

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

METFORMINA MYLAN GENERICS ITALIA 500 mg compresse dispersibili.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 500 mg di metformina come metformina cloridrato equivalenti a 390 mg di metformina base.

Eccipienti: anidride solforosa (E220), maltodestrina.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse dispersibili.

Compresse bianche, marmorizzate e rotonde.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Trattamento del diabete mellito di tipo 2, particolarmente in pazienti sovrappeso, quando le misure dietetiche e l'esercizio fisico da soli non consentono un controllo glicemico adeguato.

- **Negli adulti**, METFORMINA MYLAN GENERICS ITALIA 500 mg compresse dispersibili, può essere usata come monoterapia o in combinazione con altri farmaci antidiabetici orali o insieme all'insulina.
- **Nei bambini a partire da 10 anni e negli adolescenti**, METFORMINA MYLAN GENERICS ITALIA 500 mg compresse dispersibili, può essere usata come monoterapia o in combinazione con l'insulina.

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

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti:

Monoterapia e combinazione con altri farmaci antidiabetici orali

- La dose iniziale abituale è di una compressa di METFORMINA MYLAN GENERICS ITALIA 500 mg o 850 mg compresse dispersibili, 2 o 3 volte al giorno assunta durante o dopo i pasti.

- Dopo 10-15 giorni la dose va adeguata sulla base del tasso ematico di glucosio. Un incremento graduale della dose può migliorare la tollerabilità gastrointestinale. La dose massima raccomandata di metformina cloridrato è di 3 g al giorno suddivisi in 3 dosi.
- Se si intende passare da un altro farmaco antidiabetico orale alla metformina: interrompere il farmaco precedente e iniziare con la metformina cloridrato alla dose sopra indicata.

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 una compressa di METFORMINA MYLAN GENERICS ITALIA 500 mg o 850 mg compresse dispersibili, 2 o 3 volte al giorno, mentre la dose di insulina viene adeguata sulla base delle misurazioni di glucosio..

Anziani:

A causa della potenziale riduzione della funzione renale nei soggetti anziani, la dose di metformina cloridrato deve essere adeguata sulla base della funzione renale. È pertanto necessaria una valutazione periodica della funzione renale (vedi paragrafo 4.4).

Bambini ed adolescenti:

Monoterapia o in combinazione con insulina:

METFORMINA MYLAN GENERICS ITALIA 500 mg compresse dispersibili può essere usata nei bambini a partire da 10 anni e negli adolescenti.

La dose iniziale abituale è METFORMINA MYLAN GENERICS ITALIA 500 mg o 850 mg compressa dispersibile una volta al giorno, durante o dopo i pasti.

Dopo 10-15 giorni la dose va adeguata sulla base delle misurazioni di glucosio nel sangue. Un incremento graduale della dose può migliorare la tollerabilità gastrointestinale. La dose massima raccomandata di metformina cloridrato è di 2 g al giorno, suddivisi in 2 o 3 dosi.

Nei pazienti che assumono una dose elevata di metformina (2-3 g/die) è possibile sostituire 2 compresse dispersibili di METFORMINA MYLAN GENERICS ITALIA 500 mg con una compressa dispersibile di METFORMINA MYLAN GENERICS ITALIA 1000 mg.

Metodo di somministrazione

Uso orale.

La compressa deve essere deglutita con acqua. In alternativa, nei pazienti che presentano difficoltà di deglutizione, specialmente i bambini e gli anziani, la compressa può essere sciolta in acqua prima dell'ingestione.

4.3. Controindicazioni

- Ipersensibilità alla metformina o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Chetoacidosi diabetica, pre-coma diabetico.
- Insufficienza renale o disfunzione renale (clearance della creatinina sierica < 60 mL/min).
- Condizioni acute con possibilità di alterazione della funzione renale come:
 - disidratazione,

- infezione grave,
- shock,
- somministrazione intravascolare di agenti di contrasto iodati (vedi paragrafo 4.4).
- Malattie acute o croniche che possono provocare ipossia tissutale come:
 - insufficienza cardiaca o respiratoria,
 - recente infarto miocardico,
 - shock.
- Insufficienza epatica, intossicazione acuta da alcool, alcoolismo.
- Allattamento.

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 diabete scarsamente controllato, chetosi, digiuno prolungato, eccessiva assunzione di alcool, insufficienza epatica ed eventuali altre condizioni associate all'ipossia.

Diagnosi:

Il rischio di acidosi lattica deve essere considerato nel caso di segni non specifici, come crampi muscolari con disturbi digestivi come dolore addominale e grave astenia.

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 (vedi paragrafo 4.9).

Funzione renale:

Dal momento che 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 all'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 antiipertensiva o una terapia con diuretici e quando si inizia una terapia con FANS.

Somministrazioni di agenti di contrasto iodati:

La somministrazione intra-vascolare di mezzi di contrasto iodati negli studi radiologici può portare ad un'insufficienza renale: la metformina cloridrato deve essere interrotta prima o al momento dell'esame, riprendendo la somministrazione non prima di 48 ore dopo l'esame e solo dopo aver controllato che la funzione renale sia tornata normale (vedi paragrafo 4.5).

Chirurgia:

La somministrazione di metformina cloridrato deve essere interrotta 48 ore prima di un intervento chirurgico programmato in anestesia generale, spinale o epidurale. La terapia può essere ripresa non prima di 48 ore dall'intervento o dalla ripresa della nutrizione orale e solo se è stata ristabilita una normale funzione renale.

Bambini ed adolescenti:

La diagnosi di diabete mellito di tipo 2 deve essere confermata prima dell'inizio della terapia con metformina cloridrato.

Nessun effetto della metformina cloridrato sullo sviluppo e sulla pubertà è stato riscontrato in studi clinici controllati della durata di un anno, ma non sono disponibili dati a lungo termine su questi aspetti specifici. Pertanto si raccomanda un attento follow-up degli effetti della metformina cloridrato su questi parametri nei bambini trattati con metformina cloridrato, specialmente in quelli in età pre-puberale.

Bambini con età tra 10 e 12 anni:

Solo 15 soggetti con età tra 10 e 12 anni sono stati inclusi in studi clinici controllati condotti in bambini ed adolescenti. Benché l'efficacia e la sicurezza della metformina cloridrato nei bambini al di sotto di 12 anni non differiscono dall'efficacia e sicurezza in bambini di età maggiore, si raccomanda particolare cautela quando si prescrive a bambini tra i 10 e 12 anni di età.

Altre precauzioni:

- Tutti i pazienti devono continuare il loro regime alimentare distribuendo regolarmente l'ingestione 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.

Eccipienti: a causa della maltodestrina (sorgente di glucosio), i pazienti con rari problemi di malassorbimento del glucosio/galattosio, non devono prendere questo medicinale.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Uso concomitante non raccomandato:

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'analisi, riprendendo la somministrazione non prima di 48 ore dopo l'esame, e solo dopo aver controllato che la funzione renale sia tornata normale (vedere paragrafo 4.4).

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 la dose del farmaco antidiabetico durante la terapia con l'altro farmaco e all'interruzione di quest'ultimo.

Gli ACE-inibitori possono ridurre la glicemia. Pertanto può essere necessario adeguare la dose della metformina cloridrato durante ed all'inizio della terapia con l'altro farmaco e all'interruzione di quest'ultimo.

4.6. Gravidanza e allattamento

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

Quando la paziente ha in programma una gravidanza e durante la gravidanza stessa, il diabete non deve essere 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.

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

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

METFORMINA MYLAN GENERICS ITALIA 500 mg compresse dispersibili, in monoterapia non provoca ipoglicemia, quindi non ha effetti sulla capacità di guidare o di usare macchinari.

Tuttavia, i pazienti devono 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

I seguenti effetti collaterali possono comparire durante il trattamento con METFORMINA MYLAN GENERICS ITALIA 500 mg compresse dispersibili. Le frequenze sono definite come segue: molto comuni: $\geq 1/10$, comuni $\geq 1/100$ e $< 1/10$, non comuni $\geq 1/1000$ e $< 1/100$, rari $\geq 1/10.000$ e $< 1/1000$, molto rari $< 1/10.000$, frequenza non nota (non può essere stimata dai dati disponibili).

Disturbi del metabolismo e della nutrizione:

Molto rari: diminuzione della vitamina B12, con diminuzione dei livelli sierici durante l'uso a lungo termine della metformina cloridrato. Si raccomanda di considerare tale eziologia se il paziente presenta un'anemia megaloblastica.

Molto rara: acidosi lattica (vedere paragrafo 4.4).

Patologie del sistema nervoso:

Comuni: disturbi del gusto.

Patologie epatobiliari:

Frequenza non nota: isolati rapporti di anomalie dei test della funzione epatica o epatite che si risolvono dopo la sospensione della metformina cloridrato.

Patologie gastrointestinali:

Molto comuni: disturbi gastrointestinali come nausea, vomito, diarrea, dolore addominale e perdita dell'appetito. Questi effetti indesiderati si compaiono più frequentemente all'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 della dose può migliorare la tollerabilità gastrointestinale.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Molto rari: reazioni cutanee come eritema, prurito, orticaria.

In dati pubblicati e di post-commercializzazione ed in studi clinici controllati in una popolazione pediatrica limitata con età di 10-16 anni, trattata per un anno, la segnalazione degli eventi avversi è stata simile per natura e gravità a quella riferita negli adulti.

Eccipienti:

L'anidride solforosa può causare reazioni da ipersensibilità, incluse reazioni anafilattiche e broncospasmo.

4.9. Sovradosaggio

Non sono state osservate forme di ipoglicemia con dosi di metformina cloridrato fino a 85 g, sebbene 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 è l'emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ipoglicemizzanti 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, 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 glicogenosintetasi.

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 casi di 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 in 1000 pazienti/anno) rispetto al solo regime alimentare (43,3 eventi in 1000 pazienti/anno), $p=0,0023$, e rispetto ai gruppi trattati in monoterapia con insulina e sulfaniluree (40,1 eventi in 1000 pazienti/anno), $p=0,0034$;
- una riduzione significativa del rischio assoluto di mortalità correlata al diabete: la metformina cloridrato 7,5 eventi in 1000 pazienti/anno, solo regime alimentare 12,7 eventi in 1000 pazienti/anno, $p=0,017$;
- una riduzione significativa del rischio assoluto di mortalità complessiva: la metformina cloridrato 13,5 eventi in 1000 pazienti/anno rispetto al solo regime alimentare 20,6 eventi in 1000 pazienti/anno ($p=0,011$), e rispetto ai gruppi trattati in monoterapia con insulina e sulfaniluree 18,9 eventi in 1000 pazienti/anno ($p=0,021$);
- una riduzione significativa del rischio assoluto di infarto miocardico: la metformina cloridrato 11 eventi in 1000 pazienti/anno, solo regime alimentare 18 eventi in 1000 pazienti/anno ($p=0,01$).

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.

Studi clinici controllati in una limitata popolazione pediatrica con età tra 10 e 16 anni, trattata per un 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 $T_{(max)}$ viene raggiunta in 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 cloridrato è saturabile e incompleto. Si suppone che la farmacocinetica dell'assorbimento di metformina cloridrato non sia lineare.

Alle usuali dosi di metformina cloridrato e schemi di dosaggio, le concentrazioni nel plasma allo stato stazionario vengono raggiunte entro 24-48 ore e generalmente sono inferiori a 1 µg/ml. In studi clinici controllati, i livelli massimi di metformina cloridrato nel plasma (C_{max}) non superavano 4 µg/ml, nemmeno alle dosi massime.

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

Distribuzione:

Il legame alle proteine plasmatiche è trascurabile. La metformina 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 (V_d) varia 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.

Popolazione pediatrica:

Studio a dosi singole: dopo dosi singole di metformina cloridrato 500mg, i pazienti pediatrici hanno mostrato un profilo farmacocinetico simile a quello osservato negli adulti sani.

Studio a dosi multiple: i dati sono limitati ad uno studio. Dopo dosi ripetute di 500 mg 2 volte al giorno per 7 giorni in pazienti pediatrici, la concentrazione plasmatica del picco (C_{max}) e l'esposizione sistemica (AUC_{0-t}) erano ridotte rispettivamente di circa il 33% e 40% rispetto agli adulti diabetici trattati con dosi ripetute di 500 mg due volte al giorno per 14 giorni. Poiché la dose

viene adattata individualmente sulla base del controllo glicemico, questo risulta di limitata rilevanza clinica.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Povidone K30, cellulosa microcristallina, saccarina sodica, sodio benzoato, amido di mais pregelatinizzato, aroma di limone (alfa-pinene, beta-pinene, mircene, limonene, gamma-terpinene, neral, geranial, maltodestrina, acacia, butilidrossianisolo, anidride solforosa (E220)).

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

3 anni.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

30, 50, 60, 90, 150, 180 o 270 compresse in confezione blister (PVC/PVDC/Alluminio o Alluminio/Alluminio).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan S.p.a.
Via Vittor Pisani, 20
20124 Milano

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Confezione

500 mg compresse dispersibili 30 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 039285010/M (in base 10) 15GW8L (in base 32)

Confezione

500 mg compresse dispersibili 50 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 039285022/M (in base 10) 15GW8Y (in base 32)

Confezione

500 mg compresse dispersibili 60 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 039285034/M (in base 10) 15GW9B (in base 32)

Confezione

500 mg compresse dispersibili 90 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 039285046/M (in base 10) 15GW9Q (in base 32)

Confezione

500 mg compresse dispersibili 150 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 039285059/M (in base 10) 15GWB3 (in base 32)

Confezione

500 mg compresse dispersibili 180 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 039285061/M (in base 10) 15GWB5 (in base 32)

Confezione

500 mg compresse dispersibili 270 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 039285073/M (in base 10) 15GWBK (in base 32)

Confezione

500 mg compresse dispersibili 30 compresse in blister AL/AL
AIC n. 039285085/M (in base 10) 15GWBX (in base 32)

Confezione

500 mg compresse dispersibili 50 compresse in blister AL/AL
AIC n. 039285097/M (in base 10) 15GWC9 (in base 32)

Confezione

500 mg compresse dispersibili 270 compresse in blister AL/AL
AIC n. 039285109/M (in base 10) 15GWCP (in base 32)

Confezione

500 mg compresse dispersibili 60 compresse in blister AL/AL
AIC n. 039285111/M (in base 10) 15GWCR (in base 32)

Confezione

500 mg compresse dispersibili 90 compresse in blister AL/AL
AIC n. 039285123/M (in base 10) 15GWD3 (in base 32)

Confezione

500 mg compresse dispersibili 150 compresse in blister AL/AL
AIC n. 039285135/M (in base 10) 15GWDH (in base 32)

Confezione

500 mg compresse dispersibili 180 compresse in blister AL/AL
AIC n. 039285147/M (in base 10) 15GWDV (in base 32)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Dicembre 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

METFORMINA MYLAN GENERICS ITALIA 850 mg compresse dispersibili.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 850 mg di metformina come metformina cloridrato equivalenti a 662,90 mg di metformina base.

Eccipienti: anidride solforosa (E220), maltodestrina.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse dispersibili.

Compresse bianche, marmorizzate e rotonde.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Trattamento del diabete mellito di tipo 2, particolarmente in pazienti sovrappeso, quando le misure dietetiche e l'esercizio fisico da soli non consentono un controllo glicemico adeguato.

- **Negli adulti**, METFORMINA MYLAN GENERICS ITALIA 850 mg compresse dispersibili, può essere usata come monoterapia o in combinazione con altri farmaci antidiabetici orali o insieme all'insulina.
- **Nei bambini a partire da 10 anni e negli adolescenti**, METFORMINA MYLAN GENERICS ITALIA 850 mg compresse dispersibili, può essere usata come monoterapia o in combinazione con l'insulina.

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

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti:

Monoterapia e combinazione con altri farmaci antidiabetici orali

- La dose iniziale abituale è di una compressa di METFORMINA MYLAN GENERICS ITALIA 500 mg o 850 mg compresse dispersibili, 2 o 3 volte al giorno assunta durante o dopo i pasti.
- Dopo 10-15 giorni la dose va adeguata sulla base del tasso ematico di glucosio. Un incremento graduale della dose può migliorare la tollerabilità gastrointestinale. La dose massima raccomandata di metformina cloridrato è di 3 g al giorno suddivisi in 3 dosi.
- Se si intende passare da un altro farmaco antidiabetico orale alla metformina: interrompere il farmaco precedente e iniziare con la metformina cloridrato alla dose sopra indicata.

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 una compressa di METFORMINA MYLAN GENERICS ITALIA 500 mg o 850 mg compresse dispersibili, 2 o 3 volte al giorno, mentre la dose di insulina viene adeguata sulla base delle misurazioni di glucosio.

Anziani:

A causa della potenziale riduzione della funzione renale nei soggetti anziani, la dose di metformina cloridrato deve essere adeguata sulla base della funzione renale. È pertanto necessaria una valutazione periodica della funzione renale (vedi paragrafo 4.4).

Bambini ed adolescenti:

Monoterapia o in combinazione con insulina:

METFORMINA MYLAN GENERICS ITALIA 850 mg compresse dispersibili può essere usata nei bambini a partire da 10 anni e negli adolescenti.

La dose iniziale abituale è METFORMINA MYLAN GENERICS ITALIA 500 mg o 850 mg compressa dispersibile una volta al giorno, durante o dopo i pasti.

Dopo 10-15 giorni la dose va adeguata sulla base delle misurazioni di glucosio nel sangue. Un incremento graduale della dose può migliorare la tollerabilità gastrointestinale. La dose massima raccomandata di metformina cloridrato è di 2 g al giorno, suddivisi in 2 o 3 dosi.

Nei pazienti che assumono una dose elevata di metformina (2-3 g/die) è possibile sostituire 2 compresse dispersibili di METFORMINA MYLAN GENERICS ITALIA 500 mg con una compressa dispersibile di METFORMINA MYLAN GENERICS ITALIA 1000 mg.

Metodo di somministrazione

Uso orale.

La compressa deve essere deglutita con acqua. In alternativa, nei pazienti che presentano difficoltà di deglutizione, specialmente i bambini e gli anziani, la compressa può essere sciolta in acqua prima dell'ingestione.

4.3. Controindicazioni

- Ipersensibilità alla metformina o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

- Chetoacidosi diabetica, pre-coma diabetico.
- Insufficienza renale o disfunzione renale (clearance della creatinina sierica < 60 mL/min).
- Condizioni acute con possibilità di alterazione della funzione renale come:
 - disidratazione,
 - infezione grave,
 - shock,
 - somministrazione intravascolare di agenti di contrasto iodati (vedi paragrafo 4.4).
- Malattie acute o croniche che possono provocare ipossia tissutale come:
 - insufficienza cardiaca o respiratoria,
 - recente infarto miocardico,
 - shock.
- Insufficienza epatica, intossicazione acuta da alcool, alcoolismo.
- Allattamento.

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 diabete scarsamente controllato, chetosi, digiuno prolungato, eccessiva assunzione di alcool, insufficienza epatica ed eventuali altre condizioni associate all'ipossia.

Diagnosi:

Il rischio di acidosi lattica deve essere considerato nel caso di segni non specifici, come crampi muscolari con disturbi digestivi come dolore addominale e grave astenia.

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 (vedi paragrafo 4.9).

Funzione renale:

Dal momento che 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 all'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 anti-ipertensiva o una terapia con diuretici e quando si inizia una terapia con FANS.

Somministrazioni di agenti di contrasto iodati:

La somministrazione intra-vascolare di mezzi di contrasto iodati negli studi radiologici può portare ad un'insufficienza renale: la metformina cloridrato deve essere interrotta prima o al momento dell'esame, riprendendo la somministrazione non prima di 48 ore dopo l'esame e solo dopo aver controllato che la funzione renale sia tornata normale (vedi paragrafo 4.5).

Chirurgia:

La somministrazione di metformina cloridrato deve essere interrotta 48 ore prima di un intervento chirurgico programmato in anestesia generale, spinale o epidurale. La terapia può essere ripresa non prima di 48 ore dall'intervento o dalla ripresa della nutrizione orale e solo se è stata ristabilita una normale funzione renale.

Bambini ed adolescenti:

La diagnosi di diabete mellito di tipo 2 deve essere confermata prima dell'inizio della terapia con metformina cloridrato.

Nessun effetto della metformina cloridrato sullo sviluppo e sulla pubertà è stato riscontrato in studi clinici controllati della durata di un anno, ma non sono disponibili dati a lungo termine su questi aspetti specifici. Pertanto si raccomanda un attento follow-up degli effetti della metformina cloridrato su questi parametri nei bambini trattati con metformina cloridrato, specialmente in quelli in età pre-puberale.

Bambini con età tra 10 e 12 anni:

Solo 15 soggetti con età tra 10 e 12 anni sono stati inclusi in studi clinici controllati condotti in bambini ed adolescenti. Benché l'efficacia e la sicurezza della metformina cloridrato nei bambini al di sotto di 12 anni non differiscono dall'efficacia e sicurezza in bambini di età maggiore, si raccomanda particolare cautela quando si prescrive a bambini tra i 10 e 12 anni di età.

Altre precauzioni:

- Tutti i pazienti devono continuare il loro regime alimentare distribuendo regolarmente l'ingestione 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.

Eccipienti: a causa della maltodestrina (sorgente di glucosio), i pazienti con rari problemi di malassorbimento del glucosio/galattosio, non devono prendere questo medicinale.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Usa concomitante non raccomandato:

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'analisi, riprendendo la somministrazione non prima di 48 ore dopo l'esame, e solo dopo aver controllato che la funzione renale sia tornata normale (vedere paragrafo 4.4).

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 la dose del farmaco antidiabetico durante la terapia con l'altro farmaco e all'interruzione di quest'ultimo.

Gli ACE-inibitori possono ridurre la glicemia. Pertanto può essere necessario adeguare la dose della metformina cloridrato durante ed all'inizio della terapia con l'altro farmaco e all'interruzione di quest'ultimo.

4.6. Gravidanza e allattamento

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

Quando la paziente ha in programma una gravidanza e durante la gravidanza stessa, il diabete non deve essere 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.

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

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

METFORMINA MYLAN GENERICS ITALIA 850 mg compresse dispersibili, in monoterapia non provoca ipoglicemia, quindi non ha effetti sulla capacità di guidare o di usare macchinari.

Tuttavia, i pazienti devono 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

I seguenti effetti collaterali possono comparire durante il trattamento con METFORMINA MYLAN GENERICS ITALIA 850 mg compresse dispersibili. Le frequenze sono definite come segue: molto comuni: $\geq 1/10$, comuni $\geq 1/100$ e $< 1/10$, non comuni $\geq 1/1000$ e $< 1/100$, rari $\geq 1/10.000$ e $< 1/1000$, molto rari $< 1/10.000$, frequenza non nota (non può essere stimata dai dati disponibili).

Disturbi del metabolismo e della nutrizione:

Molto rari: diminuzione della vitamina B12, con diminuzione dei livelli sierici durante l'uso a lungo termine della metformina cloridrato. Si raccomanda di considerare tale eziologia se il paziente presenta un'anemia megaloblastica.

Molto rara: acidosi lattica (vedere paragrafo 4.4).

Patologie del sistema nervoso:

Comuni: disturbi del gusto.

Patologie epatobiliari:

Frequenza non nota: isolati rapporti di anomalie dei test della funzione epatica o epatite che si risolvono dopo la sospensione della metformina cloridrato.

Patologie gastrointestinali:

Molto comuni: disturbi gastrointestinali come nausea, vomito, diarrea, dolore addominale e perdita dell'appetito. Questi effetti indesiderati si compaiono più frequentemente all'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 della dose può migliorare la tollerabilità gastrointestinale.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Molto rari: reazioni cutanee come eritema, prurito, orticaria.

In dati pubblicati e di post-commercializzazione ed in studi clinici controllati in una popolazione pediatrica limitata con età di 10-16 anni, trattata per un anno, la segnalazione degli eventi avversi è stata simile per natura e gravità a quella riferita negli adulti.

Eccipienti:

L'anidride solforosa può causare reazioni da ipersensibilità, incluse reazioni anafilattiche e broncospasmo.

4.9. Sovradosaggio

Non sono state osservate forme di ipoglicemia con dosi di metformina cloridrato fino a 85 g, sebbene 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 è l'emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ipoglicemizzanti 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:

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

La metformina cloridrato stimola la glicogenosintesi intracellulare agendo sulla glicogenosintetasi.

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 casi di 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 in 1000 pazienti/anno) rispetto al solo regime alimentare (43,3 eventi in 1000 pazienti/anno), $p=0,0023$, e rispetto ai gruppi trattati in monoterapia con insulina e sulfaniluree (40,1 eventi in 1000 pazienti/anno), $p=0,0034$;
- una riduzione significativa del rischio assoluto di mortalità correlata al diabete: la metformina cloridrato 7,5 eventi in 1000 pazienti/anno, solo regime alimentare 12,7 eventi in 1000 pazienti/anno, $p=0,017$;
- una riduzione significativa del rischio assoluto di mortalità complessiva: la metformina cloridrato 13,5 eventi in 1000 pazienti/anno rispetto al solo regime alimentare 20,6 eventi in 1000 pazienti/anno ($p=0,011$), e rispetto ai gruppi trattati in monoterapia con insulina e sulfaniluree 18,9 eventi in 1000 pazienti/anno ($p=0,021$);
- una riduzione significativa del rischio assoluto di infarto miocardico: la metformina cloridrato 11 eventi in 1000 pazienti/anno, solo regime alimentare 18 eventi in 1000 pazienti/anno ($p=0,01$).

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.

Studi clinici controllati in una limitata popolazione pediatrica con età tra 10 e 16 anni, trattata per un 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 $T_{(max)}$ viene raggiunta in 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 cloridrato è saturabile e incompleto. Si suppone che la farmacocinetica dell'assorbimento di metformina cloridrato non sia lineare.

Alle usuali dosi di metformina e cloridrato e schemi di dosaggio, le concentrazioni nel plasma allo stato stazionario vengono raggiunte entro 24-48 ore e generalmente sono inferiori a 1 $\mu\text{g/ml}$. In studi clinici controllati, i livelli massimi di metformina cloridrato nel plasma (C_{max}) non superavano 4 $\mu\text{g/ml}$, nemmeno alle dosi massime.

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

Distribuzione:

Il legame alle proteine plasmatiche è trascurabile. La metformina 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 (V_d) varia 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.

Popolazione pediatrica:

Studio a dosi singole: dopo dosi singole di metformina cloridrato 500mg, i pazienti pediatrici hanno mostrato un profilo farmacocinetico simile a quello osservato negli adulti sani.

Studio a dosi multiple: i dati sono limitati ad uno studio. Dopo dosi ripetute di 500 mg 2 volte al giorno per 7 giorni in pazienti pediatrici, la concentrazione plasmatica del picco (C_{max}) e l'esposizione sistemica (AUC_{0-t}) erano ridotte rispettivamente di circa il 33% e 40% rispetto agli adulti diabetici trattati con dosi ripetute di 500 mg due volte al giorno per 14 giorni. Poiché la dose

viene adattata individualmente sulla base del controllo glicemico, questo risulta di limitata rilevanza clinica.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Povidone K30, cellulosa microcristallina, saccarina sodica, sodio benzoato, amido di mais pregelatinizzato, aroma di limone (alfa-pinene, beta-pinene, mircene, limonene, gamma-terpinene, neral, geranial, maltodestrina, acacia, butilidrossianisolo, anidride solforosa (E220)).

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

3 anni.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

30, 50, 60, 90, 150, 180 o 270 compresse in confezione blister (PVC/PVDC/Alluminio o Alluminio/Alluminio).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan S.p.a.
Via Vittor Pisani, 20
20124 Milano

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Confezione

850 mg compresse dispersibili 30 compresse in blister AL/AL
AIC n. 039285150/M (in base 10) 15GWDY (in base 32)

Confezione

850 mg compresse dispersibili 50 compresse in blister AL/AL
AIC n. 039285162/M (in base 10) 15GWFB (in base 32)

Confezione

850 mg compresse dispersibili 60 compresse in blister AL/AL
AIC n. 039285174/M (in base 10) 15GWFQ (in base 32)

Confezione

850 mg compresse dispersibili 90 compresse in blister AL/AL
AIC n. 039285186/M (in base 10) 15GWG2 (in base 32)

Confezione

850 mg compresse dispersibili 150 compresse in blister AL/AL
AIC n. 039285198/M (in base 10) 15GWGG (in base 32)

Confezione

850 mg compresse dispersibili 180 compresse in blister AL/AL
AIC n. 039285200/M (in base 10) 15GWGJ (in base 32)

Confezione

850 mg compresse dispersibili 270 compresse in blister AL/AL
AIC n. 039285212/M (in base 10) 15GWGW (in base 32)

Confezione

850 mg compresse dispersibili 30 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 039285224/M (in base 10) 15GWH8 (in base 32)

Confezione

850 mg compresse dispersibili 50 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 039285236/M (in base 10) 15GWHN (in base 32)

Confezione

850 mg compresse dispersibili 60 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 039285248/M (in base 10) 15GWJ0 (in base 32)

Confezione

850 mg compresse dispersibili 90 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 039285251/M (in base 10) 15GWJ3 (in base 32)

Confezione

850 mg compresse dispersibili 150 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 039285263/M (in base 10) 15GWJH (in base 32)

Confezione

850 mg compresse dispersibili 180 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 039285275/M (in base 10) 15GWJV (in base 32)

Confezione

850 mg compresse dispersibili 270 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 039285287/M (in base 10) 15GWK7 (in base 32)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Dicembre 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

METFORMINA MYLAN GENERICS ITALIA 1000 mg compresse dispersibili.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 1000 mg di metformina come metformina cloridrato equivalenti a 780 mg di metformina base.

Eccipienti: anidride solforosa (E220), maltodestrina.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse dispersibili.

Compresse bianche, marmorizzate, oblunghe, con incise due linee.

La linea di incisione sulla compressa serve per agevolarne la rottura al fine di ingerire la compressa più facilmente e non per dividerla in dosi uguali.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Trattamento del diabete mellito di tipo 2, particolarmente in pazienti sovrappeso, quando le misure dietetiche e l'esercizio fisico da soli non consentono un controllo glicemico adeguato.

- **Negli adulti**, METFORMINA MYLAN GENERICS ITALIA 1000 mg compresse dispersibili, può essere usata come monoterapia o in combinazione con altri farmaci antidiabetici orali o insieme all'insulina.
- **Nei bambini a partire da 10 anni e negli adolescenti**, METFORMINA MYLAN GENERICS ITALIA 1000 mg compresse dispersibili, può essere usata come monoterapia o in combinazione con l'insulina.

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

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti:

Monoterapia e combinazione con altri farmaci antidiabetici orali

- La dose iniziale abituale è di una compressa di METFORMINA MYLAN GENERICS ITALIA 500 mg o 850 mg compresse dispersibili, 2 o 3 volte al giorno assunta durante o dopo i pasti.
- Dopo 10-15 giorni la dose va adeguata sulla base del tasso ematico di glucosio. Un incremento graduale della dose può migliorare la tollerabilità gastrointestinale. La dose massima raccomandata di metformina cloridrato è di 3 g al giorno suddivisi in 3 dosi.
- Se si intende passare da un altro farmaco antidiabetico orale alla metformina: interrompere il farmaco precedente e iniziare con la metformina cloridrato alla dose sopra indicata.

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 una compressa di METFORMINA MYLAN GENERICS ITALIA 500 mg o 850 mg compresse dispersibili, 2 o 3 volte al giorno, mentre la dose di insulina viene adeguata sulla base delle misurazioni di glucosio..

Anziani:

A causa della potenziale riduzione della funzione renale nei soggetti anziani, la dose di metformina cloridrato deve essere adeguata sulla base della funzione renale. È pertanto necessaria una valutazione periodica della funzione renale (vedi paragrafo 4.4).

Bambini ed adolescenti:

Monoterapia o in combinazione con insulina:

METFORMINA MYLAN GENERICS ITALIA 1000 mg compresse dispersibili può essere usata nei bambini a partire da 10 anni e negli adolescenti.

La dose iniziale abituale è METFORMINA MYLAN GENERICS ITALIA 500 mg o 850 mg compressa dispersibile una volta al giorno, durante o dopo i pasti.

Dopo 10-15 giorni la dose va adeguata sulla base delle misurazioni di glucosio nel sangue. Un incremento graduale della dose può migliorare la tollerabilità gastrointestinale. La dose massima raccomandata di metformina cloridrato è di 2 g al giorno, suddivisi in 2 o 3 dosi.

Nei pazienti che assumono una dose elevata di metformina (2-3 g/die) è possibile sostituire 2 compresse dispersibili di METFORMINA MYLAN GENERICS ITALIA 500 mg con una compressa dispersibile di METFORMINA MYLAN GENERICS ITALIA 1000 mg.

Metodo di somministrazione

Uso orale.

La compressa deve essere deglutita con acqua. In alternativa, nei pazienti che presentano difficoltà di deglutizione, specialmente i bambini e gli anziani, la compressa può essere sciolta in acqua prima dell'ingestione.

4.3. Controindicazioni

- Ipersensibilità alla metformina o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

- Chetoacidosi diabetica, pre-coma diabetico.
- Insufficienza renale o disfunzione renale (clearance della creatinina sierica < 60 mL/min).
- Condizioni acute con possibilità di alterazione della funzione renale come:
 - disidratazione,
 - infezione grave,
 - shock,
 - somministrazione intravascolare di agenti di contrasto iodati (vedi paragrafo 4.4).
- Malattie acute o croniche che possono provocare ipossia tissutale come:
 - insufficienza cardiaca o respiratoria,
 - recente infarto miocardico,
 - shock.
- Insufficienza epatica, intossicazione acuta da alcool, alcoolismo.
- Allattamento.

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 diabete scarsamente controllato, chetosi, digiuno prolungato, eccessiva assunzione di alcool, insufficienza epatica ed eventuali altre condizioni associate all'ipossia.

Diagnosi:

Il rischio di acidosi lattica deve essere considerato nel caso di segni non specifici, come crampi muscolari con disturbi digestivi come dolore addominale e grave astenia.

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 (vedi paragrafo 4.9).

Funzione renale:

Dal momento che 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 all'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 anti-ipertensiva o una terapia con diuretici e quando si inizia una terapia con FANS.

Somministrazioni di agenti di contrasto iodati:

La somministrazione intra-vascolare di mezzi di contrasto iodati negli studi radiologici può portare ad un'insufficienza renale: la metformina cloridrato deve essere interrotta prima o al momento dell'esame, riprendendo la somministrazione non prima di 48 ore dopo l'esame e solo dopo aver controllato che la funzione renale sia tornata normale (vedi paragrafo 4.5).

Chirurgia:

La somministrazione di metformina cloridrato deve essere interrotta 48 ore prima di un intervento chirurgico programmato in anestesia generale, spinale o epidurale. La terapia può essere ripresa non prima di 48 ore dall'intervento o dalla ripresa della nutrizione orale e solo se è stata ristabilita una normale funzione renale.

Bambini ed adolescenti:

La diagnosi di diabete mellito di tipo 2 deve essere confermata prima dell'inizio della terapia con metformina cloridrato.

Nessun effetto della metformina cloridrato sullo sviluppo e sulla pubertà è stato riscontrato in studi clinici controllati della durata di un anno, ma non sono disponibili dati a lungo termine su questi aspetti specifici. Pertanto si raccomanda un attento follow-up degli effetti della metformina cloridrato su questi parametri nei bambini trattati con metformina cloridrato, specialmente in quelli in età pre-puberale.

Bambini con età tra 10 e 12 anni:

Solo 15 soggetti con età tra 10 e 12 anni sono stati inclusi in studi clinici controllati condotti in bambini ed adolescenti. Benché l'efficacia e la sicurezza della metformina cloridrato nei bambini al di sotto di 12 anni non differiscono dall'efficacia e sicurezza in bambini di età maggiore, si raccomanda particolare cautela quando si prescrive a bambini tra i 10 e 12 anni di età.

Altre precauzioni:

- Tutti i pazienti devono continuare il loro regime alimentare distribuendo regolarmente l'ingestione 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.

Eccipienti: a causa della maltodestrina (sorgente di glucosio), i pazienti con rari problemi di malassorbimento del glucosio/galattosio, non devono prendere questo medicinale.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Usa concomitante non raccomandato:

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'analisi, riprendendo la somministrazione non prima di 48 ore dopo l'esame, e solo dopo aver controllato che la funzione renale sia tornata normale (vedere paragrafo 4.4).

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 la dose del farmaco antidiabetico durante la terapia con l'altro farmaco e all'interruzione di quest'ultimo.

Gli ACE-inibitori possono ridurre la glicemia. Pertanto può essere necessario adeguare la dose della metformina cloridrato durante ed all'inizio della terapia con l'altro farmaco e all'interruzione di quest'ultimo.

4.6. Gravidanza e allattamento

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

Quando la paziente ha in programma una gravidanza e durante la gravidanza stessa, il diabete non deve essere 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.

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

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

METFORMINA MYLAN GENERICS ITALIA 1000 mg compresse dispersibili, in monoterapia non provoca ipoglicemia, quindi non ha effetti sulla capacità di guidare o di usare macchinari.

Tuttavia i pazienti devono 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

I seguenti effetti collaterali possono comparire durante il trattamento con METFORMINA MYLAN GENERICS ITALIA 1000 mg compresse dispersibili. Le frequenze sono definite come segue: molto comuni: $\geq 1/10$, comuni $\geq 1/100$ e $< 1/10$, non comuni $\geq 1/1000$ e $< 1/100$, rari $\geq 1/10.000$ e $< 1/1000$, molto rari $< 1/10.000$, frequenza non nota (non può essere stimata dai dati disponibili).

Disturbi del metabolismo e della nutrizione:

Molto rari: diminuzione della vitamina B12, con diminuzione dei livelli sierici durante l'uso a lungo termine della metformina cloridrato. Si raccomanda di considerare tale eziologia se il paziente presenta un'anemia megaloblastica.

Molto rara: acidosi lattica (vedere paragrafo 4.4).

Patologie del sistema nervoso:

Comuni: disturbi del gusto.

Patologie epatobiliari:

Frequenza non nota: isolati rapporti di anomalie dei test della funzione epatica o epatite che si risolvono dopo la sospensione della metformina cloridrato.

Patologie gastrointestinali:

Molto comuni: disturbi gastrointestinali come nausea, vomito, diarrea, dolore addominale e perdita dell'appetito. Questi effetti indesiderati si compaiono più frequentemente all'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 della dose può migliorare la tollerabilità gastrointestinale.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Molto rari: reazioni cutanee come eritema, prurito, orticaria.

In dati pubblicati e di post-commercializzazione ed in studi clinici controllati in una popolazione pediatrica limitata con età di 10-16 anni, trattata per un anno, la segnalazione degli eventi avversi è stata simile per natura e gravità a quella riferita negli adulti.

Eccipienti:

L'anidride solforosa può causare reazioni da ipersensibilità, incluse reazioni anafilattiche e broncospasmo.

4.9. Sovradosaggio

Non sono state osservate forme di ipoglicemia con dosi di metformina cloridrato fino a 85 g, sebbene 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 è l'emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ipoglicemizzanti 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:

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

La metformina cloridrato stimola la glicogenosintesi intracellulare agendo sulla glicogenosintetasi.

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 casi di 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 in 1000 pazienti/anno) rispetto al solo regime alimentare (43,3 eventi in 1000 pazienti/anno), $p=0,0023$, e rispetto ai gruppi trattati in monoterapia con insulina e sulfaniluree (40,1 eventi in 1000 pazienti/anno), $p=0,0034$;
- una riduzione significativa del rischio assoluto di mortalità correlata al diabete: la metformina cloridrato 7,5 eventi in 1000 pazienti/anno, solo regime alimentare 12,7 eventi in 1000 pazienti/anno, $p=0,017$;
- una riduzione significativa del rischio assoluto di mortalità complessiva: la metformina cloridrato 13,5 eventi in 1000 pazienti/anno rispetto al solo regime alimentare 20,6 eventi in 1000 pazienti/anno ($p=0,011$), e rispetto ai gruppi trattati in monoterapia con insulina e sulfaniluree 18,9 eventi in 1000 pazienti/anno ($p=0,021$);
- una riduzione significativa del rischio assoluto di infarto miocardico: la metformina cloridrato 11 eventi in 1000 pazienti/anno, solo regime alimentare 18 eventi in 1000 pazienti/anno ($p=0,01$).

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.

Studi clinici controllati in una limitata popolazione pediatrica con età tra 10 e 16 anni, trattata per un 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 $T_{(max)}$ viene raggiunta in 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 cloridrato è saturabile e incompleto. Si suppone che la farmacocinetica dell'assorbimento di metformina cloridrato non sia lineare.

Alle usuali dosi di metformina cloridrato e schemi di dosaggio, le concentrazioni nel plasma allo stato stazionario vengono raggiunte entro 24-48 ore e generalmente sono inferiori a 1 $\mu\text{g/ml}$. In studi clinici controllati, i livelli massimi di metformina cloridrato nel plasma (C_{max}) non superavano 4 $\mu\text{g/ml}$, nemmeno alle dosi massime.

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

Distribuzione:

Il legame alle proteine plasmatiche è trascurabile. La metformina 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 (V_d) varia 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 $> 400 \text{ ml/min}$: 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.

Popolazione pediatrica:

Studio a dosi singole: dopo dosi singole di metformina cloridrato 500mg, i pazienti pediatrici hanno mostrato un profilo farmacocinetico simile a quello osservato negli adulti sani.

Studio a dosi multiple: i dati sono limitati ad uno studio. Dopo dosi ripetute di 500 mg 2 volte al giorno per 7 giorni in pazienti pediatrici, la concentrazione plasmatica del picco (C_{max}) e l'esposizione sistemica (AUC_{0-t}) erano ridotte rispettivamente di circa il 33% e 40% rispetto agli adulti diabetici trattati con dosi ripetute di 500 mg due volte al giorno per 14 giorni. Poiché la dose viene adattata individualmente sulla base del controllo glicemico, questo risulta di limitata rilevanza clinica.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Povidone K30, cellulosa microcristallina, saccarina sodica, sodio benzoato, amido di mais pregelatinizzato, aroma di limone (alfa-pinene, beta-pinene, mircene, limonene, gamma-terpinene, neral, geranial, maltodestrina, acacia, butilidrossianisolo, anidride solforosa (E220)).

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

3 anni.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

30, 50, 60, 90, 150, 180 o 270 compresse in confezione blister (PVC/PVDC/Alluminio o Alluminio/Alluminio).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan S.p.a.
Via Vittor Pisani, 20
20124 Milano

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Confezione

1000 mg compresse dispersibili 30 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 039285299/M (in base 10) 15GWKM (in base 32)

Confezione

1000 mg compresse dispersibili 50 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 039285301/M (in base 10) 15GWKP (in base 32)

Confezione

1000 mg compresse dispersibili 60 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 039285313/M (in base 10) 15GWL1 (in base 32)

Confezione

1000 mg compresse dispersibili 90 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 039285325/M (in base 10) 15GWLF (in base 32)

Confezione

1000 mg compresse dispersibili 150 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 039285337/M (in base 10) 15GWLT (in base 32)

Confezione

1000 mg compresse dispersibili 180 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 039285349/M (in base 10) 15GWM5 (in base 32)

Confezione

1000 mg compresse dispersibili 270 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 039285352/M (in base 10) 15GWM8 (in base 32)

Confezione

1000 mg compresse dispersibili 30 compresse in blister AL/AL
AIC n. 039285364/M (in base 10) 15GWMN (in base 32)

Confezione

1000 mg compresse dispersibili 50 compresse in blister AL/AL
AIC n. 039285376/M (in base 10) 15GWN0 (in base 32)

Confezione

1000 mg compresse dispersibili 60 compresse in blister AL/AL
AIC n. 039285388/M (in base 10) 15GWND (in base 32)

Confezione

1000 mg compresse dispersibili 90 compresse in blister AL/AL
AIC n. 039285390/M (in base 10) 15GWNG (in base 32)

Confezione

1000 mg compresse dispersibili 150 compresse in blister AL/AL
AIC n. 039285402/M (in base 10) 15GWNU (in base 32)

Confezione

1000 mg compresse dispersibili 180 compresse in blister AL/AL
AIC n. 039285414/M (in base 10) 15GWP6 (in base 32)

Confezione

1000 mg compresse dispersibili 270 compresse in blister AL/AL
AIC n. 039285426/M (in base 10) 15GWPL (in base 32)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Dicembre 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO