

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Metformina Pensa 500 mg, compresse rivestite con film

Metformina Pensa 850 mg, compresse rivestite con film

Metformina Pensa 1000 mg, compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Metformina Pensa 500 mg

Ogni compressa rivestita con film contiene 500 mg di metformina cloridrato corrispondente a 390 mg di metformina.

Metformina Pensa 850 mg

Ogni compressa rivestita con film contiene 850 mg di metformina cloridrato corrispondente a 663 mg di metformina.

Metformina Pensa 1000 mg

Ogni compressa rivestita con film contiene 1000 mg di metformina cloridrato corrispondente a 780 mg di metformina.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Metformina Pensa 500 mg:

Compresse rivestite con film, rotonde, bianche, biconvesse con impresso "A" su di un lato e "60" sull'altro lato.

Metformina Pensa 850 mg:

Compresse rivestite con film, rotonde, bianche, biconvesse con impresso "A" su di un lato e "61" sull'altro lato.

Metformina Pensa 1000 mg:

Compresse ovali rivestite con film, bianche, biconvesse con impresso "A" su di un lato e "62" sull'altro lato. Le compresse hanno un solco non funzionale e quindi non possono essere divise.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

- Negli adulti, Metformina Pensa può essere usata come monoterapia o in combinazione con altri agenti antidiabetici orali o con insulina.
- Nei bambini dai 10 anni e negli adolescenti, Metformina Pensa può essere usata come monoterapia o in combinazione con insulina.

È stata dimostrata una riduzione delle complicazioni diabetiche nei pazienti adulti in sovrappeso con diabete di tipo 2 trattati con 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 (Velocità di filtrazione glomerulare (GFR) >90 ml/min):

Monoterapia e combinazione con altri agenti antidiabetici orali

La dose iniziale abituale è una compressa da 500 mg o 850 mg di metformina cloridrato 2 o 3 volte al giorno somministrata durante o dopo i pasti.

Dopo 10 o 15 giorni la dose deve essere adeguata sulla base delle misurazioni di glucosio nel sangue. Un lento incremento della dose può migliorare la tollerabilità gastrointestinale.

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

In caso di passaggio da un altro farmaco antidiabetico orale alla metformina: interrompere il farmaco precedente ed iniziare ad assumere la metformina cloridrato alla dose sopra indicata.

Combinazione con l'insulina:

La metformina e l'insulina possono essere usate in una terapia d'associazione per ottenere un controllo migliore del glucosio nel sangue. La metformina cloridrato viene somministrata alla dose iniziale abituale di una compressa da 500 mg o 850 mg 2 o 3 volte al giorno, mentre il dosaggio dell'insulina è adattato sulla base delle misurazioni del glucosio ematico.

Anziani:

Nei pazienti anziani, a causa della potenziale riduzione della funzionalità renale, il dosaggio della metformina deve essere aggiustato sulla base della funzionalità renale. È dunque necessaria una valutazione costante della funzionalità renale (vedere paragrafo 4.4).

Danno renale:

Il GFR dovrebbe essere valutato prima di iniziare il trattamento con metformina e almeno una volta all'anno da allora in poi. Nei pazienti ad aumentato rischio di ulteriore progressione del danno renale e negli anziani, la funzione renale deve essere valutata con maggiore frequenza, ad esempio ogni 3-6 mesi.

GFR mL/min	Massima dose giornaliera totale (da dividere in 2-3 dosi giornaliere)	Considerazioni aggiuntive
60-89	3000 mg	La riduzione della dose può essere considerata in relazione al declino della funzione renale.
45-59	2000 mg	I fattori che possono aumentare il rischio di acidosi lattica (vedere paragrafo 4.4) devono essere rivisti prima di considerare l'inizio del trattamento con metformina. La dose iniziale è al massimo la metà della dose massima.
30-44	1000 mg	
<30	-	Metformina è controindicata.

Popolazione pediatrica Monoterapia e combinazione con insulina

- Metformina Pensa può essere usata nei bambini a partire dai 10 anni e negli adolescenti.
- La dose abituale iniziale è di una compressa da 500 mg o 850 mg di metformina cloridrato una volta al giorno, somministrata durante o dopo i pasti.

Dopo 10 o 15 giorni la dose deve essere aggiustata sulla base delle misurazioni del tasso di glucosio nel sangue. Un lento incremento della dose può migliorare la tollerabilità gastrointestinale. La dose massima raccomandata di metformina cloridrato è di 2 g al giorno, assunti in 2 o 3 dosi separate.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità alla metformina o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Qualsiasi tipo di acidosi metabolica acuta (come acidosi lattica, chetoacidosi diabetica)
- Pre-coma diabetico
- Insufficienza renale grave (GFR <30 ml / min)
- Condizioni acute con potenziale alterazione della funzionalità renale come:
 - Disidratazione
 - Infezione grave
 - Shock
- Patologie che possono causare ipossia del tessuto (specialmente malattie acute o peggioramento di malattie croniche) come:

insufficienza cardiaca scompensata o insufficienza respiratoria, infarto miocardico recente, Shock

- Insufficienza epatica, intossicazione alcolica acuta, alcolismo.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Acidosi lattica:

L'acidosi lattica, una rara ma grave complicazione metabolica, più spesso si verifica con il peggioramento acuto della funzionalità renale, con la malattia cardiorespiratoria o la sepsi.

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

In caso di disidratazione (diarrea grave o vomito, febbre o ridotta assunzione di liquidi), metformina deve essere temporaneamente interrotta e si raccomanda di contattare un professionista sanitario.

La terapia con medicinali che possono compromettere la funzione renale acuta (come antipertensivi, diuretici e FANS) deve essere iniziata con cautela nei pazienti trattati con metformina. Altri fattori di rischio per l'acidosi lattica sono un'eccessiva assunzione di alcool, insufficienza epatica, il diabete non adeguatamente controllato, chetosi, digiuno prolungato e qualsiasi condizione associata a ipossia, così come l'uso concomitante di medicinali che possono causare acidosi lattica (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

I pazienti e / o chi si prende cura di loro dovrebbero essere informati del rischio di acidosi lattica. L'acidosi lattica è caratterizzata da dispnea acidotica, dolore addominale, crampi muscolari, astenia e ipotermia seguita dal coma. In caso di sintomi sospetti, il paziente deve interrompere l'assunzione di metformina e consultare immediatamente un medico. I risultati di laboratorio diagnostici sono un pH ematico diminuito ($<7,35$), un aumento dei livelli di lattato nel plasma (> 5 mmol / L) e un aumento del gap anionico e del rapporto lattato / piruvato.

Funzione renale:

Il GFR deve essere valutato prima di iniziare il trattamento e periodicamente in seguito, vedere paragrafo 4.2. La metformina è controindicata nei pazienti con GFR <30 mL / min e deve essere temporaneamente interrotta in presenza di condizioni che alterano la funzionalità renale, vedere paragrafo 4.3

Funzione cardiaca

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

La metformina è controindicata nei pazienti con insufficienza cardiaca acuta e instabile (vedere paragrafo 4.3).

Somministrazione di agenti di contrasto iodati:

La somministrazione intravascolare di mezzi di contrasto iodati può portare a nefropatia indotta da contrasto, con conseguente accumulo di metformina e un aumentato rischio di acidosi lattica. La metformina deve essere interrotta prima o al momento della procedura di *imaging* e non deve essere ripresa fino ad almeno 48 ore dopo, a condizione che la funzione renale sia stata rivalutata e sia risultata essere stabile, vedere paragrafi 4.2 e 4.5

Chirurgia:

La metformina deve essere interrotta in caso di intervento chirurgico in anestesia generale, spinale o epidurale. La terapia può essere riavviata non prima di 48 ore dopo un intervento chirurgico o la ripresa della nutrizione orale e a condizione che la funzione renale sia stata rivalutata e risulti essere stabile.

Popolazione pediatrica:

La diagnosi di diabete mellito di tipo 2 deve essere confermata prima che inizi il trattamento con metformina.

Non è stato riscontrato alcun effetto della metformina sulla crescita e la pubertà durante studi clinici controllati della durata di un anno, ma non sono disponibili dati a lungo termine su questi aspetti specifici.

Perciò, è raccomandato un accurato follow-up degli effetti della metformina su questi parametri nei bambini trattati con metformina, specialmente nei bambini in età pre-puberale.

Bambini di età compresa tra 10 e 12 anni:

Solo 15 soggetti di età compresa tra 10 e 12 anni sono stati inclusi negli studi clinici controllati condotti nei bambini e negli adolescenti. Sebbene l'efficacia e la sicurezza della metformina in questi bambini non abbia mostrato differenze rispetto all'efficacia e la sicurezza in bambini più grandi e negli adolescenti, si raccomanda particolare cautela quando si prescrive ai bambini di età compresa tra 10 e 12 anni.

Altre precauzioni:

- Tutti i pazienti devono continuare la loro dieta con una regolare distribuzione dei carboidrati assunti durante il giorno. I pazienti in sovrappeso devono continuare il loro regime alimentare ipocalorico.
- I normali test di laboratorio per il monitoraggio del diabete devono essere eseguiti regolarmente.
- La metformina da sola non provoca ipoglicemia, ma si consiglia cautela quando viene utilizzata in combinazione con insulina o altri antidiabetici orali (es. sulfaniluree o meglitinidi).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Uso concomitante non raccomandato

Alcool:

L'intossicazione da alcool è associata ad un aumentato rischio di acidosi lattica, in particolare in caso di digiuno, malnutrizione o compromissione epatica.

Agenti di contrasto iodati:

La metformina deve essere interrotta prima o al momento della procedura di *imaging* e non deve essere ripresa fino ad almeno 48 ore dopo, a condizione che la funzione renale sia stata nuovamente controllata e risulti essere stabile, vedere paragrafi 4.2 e 4.4.

Associazioni che richiedono precauzioni per l'uso:

Alcuni medicinali, come ad esempio i FANS, inclusi gli inibitori selettivi della ciclo-ossigenasi (COX) II, gli ACE-inibitori, gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II e i diuretici, soprattutto i diuretici dell'ansa, possono influenzare negativamente la funzione renale e ciò può aumentare il rischio di acidosi lattica. È necessario un attento monitoraggio della funzione renale all'inizio e durante la terapia con uno di tali prodotti in combinazione con metformina.

Medicinali con attività iperglicemizzante intrinseca (ad esempio glucocorticoidi (via sistemica e locale) e simpaticomimetici)

Può essere richiesto un più frequente monitoraggio della glicemia specialmente all'inizio del trattamento. Se necessario, aggiustare il dosaggio di metformina durante la terapia con i rispettivi medicinali e fino alla loro interruzione.

Trasportatori di catione organico (OCT)

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

La co-somministrazione di metformina con

- gli inibitori di OCT1 (come verapamil) possono ridurre l'efficacia della metformina;
- gli induttori di OCT1 (come la rifampicina) possono aumentare l'assorbimento gastrointestinale e l'efficacia della metformina;
- gli inibitori di OCT2 (come cimetidina, dolutegravir, ranolazina, trimetoprim, vandetanib, isavuconazolo) possono ridurre l'eliminazione renale di metformina e quindi portare ad un aumento della concentrazione plasmatica di metformina;
- gli inibitori di entrambi OCT1 e OCT2 (come crizotinib, olaparib) possono alterare l'efficacia e l'eliminazione renale di metformina.

Si raccomanda quindi cautela, specialmente nei pazienti con danno renale, quando questi medicinali vengono somministrati con metformina, poiché la concentrazione plasmatica di metformina può aumentare. Se necessario, si può considerare un aggiustamento della dose di metformina dato che gli inibitori/induttori OCT possono alterare l'efficacia della metformina.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

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

Una quantità limitata di dati relativi all'uso di metformina in donne in gravidanza non indica un aumento del rischio di anomalie congenite.

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi sulla gravidanza, sullo sviluppo embrionale o fetale, sul parto o sullo sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3).

Quando la paziente programma una gravidanza e durante la gravidanza, si raccomanda che il diabete non sia trattato con metformina ma con insulina per mantenere i livelli ematici di glucosio più vicini possibile al normale e per ridurre il rischio di malformazioni del feto.

Allattamento

La metformina è escreta nel latte materno umano. Non è stato osservato nessun effetto avverso nei neonati / bambini allattati al seno. Tuttavia, poiché sono disponibili solo dati limitati, l'allattamento al seno non è raccomandato durante il trattamento con metformina. La decisione se interrompere l'allattamento deve essere presa tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento al seno e il rischio potenziale di effetti negativi sul bambino.

Fertilità

La fertilità di ratti maschi e femmine non viene influenzata dalla metformina quando somministrata ad alte dosi come 600mg/kg/die, che è approssimativamente tre volte la dose massima raccomandata nell'uomo, la dose è basata sull'area della superficie corporea.

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

La monoterapia con metformina non causa ipoglicemia e quindi non ha effetti sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

Tuttavia, i pazienti devono essere informati sul rischio di ipoglicemia quando la metformina è usata in associazione con altri agenti antidiabetici (es. sulfaniluree, insulina o meglitinidi).

4.8 Effetti indesiderati

Durante l'inizio del trattamento, le reazioni avverse più comuni sono nausea, vomito, diarrea, dolore addominale e perdita di appetito, che si risolvono spontaneamente nella maggior parte dei casi. Per evitarle, si raccomanda di prendere la metformina in 2 o 3 dosi giornaliere e di aumentare lentamente le dosi.

Durante il trattamento con metformina possono verificarsi le seguenti reazioni avverse. 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 ($< 1/10.000$)

All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione:

Molto raro:

- acidosi lattica (vedere paragrafo 4.4)
- diminuzione dell'assorbimento della vitamina B12 con riduzione dei livelli sierici durante l'uso a lungo termine della metformina. Si raccomanda di prendere in considerazione questa eziologia se un paziente presenta anemia megaloblastica.

Patologie del sistema nervoso:

Comune:

- alterazioni del gusto

Patologie gastrointestinali:

Molto comune:

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

Patologie epatobiliari:

Molto raro:

- rapporti isolati di anomalie nei test di funzionalità epatica o epatiti che si risolvono con l'interruzione della metformina.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Molto raro:

- reazioni cutanee come eritema, prurito, orticaria.

Popolazione pediatrica

In dati pubblicati successivi alla commercializzazione e in studi clinici controllati in una popolazione pediatrica limitata, di età compresa tra 10-16 anni, trattata per 1 anno, la segnalazione degli eventi avversi è stata simile a quella riportata negli adulti sia per natura che per gravità.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Non è stata osservata ipoglicemia con dosi di metformina cloridrato fino a 85 g, sebbene in tali circostanze si sia manifestata acidosi lattica. Altri sovradosaggi di metformina o rischi concomitanti possono portare ad acidosi lattica. L'acidosi lattica rappresenta un'emergenza medica e deve essere trattata in ospedale. Il metodo più efficace per eliminare lattato e metformina è l'emodialisi.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Ipoglicemizzanti orali, escluse le insuline, biguanidi.

Codice ATC: A10BA02

Meccanismo d'azione

La metformina è un biguanide con effetti anti-iperglicemizzanti, che riduce il glucosio nel plasma sia basale che postprandiale. Non stimola la secrezione di insulina e quindi non causa ipoglicemia.

La metformina può agire attraverso tre meccanismi:

- Riduzione della produzione di glucosio epatico attraverso l'inibizione della gluconeogenesi e della glicogenolisi;
- Nei muscoli, aumentando la sensibilità all'insulina, migliorando l'assorbimento e l'uso del glucosio periferico;
-) - Ritardo nell'assorbimento del glucosio intestinale.

La metformina stimola la sintesi del glicogeno intracellulare agendo sulla glicogeno sintetasi.

La metformina aumenta la capacità di trasporto di tutti i tipi di trasportatori di membrana del glucosio (GLUTs) finora conosciuti.

Effetti farmacodinamici

Negli studi clinici, l'uso di metformina è stato associato sia a peso corporeo stabile sia a modesta perdita di peso.

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

Efficacia clinica:

Lo studio prospettico randomizzato (UKPDS) ha dimostrato il beneficio a lungo termine del controllo intensivo del glucosio ematico in pazienti adulti con diabete di tipo 2.

L'analisi dei risultati sui pazienti in sovrappeso trattati con metformina dopo il fallimento del solo regime alimentare hanno dimostrato:

- una significativa riduzione del rischio assoluto di complicanze correlate al diabete nel gruppo trattato con metformina (29,8 casi su 1000 pazienti/anno) rispetto al solo regime alimentare (43,3 casi su 1000 pazienti/anno), $p=0,0023$, e rispetto ai gruppi trattati in combinazione con sulfaniluree e in monoterapia con insulina (40,1 casi su 1000 pazienti/anno), $p=0,0034$;
- una significativa riduzione del rischio assoluto di mortalità correlata al diabete: metformina 7,5 casi su 1000 pazienti/anno, solo regime alimentare 12,7 casi su 1000 pazienti/anno, $p=0,017$;
- una significativa riduzione del rischio assoluto di mortalità complessiva: metformina 13,5 casi su 1000 pazienti/anno rispetto al solo regime alimentare 20,6 casi su 1000 pazienti/anno ($p=0,011$), e rispetto ai gruppi trattati in combinazione con sulfaniluree e in monoterapia con insulina 18,9 casi su 1000 pazienti/anno ($p=0,021$);
- una significativa riduzione del rischio assoluto di infarto miocardico: metformina 11 casi su 1000 pazienti/anno, solo regime alimentare 18 casi su 1000 pazienti/anno ($p=0,01$).

Non sono stati dimostrati benefici relativamente ai risultati clinici di metformina usata come terapia di seconda linea in associazione con la sulfanilurea.

Nel diabete di tipo 1, l'associazione tra metformina e insulina è stata usata su pazienti selezionati, ma il beneficio clinico di questa associazione non è stato formalmente riconosciuto.

Popolazione pediatrica

Studi clinici controllati in una popolazione pediatrica limitata di età compresa tra 10 e 16 anni trattata per 1 anno hanno dimostrato una risposta simile nel controllo glicemico rispetto a quanto osservato negli adulti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

Dopo una somministrazione orale, l'assorbimento di metformina è saturabile e incompleto. Si suppone che la farmacocinetica dell'assorbimento di metformina non sia lineare.

Alle dosi raccomandate e al regime posologico della metformina, le concentrazioni nel plasma allo stato stazionario vengono raggiunte entro 24 - 48 ore e generalmente sono inferiori a 1 microgrammo/ml. In studi clinici controllati, i livelli massimi di metformina nel plasma (C_{max}) non superavano i 4 mcg /ml, nemmeno alle massime dosi.

Il cibo riduce l'entità e ritarda leggermente l'assorbimento della metformina. In seguito alla somministrazione di una dose orale di una compressa da 850 mg, sono stati osservati una concentrazione di picco nel plasma inferiore del 40% ed una diminuzione del 25% nell'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 risultati non è nota.

Distribuzione

Il legame alle proteine plasmatiche è trascurabile. La metformina si distribuisce all'interno degli eritrociti. Il picco nel sangue è inferiore al picco nel plasma e compare approssimativamente allo stesso tempo. I globuli rossi molto probabilmente rappresentano un compartimento secondario di distribuzione. Il volume medio di distribuzione (V_d) è tra 63 e 276 l.

Metabolismo

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

Eliminazione

La clearance renale della metformina è > 400 ml/min, indicando che la metformina cloridrato è eliminata attraverso 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 funzionalità renale è compromessa, la clearance renale diminuisce in maniera proporzionale a quella della creatinina e così l'emivita di eliminazione è prolungata, portando ad un aumento dei livelli della metformina nel plasma.

Caratteristiche in gruppi specifici di pazienti

Danno renale

I dati disponibili in soggetti con danno renale moderato sono scarsi e non può essere fatta una stima affidabile sull'esposizione sistemica alla metformina in questo sottogruppo rispetto ai soggetti con funzione renale normale. Pertanto, l'adattamento del dosaggio dovrà essere effettuato al momento a seguito di considerazioni di efficacia / tollerabilità clinica (vedere paragrafo 4.2).

Popolazione pediatrica

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

Studio a dose multipla: i dati sono ristretti ad un solo studio. A seguito di 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_{0-1}) erano ridotti rispettivamente di circa il 33% e il 40%, confrontati con adulti diabetici che avevano ricevuto dosi ripetute di 500 mg due volte al giorno per 14 giorni. Poiché la dose è titolata individualmente sulla base del controllo glicemico, questo è di scarsa rilevanza clinica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Dati preclinici non rivelano pericoli particolari per l'uomo, sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dose ripetuta, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità riproduttiva.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Povidone

Magnesio stearato

Rivestimento:

Ipromellosa 5cP

Macrogol 400

Macrogol 6000

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

5 anni

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Questo medicinale non richiede nessuna particolare precauzione per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Metformina Pensa 500 mg:

20, 30, 60, o 84 compresse rivestite con film in blister (PVC/Alluminio), ogni blister può contenere 10 o 14 compresse rivestite con film

Metformina Pensa 850 mg:

20, 40, 56 o 60 compresse rivestite con film in blister (PVC/Alluminio), ogni blister può contenere 10 o 14 compresse rivestite con film

Metformina Pensa 1000 mg:

20 o 60 compresse rivestite con film in blister (PVC/Alluminio), ogni blister può contenere 10 compresse rivestite con film

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolare 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

Pensa Pharma S.p.A.

Via Ippolito Rosellini, 12

20124, Milano

Italia

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC 040975017 - "500 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 20 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL

AIC 040975029- "500 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL

AIC 040975031 - "500 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 60 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL

AIC 040975043 - "500 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 84 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL

AIC 040975056 - "850 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 20 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL

AIC 040975068 - "850 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 40 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL
AIC 040975070 - "850 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 56 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL
AIC 040975082 - "850 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 60 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL
AIC 040975094 - "1000 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 20 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL
AIC 040975106 - "1000 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 60 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / DEL RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

11 febbraio 2013

GG/MM/AAAA

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco