

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Metformina Bluefish 500 mg, compresse rivestite con film  
Metformina Bluefish 850 mg, compresse rivestite con film  
Metformina Bluefish 1000 mg, compresse rivestite con film

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Metformina Bluefish 500 mg:

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

Metformina Bluefish 850 mg:

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

Metformina Bluefish 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 Bluefish 500 mg:

Comprese rivestite con film bianche, rotonde, biconvesse, di dimensioni 11,0 × 11,0 mm, con una "A" incisa su un lato e "60" inciso sull'altro lato.

Metformina Bluefish 850 mg:

Comprese rivestite con film bianche, rotonde, biconvesse, di dimensioni di 12,70 × 12,70 mm, con una "A" incisa su un lato e "61" inciso sull'altro lato.

Metformina Bluefish 1000 mg:

Comprese rivestite con film bianche, ovali, biconvesse, di dimensioni di 19,2 × 9,2 mm, con una "A" incisa su un lato e "62" inciso sull'altro lato, con una linea di incisione tra "6" e "2".

La linea di incisione non è concepita per rompere la compressa.

## 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 Bluefish compresse rivestite con film di può essere usata come monoterapia o in combinazione con altri agenti antidiabetici orali o con insulina.
- Nei bambini dai 10 anni di età e negli adolescenti, Metformina Bluefish compresse rivestite con film 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 (GFR  $\geq$  90 mL/min)*

#### **Monoterapia e combinazione con altri agenti antidiabetici orali:**

Di norma la dose iniziale è di 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 misure 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 3 g al giorno, presi in 3 dosi separate.

Se si ha l'intenzione di sostituire un altro agente antidiabetico orale, l'altro agente deve essere interrotto e la metformina cloridrato deve essere iniziata alla dose sopra indicata.

#### **Combinazione con l'insulina:**

La metformina e l'insulina possono essere usate in terapia combinata per ottenere un controllo migliore del glucosio nel sangue. La metformina cloridrato viene somministrata alla dose usuale iniziale di 500 mg o 850 mg di metformina cloridrato 2 o 3 volte al giorno, mentre la dose dell'insulina è adattata sulla base delle misurazioni del glucosio nel sangue.

#### **Anziani:**

Nei pazienti anziani, a causa della potenziale riduzione della funzione renale, la dose di metformina deve essere adeguata sulla base della funzione renale. E' dunque necessaria una valutazione costante della funzione renale (vedere paragrafo 4.4).

#### **Compromissione renale**

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

GFR mL/min	Dose massima giornaliera totale (deve essere suddivisa in 2-3 dosi giornaliere)	Considerazioni aggiuntive
60-89	3000 mg	Una riduzione della dose può essere presa in considerazione a fronte del peggioramento della funzione renale.
45-59	2000 mg	I fattori che possono aumentare il rischio di acidosi lattica (vedere paragrafo 4.4) devono essere esaminati prima di prendere in considerazione l'inizio del trattamento con metformina. La dose iniziale non deve

30-44	1000 mg	superare metà della dose massima.
< 30		Metformina è controindicata.

### **Bambini e adolescenti:**

#### **Monoterapia e combinazione con insulina**

- Metformina Bluefish compresse rivestite con film può essere usata nei bambini dai 10 anni di età e negli adolescenti.
- La dose usuale iniziale è di 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 dovrebbe essere adeguata sulla base delle misure 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, presi 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 severa (GFR < 30 mL/min).
- Condizioni acute con la potenziale alterazione della funzione renale come:
  - o Disidratazione
  - o Infezione grave
  - o Shock
- Patologie acute o croniche che possono causare ipossia del tessuto come:
  - o Insufficienza cardiaca o respiratoria
  - o Infarto del miocardio recente
  - o Shock
- Insufficienza epatica, intossicazione alcoolica acuta, alcoolismo.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

##### **Acidosi lattica:**

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

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

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

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

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

### **Somministrazione di agenti di contrasto iodati**

La somministrazione intravascolare di agenti di contrasto iodati può portare a nefropatia indotta da mezzo di contrasto. Questo causa l'accumulo di metformina e aumenta il rischio di acidosi lattica. La somministrazione di metformina deve essere interrotta prima o nel momento in cui viene effettuata l'indagine di imaging e non deve essere ripresa finché non siano trascorse almeno 48 ore dall'esame, a condizione che la funzione renale sia stata rivalutata e riscontrata stabile, vedere paragrafi 4.2 e 4.5.

### **Funzione renale:**

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

### **Interventi chirurgici:**

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

### **Bambini e adolescenti:**

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

Non è stato riscontrato alcun effetto di 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 punti 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 tra 10 e 12 anni:**

Solo 15 soggetti di età 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 ha mostrato differenze rispetto all'efficacia e la sicurezza in bambini più grandi e negli adolescenti, si raccomanda particolare precauzione quando si prescrive ai bambini di età tra 10 e 12 anni.

### **Altre precauzioni:**

- Tutti i pazienti devono continuare la loro dieta con una regolare distribuzione della quantità di carboidrati assunta durante il giorno. I pazienti in sovrappeso devono continuare il loro regime alimentare ipocalorico.
- Gli usuali esami di laboratorio per il monitoraggio del diabete devono essere eseguiti regolarmente.

- La metformina da sola non provoca ipoglicemia, ma si consiglia una precauzione quando essa è usata in combinazione con l'insulina o antidiabetici orali (ad es. sulfaniluree e meglitinidi).

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

##### Uso concomitante non raccomandato

###### *Alcol:*

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

Evitare il consumo di alcool e prodotti medicinali con contenuto alcolico.

###### *Agenti di contrasto iodati:*

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

##### Associazioni che richiedono precauzioni per l'uso:

Alcuni medicinali possono influire negativamente sulla funzione renale, aumentando quindi il rischio di acidosi lattica, ad es. FANS, compresi gli inibitori selettivi della ciclossigenasi (COX) II, gli ACE-inibitori, gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II e i diuretici, in particolare i diuretici dell'ansa. Quando questi medicinali vengono utilizzati in associazione a metformina, si rende necessario un attento monitoraggio della funzione renale.

##### *Medicinali con attività iperglicemica intrinseca come glucocorticoidi (per via sistemica o locale) e simpaticomimetici.*

Può essere necessario monitorare più frequentemente la glicemia, specialmente all'inizio del trattamento. Se necessario, aggiustare la dose di metformina durante la terapia con l'altro medicinale e in seguito alla sua sospensione.

*Diuretici*, specialmente diuretici dell'ansa. Possono aumentare il rischio di acidosi lattica a causa del loro potenziale di riduzione della funzionalità renale.

Gli *ACE – inibitori* possono ridurre i livelli del glucosio nel sangue. Perciò, può essere necessario un aggiustamento della dose di metformina cloridrato durante e dopo l'aggiunta o l'interruzione di questo medicinale.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza:

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

Un numero limitato di dati sull'uso della metformina in donne in gravidanza non ha evidenziato un aumentato rischio di anomalie congenite.

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

Quando la paziente pianifica la gravidanza e nel corso della gravidanza stessa, si raccomanda di non trattare il diabete con metformina ma di impiegare l'insulina per mantenere i livelli di glucosio ematico quanto più possibile vicino ai limiti di normalità, al fine di ridurre il rischio di malformazioni fetali.

##### Allattamento:

La metformina viene escreta nel latte materno umano. Non sono stati osservati effetti avversi nei neonati/bambini allattati al seno. Comunque, poiché sono disponibili solo dati limitati, l'allattamento al seno non è raccomandato durante il trattamento con metformina cloridrato. Si deve decidere se interrompere

l'allattamento, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento al seno e il rischio potenziale di effetti avversi sul bambino.

#### Fertilità

La fertilità dei ratti maschi e femmine non è risultata influenzata dalla metformina somministrata a dosi fino a 600 mg/kg/die, che sono approssimativamente pari a tre volte la dose massima giornaliera raccomandata nell'uomo calcolata sulla base dell'area di 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 o di usare macchine. Tuttavia, i pazienti devono essere informati del rischio di ipoglicemia quando la metformina cloridrato è usata in combinazione con altri antidiabetici (ad es. sulfaniluree, insulina, metiglinidi).

#### **4.8 Effetti indesiderati**

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

I seguenti effetti indesiderati possono manifestarsi durante il trattamento con metformina. Le frequenze vengono definite come segue: molto comune  $\geq 1/10$ ; comune  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ; non comune  $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ; raro  $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ; molto raro  $< 1/10.000$ .

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

Disturbi del metabolismo e della nutrizione:

*molto raro:*

Acidosi lattica (vedere paragrafo 4.4)

Riduzione dell'assorbimento della vitamina B12 con diminuzione dei livelli sierici durante l'uso a lungo termine di metformina. È opportuno tenere in considerazione tale eziologia se un paziente presenta anemia megaloblastica.

Patologie del sistema nervoso:

*Comune:* Alterazione del gusto

Patologie gastrointestinali:

*molto comune:* Disturbi gastrointestinali come nausea, vomito, diarrea, dolore addominale e perdita di appetito. Questi effetti indesiderati si verificano più frequentemente all'inizio della terapia e si risolvono spontaneamente nella maggioranza dei casi. Per prevenirne l'insorgenza, si raccomanda l'assunzione di metformina in 2 o 3 dosi giornaliere durante o dopo i pasti. Un lento incremento della dose può inoltre migliorare la tollerabilità gastrointestinale.

Patologie epatobiliari:

*molto raro:* Isolate segnalazioni di anomalie degli esami di funzionalità epatica o epatite, che si risolvono con l'interruzione del trattamento con metformina.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

*molto raro:* Reazioni cutanee quali eritema, prurito e orticaria.

#### **Popolazione pediatrica**

Sulla base di dati clinici pubblicati e successivi alla commercializzazione e in studi clinici controllati condotti in una popolazione pediatrica limitata di età compresa tra 10 e 16 anni, trattata per un periodo di 1 anno, la segnalazione degli effetti indesiderati in termini di natura e gravità è risultata simile a quella riportata negli adulti.

#### 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. Alti 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 cloridrato è l'emodialisi.

### 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

#### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci che riducono il tasso di glucosio nel sangue, Biguanidi.  
Codice ATC: A10BA02

La metformina è una biguanide con effetti antiiperglicemici, che riduce il glucosio plasmatico sia basale che postprandiale. Non stimola la secrezione di insulina e quindi non causa ipoglicemia.

La metformina può agire attraverso tre 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) 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.

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

Nell'uomo, indipendentemente dalla sua azione sulla glicemia, la metformina cloridrato ha effetti favorevoli sul metabolismo dei lipidi. Questo effetto è stato dimostrato a dosi terapeutiche da 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 della glicemia in pazienti adulti con diabete di tipo 2.

Le 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 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 combinazione con sulfaniluree e in monoterapia con insulina (40,1 eventi in 1000 pazienti/anno),  $p=0,0034$ ;
- una significativa riduzione del rischio assoluto di mortalità correlata al diabete: metformina 7,5 eventi in 1000 pazienti/anno, solo regime alimentare 12,7 eventi in 1000 pazienti/anno,  $p=0,017$ ;
- una significativa riduzione del rischio assoluto di mortalità complessiva: metformina 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 combinazione con sulfaniluree e in monoterapia con insulina 18,9 eventi in 1000 pazienti/anno ( $p=0,021$ );

- una significativa riduzione del rischio assoluto di infarto miocardico: metformina cloridrato 11 eventi in 1000 pazienti/anno, solo regime alimentare 18 eventi in 1000 pazienti/anno ( $p=0,01$ ).

Non sono stati dimostrati benefici riguardanti l'esito clinico per la metformina usata come terapia di seconda linea in associazione con la sulfonilurea.

Nel diabete di tipo I, la combinazione di metformina e insulina è stata usata su pazienti selezionati, ma il beneficio clinico di questa combinazione non è stato formalmente riconosciuto.

### Popolazione pediatrica

Studi clinici controllati in una popolazione pediatrica limitata di età tra 10 – 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 metformina cloridrato, la concentrazione plasmatica massima ( $C_{max}$ ) viene raggiunta approssimativamente in 2,5 ore ( $T_{max}$ ). La biodisponibilità assoluta di una compressa di metformina rivestita con film 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 sia non lineare.

Alle dosi raccomandate e agli usuali schemi di dosaggio di 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 microgrammi/ml, nemmeno alle massime dosi.

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

### Distribuzione

Il legame alle proteine plasmatiche è trascurabile. La metformina si distribuisce all'interno degli eritrociti. Il picco nel sangue è inferiore al picco nel plasma e compare approssimativamente allo stesso tempo. I globuli rossi probabilmente rappresentano un compartimento di distribuzione secondario. 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

L'indice di clearance renale della metformina è  $>400$  ml/min, indicando che la metformina 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 funzione renale è compromessa, la clearance renale diminuisce in proporzione a quella della creatinina e così l'emivita di eliminazione è prolungata, portando ad un aumento della concentrazione della metformina nel plasma.

### Popolazione pediatrica

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

Studio a dosi multiple: i dati sono ristretti a uno 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 ( $AUC_{0-t}$ ) erano ridotti approssimativamente del 33% e 40%, rispettivamente confrontati con adulti diabetici che hanno ricevuto la dose ripetuta di 500 mg due volte al giorno per 14 giorni. Poiché la dose è titolata individualmente sulla base del controllo glicemico, ciò è di scarsa rilevanza clinica.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità riproduttiva.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

*Interno della compressa:*

Povidone, Magnesio Stearato.

*Rivestimento:*

Ipromellosa, Macrogol

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente

### 6.3 Periodo di validità

4 anni

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede nessuna speciale precauzione per la conservazione.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Metformina Bluefish 500 mg/850 mg:

20, 28, 30, 40, 42, 50, 56, 60, 70, 80, 84, 90, 98, 100, 120, 200, 300 o 400 compresse rivestite con film in blister (PVC/PVdC/alluminio), ogni blister contiene 10 o 14 compresse rivestite con film.

Metformina Bluefish 1000 mg:

20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 o 120 compresse rivestite con film in blister (PVC/PVdC/alluminio), ogni blister contiene 10 compresse rivestite con film.

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

Bluefish Pharmaceuticals AB,  
P.O. Box 49013,  
10028 Stoccolma, Svezia

### Concessionario esclusivo per la vendita in Italia

#### Ranbaxy Italia S.p.A.

Piazza Filippo Meda, 3  
20121 Milano

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

500 Mg Compresse Rivestite Con Film - 20 Compresse – AIC n. 039044019  
500 Mg Compresse Rivestite Con Film - 28 Compresse – AIC n. 039044021  
500 Mg Compresse Rivestite Con Film - 30 Compresse – AIC n. 039044045  
500 Mg Compresse Rivestite Con Film - 40 Compresse – AIC n. 039044058  
500 Mg Compresse Rivestite Con Film - 42 Compresse – AIC n. 039044060  
500 Mg Compresse Rivestite Con Film - 50 Compresse – AIC n. 039044072  
500 Mg Compresse Rivestite Con Film - 56 Compresse – AIC n. 039044084  
500 Mg Compresse Rivestite Con Film - 60 Compresse – AIC n. 039044096  
500 Mg Compresse Rivestite Con Film - 70 Compresse – AIC n. 039044108  
500 Mg Compresse Rivestite Con Film - 80 Compresse – AIC n. 039044110  
500 Mg Compresse Rivestite Con Film - 84 Compresse – AIC n. 039044122  
500 Mg Compresse Rivestite Con Film - 90 Compresse – AIC n. 039044134  
500 Mg Compresse Rivestite Con Film - 98 Compresse – AIC n. 039044146  
500 Mg Compresse Rivestite Con Film - 100 Compresse – AIC n. 039044159  
500 Mg Compresse Rivestite Con Film - 120 Compresse – AIC n. 039044161  
500 Mg Compresse Rivestite Con Film - 200 Compresse – AIC n. 039044173  
500 Mg Compresse Rivestite Con Film - 300 Compresse – AIC n. 039044185  
500 Mg Compresse Rivestite Con Film - 400 Compresse – AIC n. 039044197

850 Mg Compresse Rivestite Con Film - 20 Compresse – AIC n. 039044209  
850 Mg Compresse Rivestite Con Film - 28 Compresse – AIC n. 039044211  
850 Mg Compresse Rivestite Con Film - 30 Compresse – AIC n. 039044223  
850 Mg Compresse Rivestite Con Film - 40 Compresse – AIC n. 039044235  
850 Mg Compresse Rivestite Con Film - 42 Compresse – AIC n. 039044247  
850 Mg Compresse Rivestite Con Film - 50 Compresse – AIC n. 039044250  
850 Mg Compresse Rivestite Con Film - 56 Compresse – AIC n. 039044262  
850 Mg Compresse Rivestite Con Film - 60 Compresse – AIC n. 039044274  
850 Mg Compresse Rivestite Con Film - 70 Compresse – AIC n. 039044286  
850 Mg Compresse Rivestite Con Film - 80 Compresse – AIC n. 039044298  
850 Mg Compresse Rivestite Con Film - 84 Compresse – AIC n. 039044300  
850 Mg Compresse Rivestite Con Film - 90 Compresse – AIC n. 039044312  
850 Mg Compresse Rivestite Con Film - 98 Compresse – AIC n. 039044324  
850 Mg Compresse Rivestite Con Film - 100 Compresse – AIC n. 039044336  
850 Mg Compresse Rivestite Con Film - 120 Compresse – AIC n. 039044348  
850 Mg Compresse Rivestite Con Film - 200 Compresse – AIC n. 039044351  
850 Mg Compresse Rivestite Con Film - 300 Compresse – AIC n. 039044363  
850 Mg Compresse Rivestite Con Film - 400 Compresse – AIC n. 039044375

1000 Mg Compresse Rivestite Con Film - 20 Compresse – AIC n. 039044387  
1000 Mg Compresse Rivestite Con Film - 30 Compresse – AIC n. 039044399  
1000 Mg Compresse Rivestite Con Film - 40 Compresse – AIC n. 039044413  
1000 Mg Compresse Rivestite Con Film - 50 Compresse – AIC n. 039044425  
1000 Mg Compresse Rivestite Con Film - 60 Compresse – AIC n. 039044437  
1000 Mg Compresse Rivestite Con Film - 70 Compresse – AIC n. 039044449  
1000 Mg Compresse Rivestite Con Film - 80 Compresse – AIC n. 039044452  
1000 Mg Compresse Rivestite Con Film - 90 Compresse – AIC n. 039044464  
1000 Mg Compresse Rivestite Con Film - 100 Compresse – AIC n. 039044476  
1000 Mg Compresse Rivestite Con Film - 120 Compresse – AIC n. 039044488

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

Novembre 2009

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco