

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

Caratteristiche in gruppi specifici di pazienti

Compromissione renale

I dati disponibili in soggetti con insufficienza renale moderata sono scarsi, e non è possibile effettuare una stima attendibile dell'esposizione sistemica alla metformina in questo sottogruppo di pazienti rispetto ai soggetti con funzionalità renale normale. Pertanto, l'adattamento della dose deve avvenire sulla base di considerazioni di efficacia clinica/tollerabilità (vedere paragrafo 4.2).

Popolazione pediatrica

Studio a singola dose: in seguito alla somministrazione di singole dosi di 500 mg della metformina cloridrato, i pazienti pediatrici hanno dimostrato un profilo farmacocinetico simile a quello osservato negli adulti sani.

Studio a dosi ripetute: i dati sono limitati a un solo studio. Dopo dosi ripetute di 500 mg due volte al giorno per 7 giorni, nei pazienti pediatrici il picco della concentrazione plasmatica (C_{max}) e l'esposizione sistemica (AUC_{0-t}) si sono ridotti rispettivamente di circa il 33% e il 40% rispetto agli adulti diabetici trattati con dosi ripetute di 500 mg due volte al giorno per 14 giorni. Poiché la dose è adattata individualmente in base al controllo glicemico, questo fatto riveste scarsa rilevanza clinica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Sulla base di studi convenzionali su sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, tossicità carcinogenica e riproduttiva potenziale, i dati preclinici non mostrano alcun particolare pericolo per l'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Povidone K-90
Magnesio stearato.

Film di rivestimento

Ipromellosa
Macrogol 4000
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 per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse sono confezionate in blister in PVC/AL e inserite in una scatola o in un flacone in HDPE con tappo in LDPE.

Metformina Hexal AG 500 mg

Flaconi HDPE: 30, 60, 90, 100, 250, 400 compresse rivestite con film.
Blister: 30, 50, 60, 84, 90, 100, 250 compresse rivestite con film.

Metformina Hexal AG 850 mg

Flaconi HDPE :30, 100, 200, 250 compresse rivestite con film.
Blister :30, 40, 56, 60, 90,100, 250 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna precauzione particolare.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Hexal AG – Industriestrasse 25 – Holzkirchen (Germania)

Rappresentante per l'Italia: Sandoz Spa – Largo U. Boccioni, 1 – 21040 Origgio (VA)

Concessionario per la vendita: Sandoz Spa – Largo U. Boccioni, 1 – 21040 Origgio (VA)

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

500 mg compresse rivestite con film 30 compresse in blister PVC/AL - AIC N. 038828012
500 mg compresse rivestite con film 50 compresse in blister PVC/AL - AIC N. 038828024
500 mg compresse rivestite con film 60 compresse in blister PVC/AL - AIC N. 038828036
500 mg compresse rivestite con film 84 compresse in blister PVC/AL - AIC N. 038828048
500 mg compresse rivestite con film 100 compresse in blister PVCAL - AIC N. 038828051
500 mg compresse rivestite con film 250 compresse in blister PVC/AL - AIC N. 038828063
500 mg compresse rivestite con film 30 compresse in flacone HDPE - AIC N. 038828137
500 mg compresse rivestite con film 60 compresse in flacone HDPE - AIC N. 038828149
500 mg compresse rivestite con film 100 compresse in flacone HDPE - AIC N. 038828152
500 mg compresse rivestite con film 250 compresse in flacone HDPE - AIC N. 038828164
500 mg compresse rivestite con film 400 compresse in flacone HDPE - AIC N. 038828176
850 mg compresse rivestite con film 30 compresse in blister PVC/AL - AIC N. 038828188
850 mg compresse rivestite con film 40 compresse in blister PVC/AL - AIC N. 038828190
850 mg compresse rivestite con film 56 compresse in blister PVC/AL - AIC N. 038828202
850 mg compresse rivestite con film 60 compresse in blister PVC/AL - AIC N. 038828214
850 mg compresse rivestite con film 90 compresse in blister PVC/AL - AIC N. 038828366
850 mg compresse rivestite con film 100 compresse in blister PVC/AL - AIC N. 038828226
850 mg compresse rivestite con film 250 compresse in blister PVC/AL - AIC N. 038828238
850 mg compresse rivestite con film 30 compresse in flacone HDPE - AIC N. 038828303
850 mg compresse rivestite con film 100 compresse in flacone HDPE - AIC N. 038828315
850 mg compresse rivestite con film 200 compresse in flacone HDPE - AIC N. 038828327
850 mg compresse rivestite con film 250 compresse in flacone HDPE - AIC N. 038828339
500 mg compresse rivestite con film 90 compresse in blister PVC/ AL - AIC N. 038828341
500 mg compresse rivestite con film 90 compresse in flacone HDPE - AIC N. 038828354

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 16 Giugno 2009

Data del rinnovo più recente: 15 Dicembre 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO