

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Metformina ELC 500 mg compresse a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

500 mg: una compressa a rilascio prolungato contiene 500 mg di metformina cloridrato. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa a rilascio prolungato.

500 mg: compressa di colore bianco-biancastro a forma di capsula, 18 mm di lunghezza, 9 mm di larghezza e 6 mm di spessore, biconvessa, con bordi smussati, con aspetto talvolta chiazzato, con impresso "7L001" su un lato e lisca sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento del diabete mellito di tipo 2 negli adulti, in particolare in pazienti sovrappeso, in cui il controllo della dieta e l'esercizio da soli non portino a un adeguato controllo glicemico. Metformina cloridrato compresse a rilascio prolungato può essere utilizzato in monoterapia o in combinazione con altri antidiabetici orali o con l'insulina.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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

Monoterapia nel diabete di tipo 2 e combinazione con altri farmaci antidiabetici orali:

- La dose iniziale abituale è una compressa di Metformina cloridrato compresse a rilascio prolungato 500 mg una volta al giorno.
- Dopo 10-15 giorni la dose deve essere adeguata sulla base della glicemia. Un graduale aumento del dosaggio può migliorare la tollerabilità gastrointestinale. La dose massima giornaliera raccomandata è di 4 compresse al giorno.
- Gli aumenti della dose devono essere di 500 mg ogni 10-15 giorni, fino a un massimo di 2000 mg una volta al giorno con il pasto della sera. Se non si raggiunge il controllo della glicemia con Metformina cloridrato compresse a rilascio prolungato 2000 mg in un'unica somministrazione giornaliera, dovrebbe essere preso in considerazione il trattamento con Metformina cloridrato compresse a rilascio prolungato 1000 mg, due volte al giorno, assunto con il cibo. Se non si raggiunge ancora il controllo glicemico, i pazienti dovrebbero passare a trattamento con metformina standard compresse, fino alla massima dose di 3000 mg al giorno.
- Nei pazienti già in trattamento con metformina compresse, la dose iniziale di Metformina cloridrato compresse a rilascio prolungato deve essere equivalente alla dose giornaliera di metformina a rilascio immediato. Il passaggio a Metformina cloridrato compresse a rilascio prolungato non è raccomandato nei pazienti già in trattamento con metformina a dosi superiori a 2000 mg al giorno.
- Nel caso si intenda eseguire il passaggio da un altro agente antidiabetico: interrompere l'assunzione dell'altro agente e iniziare l'assunzione di Metformina cloridrato compresse a rilascio prolungato alle dosi sopra indicate.

Combinazione con l'insulina

La metformina e l'insulina possono essere usate in associazione per migliorare il controllo del tasso ematico di glucosio. La dose iniziale abituale di Metformina cloridrato compresse a rilascio prolungato è una compressa da 500 mg 1 volta al giorno, mentre la dose di insulina viene adeguata sulla base della glicemia.

Anziani

A causa della potenziale riduzione della funzionalità renale nei soggetti anziani, il dosaggio di metformina deve essere regolato in base alla funzionalità renale. È necessario il controllo regolare della funzionalità renale (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione renale

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

GFR (mL / min)	Massima dose giornaliera totale	Considerazioni aggiuntive
60-89	2000 mg	A fronte del peggioramento della funzionalità renale, può essere presa in considerazione una riduzione della dose.
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.
30-44	1000 mg	La dose iniziale non deve superare metà della dose massima.
<30	-	La metformina è controindicata.

Popolazione pediatrica

In assenza di dati disponibili, Metformina cloridrato compresse a rilascio prolungato non deve essere usato nei bambini.

Modo di somministrazione

Deglutire le compresse intere con un bicchiere di acqua, non masticarle.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Qualsiasi tipo di acidosi metabolica acuta (come acidosi lattica e chetoacidosi diabetica)
- Pre-coma diabetico
- Insufficienza renale grave (GFR < 30 mL/min).
- Condizioni acute potenzialmente in grado di alterare la funzionalità renale come:
 - disidratazione,
 - infezione grave,
 - shock
- Malattie che possano provocare ipossia tissutale (specialmente malattia acuta o peggioramento della malattia cronica) come:
 - insufficienza cardiaca scompensata,
 - insufficienza respiratoria,
 - infarto miocardico recente,
 - shock

- Insufficienza epatica, intossicazione acuta da alcol, alcolismo

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Acidosi lattica:

L'acidosi lattica, una complicanza metabolica molto rara ma grave, insorge con maggior frequenza a causa del peggioramento acuto della funzionalità 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 funzionalità renale (come antipertensivi, diuretici e FANS) in pazienti trattati con metformina. Altri fattori di rischio di acidosi lattica sono l'eccessivo consumo di alcol, l'insufficienza epatica, il diabete scarsamente controllato, la chetosi, il digiuno prolungato e qualsiasi altra condizione associata a 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.

Funzionalità renale:

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

Funzionalità 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 usata con un monitoraggio regolare della funzionalità cardiaca e renale.

Per i pazienti con insufficienza cardiaca acuta e instabile, la metformina è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

Somministrazione di agenti di contrasto iodati:

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

Interventi chirurgici:

La 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.

Altre precauzioni:

Tutti i pazienti devono continuare il loro regime alimentare distribuendo regolarmente l'assunzione di carboidrati durante il giorno. I pazienti sovrappeso devono continuare il regime alimentare ipocalorico.

I test di laboratorio normalmente previsti per il monitoraggio del diabete devono essere eseguiti regolarmente.

L'assunzione di metformina in monoterapia non provoca mai ipoglicemia, anche se si consiglia cautela quando viene usata in combinazione con l'insulina o altri antidiabetici orali (per es. sulfaniluree o meglitinidi).

Parti della compressa possono ritrovarsi nelle feci. Si raccomanda che i pazienti siano informati che questo è normale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Uso concomitante non raccomandato

Alcol

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

Agenti di contrasto iodati

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

Combinazioni che richiedono precauzioni per l'uso

Alcuni medicinali possono influire negativamente sulla funzionalità 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 funzionalità renale.

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

Potranno essere necessari controlli più frequenti della glicemia, soprattutto all'inizio del trattamento. Se necessario, adeguare il dosaggio della metformina durante la terapia con l'altro farmaco e alla sua interruzione.

Trasportatori cationici organici (OCT)

La metformina è un substrato dei trasportatori OCT1 e OCT2. La co-somministrazione di metformina con

- inibitori di OCT1 (ad es. verapamil) può ridurre l'efficacia della metformina.
- induttori di OCT1 (ad es. rifampicina) può aumentare l'assorbimento gastrointestinale e l'efficacia della metformina.
- inibitori di OCT2 (ad es. cimetidina, dolutegravir, ranolazina, trimetoprim, vandetanib, isavuconazolo) può diminuire l'eliminazione renale della metformina e quindi portare ad un aumento delle concentrazioni plasmatiche di metformina.
- inibitori di OCT1 e OCT2 (as es. crizotinib, olaparib) può alterare l'efficacia e l'eliminazione renale della metformina.

Pertanto è consigliata cautela, specialmente in pazienti con compromissione renale, quando questi farmaci sono somministrati insieme a metformina, poiché la concentrazione plasmatica di metformina può aumentare. Se necessario, può essere considerato un aggiustamento della dose di metformina, poiché gli inibitori/induttori di OCT possono alterare l'efficacia della metformina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

Un numero limitato di dati sull'uso di metformina in donne in gravidanza non ha evidenziato un aumentato rischio di anomalie congenite. Studi sugli animali non indicano effetti nocivi su gravidanza, sviluppo embrionale o fetale, parto o sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3).

Quando la paziente pianifica una gravidanza e durante la gravidanza stessa, si raccomanda di non trattare l'alterato controllo glicemico o il diabete con metformina. Per il diabete si raccomanda di impiegare l'insulina per mantenere la glicemia più vicina possibile al normale, in modo da ridurre i rischi di malformazione fetale.

Allattamento

La metformina viene escreta nel latte materno umano. Non sono stati osservati effetti avversi nei neonati/bambini allattati con latte materno. Tuttavia, poiché sono disponibili solo dati limitati, l'allattamento non è raccomandato durante il trattamento con metformina. Deve essere deciso se interrompere l'allattamento, tenendo presente il beneficio dell'allattamento e il potenziale rischio di effetti avversi nel bambino.

Fertilità

Nei ratti, la fertilità del maschio o della femmina non è risultata alterata dalla metformina quando somministrata a dosi fino a 600 mg/kg al giorno; questa dose è pari a circa tre volte la massima dose 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 metformina in monoterapia non provoca ipoglicemia, quindi non altera la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Tuttavia i pazienti dovranno essere informati del rischio di ipoglicemia quando la metformina viene usata in combinazione con altri farmaci antidiabetici (sulfaniluree, insulina o meglitinidi).

4.8 Effetti indesiderati

Nei dati di post marketing e in quelli provenienti dagli studi clinici, le reazioni avverse a Metformina cloridrato compresse a rilascio prolungato sono state simili, per natura e gravità, a quelle riscontrate in pazienti trattati con Metformina cloridrato a rilascio immediato.

Durante l'inizio del trattamento, gli effetti indesiderati più comuni sono nausea, vomito, diarrea, dolore addominale e perdita di appetito, che si risolvono spontaneamente nella maggior parte dei casi.

I seguenti effetti indesiderati possono verificarsi con Metformina cloridrato compresse a rilascio prolungato. Le frequenze sono 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 ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono elencate in ordine decrescente di gravità.

Classificazione MedDRA per sistemi e organi	Frequenza	Effetti avversi
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto raro	Acidosi lattica (Vedere 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego).

		Diminuzione dell'assorbimento di vitamina B12 con diminuzione dei livelli sierici durante l'utilizzo di metformina a lungo termine. Si raccomanda di prendere in considerazione tale eziologia nei pazienti con anemia megaloblastica.
Patologie del sistema nervoso	Comune	Disturbi del gusto
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Disturbi gastrointestinali come nausea, vomito, diarrea, dolore addominale e perdita dell'appetito. Questi effetti indesiderati si verificano più frequentemente durante l'inizio della terapia e si risolvono spontaneamente nella maggior parte dei casi. Un lento aumento della dose può anche migliorare la tollerabilità gastrointestinale.
Patologie epatobiliari	Molto raro	Casi isolati di alterazioni nei test di funzionalità epatica o epatite che si sono risolti in seguito all'interruzione del trattamento con metformina.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto raro	Reazioni cutanee quali eritema, prurito, orticaria.

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 Agenzia Italiana del Farmaco Sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antidiabetici orali, codice ATC: A10BA02: tratto gastrointestinale e metabolismo

La metformina è una biguanide con effetti antiperglicemici, che riduce la glicemia basale e postprandiale. Non stimola la secrezione di insulina e quindi non causa ipoglicemia.

Meccanismo d'azione

La metformina può agire attraverso 3 meccanismi:

- riduzione della produzione del 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
- e ritardando l'assorbimento intestinale del glucosio.

La metformina stimola la glicogenosintesi intracellulare agendo sulla glicogeno sintetasi.

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

Effetti farmacodinamici

Negli studi clinici, il principale effetto non glicemico della metformina è la stabilizzazione del peso o una leggera perdita di peso.

Nell'uomo, indipendentemente dall'azione sulla glicemia, la metformina a rilascio immediato 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 a rilascio immediato riduce i livelli di colesterolo totale, di colesterolo LDL e dei trigliceridi. Un'azione simile non è stata dimostrata con la formula a rilascio prolungato, probabilmente a causa della somministrazione serale, e può verificarsi un incremento dei trigliceridi.

Efficacia clinica:

Trattamento del diabete mellito di tipo 2

Lo studio prospettico randomizzato (UKPDS) ha dimostrato il beneficio a lungo termine del controllo intensivo della glicemia nei pazienti sovrappeso con diabete di tipo 2 trattati con metformina a rilascio immediato come trattamento di prima linea dopo il fallimento della dieta.

Le analisi dei risultati sui pazienti sovrappeso trattati con metformina 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 (29,8 eventi/1000 anni paziente) rispetto al solo regime alimentare (43,3 eventi/1000 anni paziente), $p=0,0023$ e rispetto ai gruppi trattati in monoterapia con insulina e sulfaniluree (40,1 eventi/1000 anni paziente), $p=0,0034$;
- una riduzione significativa del rischio assoluto di mortalità correlata al diabete: metformina 7,5 eventi/1000 anni paziente, solo regime alimentare 12,7 eventi/1000 anni paziente, $p=0,017$;
- una riduzione significativa del rischio assoluto di mortalità complessiva: metformina 13,5 eventi/1000 anni paziente rispetto al solo regime alimentare 20,6 eventi/1000 anni paziente ($p=0,011$) e rispetto ai gruppi trattati in monoterapia con insulina e sulfaniluree 18,9 eventi/1000 anni paziente ($p=0,021$);
- una riduzione significativa del rischio assoluto di infarto miocardico: metformina 11 eventi/1000 anni paziente, solo regime alimentare 18 eventi/1000 anni paziente ($p=0,01$).

Per la metformina usata come terapia di seconda linea 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 e insulina ma il vantaggio clinico di questa associazione non è stato formalmente determinato.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo una dose orale di compresse a rilascio prolungato, l'assorbimento di metformina è significativamente ritardato, rispetto alle compresse a rilascio immediato, con una T_{max} a 7 ore (la T_{max} per le compresse a rilascio immediato viene raggiunta in 2,5 ore).

Il prodotto bioequivalente mostra le seguenti proprietà

Allo stato di equilibrio, similmente alle formulazioni a rilascio immediato, C_{max} e AUC non aumentano proporzionalmente alla dose somministrata. L'AUC dopo una singola somministrazione di 2000 mg di metformina in compresse a rilascio prolungato è simile a quanto osservato dopo somministrazione di 1000 mg di metformina a rilascio immediato due volte al giorno.

La variabilità soggettiva di C_{max} e AUC di metformina a rilascio prolungato è comparabile a quella osservata per le metformina compresse a rilascio immediato.

Quando le compresse a rilascio prolungato sono somministrate a digiuno, l'AUC è diminuita del 30% (C_{max} e T_{max} rimangono entrambe inalterate).

L'assorbimento della metformina a rilascio prolungato non è modificato dalla composizione del pasto.

Non è stato osservato accumulo dopo somministrazioni ripetute fino a 2000 mg di metformina.

Distribuzione

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

Biotrasformazione

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

Eliminazione

L'indice di clearance renale della metformina è >400 mL/min: questo indica che la metformina viene eliminata tramite filtrazione glomerulare e secrezione tubulare. In seguito ad una dose orale, l'emivita di eliminazione terminale apparente è di circa 6,5 ore.

Quando la funzionalità 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 nel plasma.

Caratteristiche in gruppi specifici di pazienti

Compromissione renale

I dati disponibili in soggetti con insufficienza renale moderata sono scarsi e non è stato possibile fare una stima affidabile dell'esposizione sistemica alla metformina in questo sottogruppo rispetto ai soggetti con funzionalità renale normale. Pertanto, l'aggiustamento della dose deve essere eseguito in base alle considerazioni di efficacia/tollerabilità (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Magnesio stearato
Carmellosa sodica
Ipromellosa

6.2 Incompatibilità

Nessuna

6.3 Periodo di validità

24 mesi

6.4 Precauzioni particolari la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

500 mg:

Blister in foglio di alluminio semplice/PVC/PVDC

Confezioni di blister da 30, 60, 90 compresse a rilascio prolungato.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ELC Group s.r.o.
Karolinská 650/1, Karlín
Prague 8, 18600
Repubblica Ceca

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

049403013 - "500 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 30 Compresse In Blister Al/Pvc/Pvdc
049403025 - "500 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 60 Compresse In Blister Al/Pvc/Pvdc
049403037 - "500 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 90 Compresse In Blister Al/Pvc/Pvdc

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Metformina ELC 750 mg compresse a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

750 mg: una compressa a rilascio prolungato contiene 500 mg di metformina cloridrato. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa a rilascio prolungato.

750 mg: compressa di colore bianco-biancastro a forma di capsula, 18 mm di lunghezza, 9 mm di larghezza e 7,3 mm di spessore, biconvessa, non rivestita, liscia su entrambi i lati.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento del diabete mellito di tipo 2 negli adulti, in particolare in pazienti sovrappeso, in cui il controllo della dieta e l'esercizio da soli non portino a un adeguato controllo glicemico. Metformina cloridrato compresse a rilascio prolungato può essere utilizzato in monoterapia o in combinazione con altri antidiabetici orali o con l'insulina.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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

Metformina cloridrato compresse a rilascio prolungato 750 mg è destinato ai pazienti che sono già in trattamento con metformina compresse (a rilascio prolungato o immediato).

La dose di Metformina cloridrato compresse a rilascio prolungato 750 mg deve essere equivalente alla dose giornaliera di metformina compresse (rilascio prolungato o immediato), fino a una dose massima di 1500 mg somministrati con il pasto serale.

Dopo 10-15 giorni si raccomanda di controllare che la dose di Metformina cloridrato compresse a rilascio prolungato 750 mg sia adeguata sulla base delle misurazioni di glucosio nel sangue.

Combinazione con l'insulina

La metformina e l'insulina possono essere usate in associazione per migliorare il controllo del tasso ematico di glucosio. La dose iniziale abituale di Metformina cloridrato compresse a rilascio prolungato è una compressa da 500 mg 1 volta al giorno, mentre la dose di insulina viene adeguata sulla base della glicemia.

Per i pazienti già in trattamento con metformina e insulina in terapia combinata, la dose di Metformina cloridrato compresse a rilascio prolungato 750 mg o Metformina cloridrato compresse a rilascio prolungato 1000 mg deve essere equivalente alla dose giornaliera di compresse di metformina fino a un massimo di 1500 mg o 2000 mg rispettivamente, somministrati con il pasto serale, mentre il dosaggio dell'insulina deve essere modificato in base alla glicemia.

Anziani

A causa della potenziale riduzione della funzionalità renale nei soggetti anziani, il dosaggio di metformina deve essere regolato in base alla funzionalità renale. È necessario il controllo regolare della funzionalità renale (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione renale

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

GFR (mL / min)	Massima dose giornaliera totale	Considerazioni aggiuntive
60-89	2000 mg	A fronte del peggioramento della funzionalità renale, può essere presa in considerazione una riduzione della dose.
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 superare metà della dose massima.
30-44	1000 mg	
<30	-	La metformina è controindicata.

Popolazione pediatrica

In assenza di dati disponibili, Metformina cloridrato compresse a rilascio prolungato non deve essere usato nei bambini.

Modo di somministrazione

Deglutire le compresse intere con un bicchiere di acqua, non masticarle.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Qualsiasi tipo di acidosi metabolica acuta (come acidosi lattica e chetoacidosi diabetica)
- Pre-coma diabetico
- Insufficienza renale grave (GFR <30 mL/min).
- Condizioni acute potenzialmente in grado di alterare la funzionalità renale come:
 - disidratazione,
 - infezione grave,
 - shock
- Malattie che possano provocare ipossia tissutale (specialmente malattia acuta o peggioramento della malattia cronica) come:
 - insufficienza cardiaca scompensata,
 - insufficienza respiratoria,
 - infarto miocardico recente,
 - shock
- Insufficienza epatica, intossicazione acuta da alcol, alcolismo

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Acidosi lattica:

L'acidosi lattica, una complicanza metabolica molto rara ma grave, insorge con maggior frequenza a causa del peggioramento acuto della funzionalità 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 funzionalità renale (come antipertensivi, diuretici e FANS) in pazienti trattati con metformina. Altri fattori di rischio di acidosi lattica sono l'eccessivo consumo di alcol, l'insufficienza epatica, il diabete scarsamente controllato, la chetosi, il digiuno prolungato e qualsiasi altra condizione associata a 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.

Funzionalità renale:

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

Funzionalità 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 usata con un monitoraggio regolare della funzionalità cardiaca e renale.

Per i pazienti con insufficienza cardiaca acuta e instabile, la metformina è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

Somministrazione di agenti di contrasto iodati:

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

Interventi chirurgici:

La 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.

Altre precauzioni:

Tutti i pazienti devono continuare il loro regime alimentare distribuendo regolarmente l'assunzione di carboidrati durante il giorno. I pazienti sovrappeso devono continuare il regime alimentare ipocalorico.

I test di laboratorio normalmente previsti per il monitoraggio del diabete devono essere eseguiti regolarmente.

L'assunzione di metformina in monoterapia non provoca mai ipoglicemia, anche se si consiglia cautela quando viene usata in combinazione con l'insulina o altri antidiabetici orali (per es. sulfaniluree o meglitinidi).

Parti della compressa possono ritrovarsi nelle feci. Si raccomanda che i pazienti siano informati che questo è normale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Uso concomitante non raccomandato

Alcol

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

Agenti di contrasto iodati

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

Combinazioni che richiedono precauzioni per l'uso

Alcuni medicinali possono influire negativamente sulla funzionalità 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 funzionalità renale.

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

Potranno essere necessari controlli più frequenti della glicemia, soprattutto all'inizio del trattamento. Se necessario adeguare il dosaggio della metformina durante la terapia con l'altro farmaco e alla sua interruzione.

Trasportatori cationici organici (OCT)

La metformina è un substrato dei trasportatori OCT1 e OCT2. La co-somministrazione di metformina con

- inibitori di OCT1 (ad es. verapamil) può ridurre l'efficacia della metformina.
- induttori di OCT1 (ad es. rifampicina) può aumentare l'assorbimento gastrointestinale e l'efficacia della metformina.
- inibitori di OCT2 (ad es. cimetidina, dolutegravir, ranolazina, trimetoprim, vandetanib, isavuconazolo) può diminuire l'eliminazione renale della metformina e quindi portare ad un aumento delle concentrazioni plasmatiche di metformina.
- inibitori di OCT1 e OCT2 (ad es. crizotinib, olaparib) può alterare l'efficacia e l'eliminazione renale della metformina.

Pertanto è consigliata cautela, specialmente in pazienti con compromissione renale, quando questi farmaci sono somministrati insieme a metformina, poiché la concentrazione plasmatica di metformina può aumentare. Se necessario, può essere considerato un aggiustamento della dose di metformina, poiché gli inibitori/induttori di OCT possono alterare l'efficacia della metformina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

Un numero limitato di dati sull'uso di metformina in donne in gravidanza non ha evidenziato un aumentato rischio di anomalie congenite. Studi sugli animali non indicano effetti nocivi su gravidanza, sviluppo embrionale o fetale, parto o sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3).

Quando la paziente pianifica una gravidanza e durante la gravidanza stessa, si raccomanda di non trattare l'alterato controllo glicemico o il diabete con metformina. Per il diabete si raccomanda di impiegare l'insulina per mantenere la glicemia più vicina possibile al normale, in modo da ridurre i rischi di malformazione fetale.

Allattamento:

La metformina viene escreta nel latte materno umano. Non sono stati osservati effetti avversi nei neonati/bambini allattati con latte materno. Tuttavia, poiché sono disponibili solo dati limitati, l'allattamento non è raccomandato durante il trattamento con metformina. Deve essere deciso se interrompere l'allattamento, tenendo presente il beneficio dell'allattamento e il potenziale rischio di effetti avversi nel bambino.

Fertilità

Nei ratti, la fertilità del maschio o della femmina non è risultata alterata dalla metformina quando somministrata a dosi fino a 600 mg/kg al giorno; questa dose è pari a circa tre volte la massima dose 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 metformina in monoterapia non provoca ipoglicemia, quindi non altera la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Tuttavia i pazienti dovranno essere informati del rischio di ipoglicemia quando la metformina viene usata in combinazione con altri farmaci antidiabetici (sulfaniluree, insulina o meglitinidi).

4.8 Effetti indesiderati

Nei dati di post marketing e in quelli provenienti dagli studi clinici, le reazioni avverse a Metformina cloridrato compresse a rilascio prolungato sono state simili, per natura e gravità, a quelle riscontrate in pazienti trattati con Metformina cloridrato a rilascio immediato.

Durante l'inizio del trattamento, gli effetti indesiderati più comuni sono nausea, vomito, diarrea, dolore addominale e perdita di appetito, che si risolvono spontaneamente nella maggior parte dei casi.

I seguenti effetti indesiderati possono verificarsi con Metformina cloridrato compresse a rilascio prolungato. Le frequenze sono 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 ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono elencate in ordine decrescente di gravità.

Classificazione MedDRA per sistemi e organi	Frequenza	Effetti avversi
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto raro	Acidosi lattica (Vedere 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego). Diminuzione dell'assorbimento di vitamina B12 con diminuzione dei livelli sierici durante l'utilizzo di metformina a lungo termine. Si raccomanda di prendere in considerazione tale eziologia nei pazienti con anemia megaloblastica.
Patologie del sistema nervoso	Comune	Disturbi del gusto

Patologie gastrointestinali	Molto comune	Disturbi gastrointestinali come nausea, vomito, diarrea, dolore addominale e perdita dell'appetito. Questi effetti indesiderati si verificano più frequentemente durante l'inizio della terapia e si risolvono spontaneamente nella maggior parte dei casi. Un lento aumento della dose può anche migliorare la tollerabilità gastrointestinale.
Patologie epatobiliari	Molto raro	Casi isolati di alterazioni nei test di funzionalità epatica o epatite che si sono risolti in seguito all'interruzione del trattamento con metformina.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto raro	Reazioni cutanee quali eritema, prurito, orticaria.

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 Agenzia Italiana del Farmaco Sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antidiabetici orali, codice ATC: A10BA02: tratto gastrointestinale e metabolismo

La metformina è una biguanide con effetti antiperglicemici, che riduce la glicemia basale e postprandiale. Non stimola la secrezione di insulina e quindi non causa ipoglicemia.

Meccanismo d'azione

La metformina può agire attraverso 3 meccanismi:

- riduzione della produzione del 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
- e ritardando l'assorbimento intestinale del glucosio.

La metformina stimola la glicogenosintesi intracellulare agendo sulla glicogeno sintetasi.

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

Effetti farmacodinamici

Negli studi clinici, il principale effetto non glicemico della metformina è la stabilizzazione del peso o una leggera perdita di peso.

Nell'uomo, indipendentemente dall'azione sulla glicemia, la metformina 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 riduce i livelli di colesterolo totale, di colesterolo LDL e dei trigliceridi. Un'azione simile non è stata dimostrata con la formula a rilascio prolungato, probabilmente a causa della somministrazione serale, e può verificarsi un incremento dei trigliceridi.

Efficacia clinica:

Trattamento del diabete mellito di tipo 2

Lo studio prospettico randomizzato (UKPDS) ha dimostrato il beneficio a lungo termine del controllo intensivo della glicemia nei pazienti sovrappeso con diabete di tipo 2 trattati con metformina a rilascio immediato come trattamento di prima linea dopo il fallimento della dieta.

Le analisi dei risultati sui pazienti sovrappeso trattati con metformina 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 (29,8 eventi/1000 anni paziente) rispetto al solo regime alimentare (43,3 eventi/1000 anni paziente), $p=0,0023$ e rispetto ai gruppi trattati in monoterapia con insulina e sulfaniluree (40,1 eventi/1000 anni paziente), $p=0,0034$;
- una riduzione significativa del rischio assoluto di mortalità correlata al diabete: metformina 7,5 eventi/1000 anni paziente, solo regime alimentare 12,7 eventi/1000 anni paziente, $p=0,017$;
- una riduzione significativa del rischio assoluto di mortalità complessiva: metformina 13,5 eventi/1000 anni paziente rispetto al solo regime alimentare 20,6 eventi/1000 anni paziente ($p=0,011$) e rispetto ai gruppi trattati in monoterapia con insulina e sulfaniluree 18,9 eventi/1000 anni paziente ($p=0,021$);
- una riduzione significativa del rischio assoluto di infarto miocardico: metformina 11 eventi/1000 anni paziente, solo regime alimentare 18 eventi/1000 anni paziente ($p=0,01$).

Per la metformina usata come terapia di seconda linea 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 e insulina ma il vantaggio clinico di questa associazione non è stato formalmente determinato.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

In seguito a una singola somministrazione orale di 1500 mg di Metformina cloridrato compresse a rilascio prolungato 750 mg, si raggiunge una concentrazione di picco plasmatico medio di 1193 ng/ml con un valore mediano di 5 ore e un intervallo di 4-12 ore.

Metformina cloridrato compresse a rilascio prolungato 750 mg è stato dimostrato essere bioequivalente a Metformina cloridrato compresse a rilascio prolungato 500 mg a una dose di 1500 mg per quanto riguarda la C_{max} e AUC in soggetti sani a stomaco pieno e a digiuno.

Il prodotto bioequivalente mostra le seguenti proprietà:

Allo stato di equilibrio, similmente alle formulazioni a rilascio immediato, C_{max} e AUC non aumentano proporzionalmente alla dose somministrata. L'AUC dopo una singola somministrazione di 2000 mg di metformina in compresse a rilascio prolungato è simile a quanto osservato dopo somministrazione di 1000 mg di metformina a rilascio immediato due volte al giorno.

La variabilità soggettiva di C_{max} e AUC di metformina a rilascio prolungato è comparabile a quella osservata per metformina compresse a rilascio immediato.

Quando le compresse a rilascio prolungato sono somministrate a digiuno, l'AUC è diminuita del 30% (C_{max} e T_{max} rimangono entrambe inalterate).

L'assorbimento della metformina a rilascio prolungato non è modificato dalla composizione del pasto.

Non è stato osservato accumulo dopo somministrazioni ripetute fino a 2000 mg di metformina.

Distribuzione

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

Biotrasformazione

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

Eliminazione

L'indice di clearance renale della metformina è >400 mL/min: questo indica che la metformina viene eliminata tramite filtrazione glomerulare e secrezione tubulare. In seguito ad una dose orale, l'emivita di eliminazione terminale apparente è di circa 6,5 ore.

Quando la funzionalità 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 nel plasma.

Caratteristiche in gruppi specifici di pazienti

Compromissione renale

I dati disponibili in soggetti con insufficienza renale moderata sono scarsi e non è stato possibile fare una stima affidabile dell'esposizione sistemica alla metformina in questo sottogruppo rispetto ai soggetti con funzionalità renale normale. Pertanto, l'aggiustamento della dose deve essere eseguito in base alle considerazioni di efficacia/tollerabilità (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Magnesio stearato
Acido metacrilico - etil acrilato copolimero (1:1) dispersione 30 per cento
Macrogol
Povidone
Carmellosa sodica
Ipromellosa

6.2 Incompatibilità

Nessuna

6.3 Periodo di validità

24 mesi

6.4 Precauzioni particolari la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

750 mg:

Blister in foglio di alluminio semplice/PVC/PVDC

Confezioni di blister da 30, 60, 90 compresse a rilascio prolungato.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ELC Group s.r.o.
Karolinská 650/1, Karlín
Prague 8, 18600
Repubblica Ceca

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

049403049 - "750 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 30 Compresse In Blister Al/Pvc/Pvdc
049403052 - "750 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 60 Compresse In Blister Al/Pvc/Pvdc
049403064 - "750 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 90 Compresse In Blister Al/Pvc/Pvdc

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO