



## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

METFORMINA DOC 1000 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Compresse rivestite con film di colore da bianco a giallastro, biconvesse, di forma ovale con impresso MC su un lato e una linea di frattura sull'altro lato

La compressa può essere divisa in due parti uguali.

### 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 riescono a produrre un controllo adeguato della glicemia.

- Negli adulti, METFORMINA DOC 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 DOC 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 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 aggiustata sulla base delle misure 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 intenzione di trasferirsi da un altro agente antidiabetico orale: interrompere l'altro agente e iniziare la metformina cloridrato 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 normale dose iniziale di 500 mg o 850 mg di metformina cloridrato 2 o 3 volte al giorno, mentre la dose dell'insulina è aggiustata sulla base delle misure del glucosio nel sangue.

##### **Anziani:**

Nei soggetti anziani, a causa della potenziale riduzione della funzionalità renale, la dose di metformina cloridrato deve essere aggiustata sulla base della funzione renale. E' necessaria una valutazione regolare della funzione renale (vedere paragrafo 4.4).

##### **Compromissione renale**

La GFR deve essere valutata prima di iniziare il trattamento con metformina e, successivamente, almeno una volta l'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 esempio ogni 3-6 mesi.

GFR ml/min	Massima dose giornaliera totale (da suddividersi in 2-3 dosi giornaliere)	Considerazioni aggiuntive
60-89	3000 mg	Una riduzione della dose può essere presa in considerazione a fronte del peggioramento renale
45-59	2000 mg	I fattori che possono aumentare il rischio di acidosi lattica (vedere paragrafo 4.4) devono
30-44	1000 mg	

		essere esaminati prima di prendere in considerazione l'inizio del trattamento con metformina. La dose iniziale non deve superare metà della dose massima.
<30	-	Metformina è controindicata

### **Popolazione pediatrica:**

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

- METFORMINA DOC può essere usata nei bambini dai 10 anni di età e negli adolescenti.
- La dose abituale-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 deve essere aggiustata sulla base delle misure del 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 cloridrato 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 funzione renale come disidratazione, infezione grave, shock
- Patologie che possono causare ipossia del tessuto (in particolare patologie acute o peggioramento delle patologie croniche) come: insufficienza cardiaca scompensata, respiratoria, infarto del miocardio recente, shock
- Insufficienza epatica, intossicazione alcolica acuta, alcolismo

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

##### Acidosi lattica

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

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

In caso di disidratazione (diarrea o vomito gravi, 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, l'insufficienza 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.

##### 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.

##### 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 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 funzione renale sia stata rivalutata e riscontrata stabile, vedere paragrafi 4.2 e 4.5.

### Interventi chirurgici

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

### Popolazione pediatrica

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

Non è stato riscontrato alcun effetto di metformina cloridrato 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 cloridrato, 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 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 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 essa è usata in combinazione con l'insulina o altri antidiabetici orali (per esempio le sulfaniluree o le meglitinidi).

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

### Uso concomitante non raccomandato

#### *Alcol:*

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

#### *Agenti di contrasto iodati:*

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

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

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

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

Può essere richiesto un controllo più frequente della glicemia, specialmente all'inizio del trattamento. Se necessario, la dose della metformina può essere aggiustata durante la terapia in funzione dei relativi medicinali o interrotta.

### *Trasportatori di cationi organici (OCT)*

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

Co-somministrazione di metformina con

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

Pertanto, si consiglia cautela, specialmente nei pazienti con insufficienza renale, quando questi farmaci sono co-somministrati con metformina, poiché la concentrazione plasmatica di metformina può aumentare. Se necessario, può essere considerato un aggiustamento della dose di metformina poiché gli inibitori / induttori OCT possono alterare l'efficacia di metformina.

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

### Gravidanza

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

Una quantità limitata di dati sull'uso di metformina nelle donne incinte non ha indicato un aumento del rischio di anomalie congenite.

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

Quando una paziente ha in programma una gravidanza e durante la gravidanza stessa, si raccomanda di non trattare il diabete con metformina, ma di usare insulina per mantenere i livelli di glucosio nel sangue più vicini possibile al normale, per diminuire il rischio di malformazioni del feto.

#### Allattamento

La metformina è escreta nel latte umano. Non sono stati osservati effetti indesiderati nei neonati/allattati. Tuttavia, poiché sono disponibili solo dati limitati, l'allattamento non è raccomandato durante il trattamento con metformina. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento, tenendo conto del beneficio dell'allattamento e del potenziale rischio di effetti indesiderati nel bambino.

#### Fertilità

La fertilità dei ratti maschi o femmina non è interessata dalla metformina quando somministrata a dosi di 600 mg/kg/giorno, dose corrispondente a circa tre volte quella massima raccomandata nell'uomo sulla base del confronto tra le superfici corporee.

### **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 macchinari. Tuttavia, i pazienti devono essere avvertiti del rischio di ipoglicemia quando la metformina cloridrato è usata in combinazione con altri agenti antidiabetici (sulfaniluree, insulina o meglitinidi).

### **4.8 Effetti indesiderati**

All'inizio del trattamento le più comuni reazioni avverse osservate sono nausea, vomito, diarrea, dolore addominale e perdita di appetito, che si risolvono spontaneamente nella maggior parte dei casi. Per prevenirli, si raccomanda di prendere metformina in due o tre dosi giornaliere e di aumentare lentamente le dosi.

Le seguenti reazioni avverse possono verificarsi durante il trattamento con metformina. 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 ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); molto raro ( $< 1/10000$ ).

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 diminuzione dei livelli plasmatici durante l'uso a lungo termine di metformina. Se il paziente presenta anemia megaloblastica è raccomandabile tenere in considerazione questa eziologia.

#### Patologie del sistema nervoso:

##### *Comune*

- Alterazione 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 prevenirli, 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*

- Casi isolati di anomalie dei test della funzione epatica o epatiti che si risolvono in seguito all'interruzione di metformina.

#### Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

##### *Molto raro*

- Reazioni cutanee come eritema, prurito e orticaria.

#### Popolazione pediatrica

Nei dati pubblicati e post marketing e in studi clinici controllati su una limitata popolazione pediatrica di età compresa tra 10 e 16 anni, trattata per un anno, gli eventi avversi riportati erano simili in natura e gravità a quelli riportati negli adulti.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

#### 4.9 Sovradosaggio

Non è stata osservata ipoglicemia con dosi di metformina fino a 85 g, sebbene in tali circostanze si sia manifestata acidosi lattica. Altri sovradosaggi di metformina cloridrato 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 glucosio nel sangue, escluse insuline, biguanidi.

Codice ATC: A10BA02

##### Meccanismo d'azione

La metformina è una biguanide con effetti antiiperglicemici, 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 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;
- 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 (GLUT) finora conosciuti.

##### Effetti farmacodinamici

Negli studi clinici, l'uso di metformina è associato a un peso corporeo stabile o a una 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 e sicurezza clinica

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

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

- una significativa riduzione del rischio assoluto di complicanze correlate al diabete nel gruppo trattato con metformina cloridrato (29,8 eventi in 1000 pazienti/anno) rispetto al solo regime alimentare (43,3 eventi in 1000 pazienti/anno),  $p=0,0023$ , e rispetto ai gruppi trattati in 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 cloridrato 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 cloridrato 13,5 eventi in 1000 pazienti/anno rispetto al solo regime alimentare 20,6 eventi in 1000 pazienti/anno ( $p=0,011$ ), e rispetto ai gruppi trattati in 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 cloridrato usata come terapia di seconda linea in associazione con la sulfanilurea.

Nel diabete di tipo 1, la combinazione di metformina e insulina è stata usata su pazienti selezionati, ma il beneficio clinico di questa combinazione non è stato formalmente stabilito.

##### 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 metformina cloridrato, la  $C_{max}$  (massima concentrazione plasmatica) viene raggiunta in circa 2,5 ore ( $T_{max}$ ). La biodisponibilità assoluta di una compressa di metformina cloridrato 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 cloridrato è saturabile e incompleto. Si suppone che la farmacocinetica dell'assorbimento di metformina cloridrato sia non lineare.

Alle dosi raccomandate e agli schemi di dosaggio di metformina cloridrato, 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 cloridrato nel plasma ( $C_{max}$ ) non superavano i 4 microgrammi/ml, nemmeno alle massime dosi.

Il cibo riduce l'entità e ritarda leggermente l'assorbimento di metformina. In seguito alla somministrazione di una dose di 850 mg, sono stati osservati una concentrazione di picco nel plasma inferiore del 40%, una diminuzione del 25% 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 molto probabilmente rappresentano un compartimento secondario di distribuzione. Il volume medio di distribuzione ( $V_d$ ) è tra 63 e 276 l.

#### Biotrasformazione

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

#### Eliminazione

La clearance renale della metformina cloridrato 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 dei livelli della metformina nel plasma.

#### Caratteristiche in gruppi specifici di pazienti

##### Compromissione renale

I dati disponibili in soggetti con insufficienza renale moderata sono scarsi e non è possibile effettuare una stima affidabile dell'esposizione sistemica alla metformina in questo sottogruppo rispetto ai soggetti con normale funzionalità renale. Pertanto, l'adattamento della dose deve essere effettuato sulla base di considerazioni sull'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 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 del plasma ( $C_{max}$ ) e l'esposizione sistemica ( $AUC_{0-t}$ ) erano ridotti approssimativamente del 33% e 40%, rispettivamente confrontati con adulti diabetici che hanno ricevuto dosi ripetute 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 preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo, sulla base di studi convenzionali *sulla sicurezza, farmacologia*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità riproduttiva e sviluppo.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Povidone K90  
Magnesio stearato  
Ipromellosa  
Macrogol 6000  
Macrogol 400

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede nessuna particolare precauzione per la conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister da 60 compresse (PVC/PVdC/alluminio).

**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**

DOC Generici S.r.l.  
Via Turati 40  
20121 – Milano  
Italia

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

1000 mg compresse rivestite con film - 60 compresse – AIC 047302056

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

Data della prima autorizzazione: Settembre 2019

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Febbraio 2020