

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

GLICOREST 5 mg+500 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene:

Principi attivi:

Glibenclamide	5,00 mg
Metformina cloridrato	500,00 mg

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Diabete mellito non insulino-dipendente, non chetoacidotico, che non sia controllabile con la sola dieta o con la dieta e sulfaniluree.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

La posologia giornaliera, le modalità e la durata del trattamento vanno stabilite dal medico curante in base alla situazione glicometabolica del paziente. In linea di massima la posologia è di 1-3 compresse al giorno, suddivise ai pasti principali.

Anziani

Pazienti con età pari o superiore a 65 anni: le dosi iniziali e di mantenimento di glibenclamide devono essere attentamente aggiustate per ridurre il rischio di ipoglicemia. Il trattamento deve iniziare con la dose disponibile più bassa e se necessario aumentarla gradualmente (vedere paragrafo 4.4)

Compromissione renale

Essendo la metformina escreta dai reni, una compromissione anche lieve della funzionalità renale può accrescere considerevolmente il rischio di acidosi lattica (vedere paragrafo 4.4) ragione per la quale, 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.

La dose massima giornaliera di metformina deve essere preferibilmente suddivisa in 2-3 dosi giornaliere. I fattori che possono aumentare il rischio di acidosi lattica (vedere paragrafo 4.4) devono essere

riesaminati prima di prendere in considerazione l'inizio del trattamento con metformina in pazienti con GFR < 60 mL/min.

Qualora non fosse disponibile un dosaggio adeguato di GLICOREST, i singoli monocomponenti devono essere utilizzati al posto dell'associazione a dose fissa.

GFR mL/min	Metformina	Glibenclamide
60-89	La massima dose giornaliera è 3.000 mg. Una riduzione della dose può essere presa in considerazione a fronte del peggioramento della funzione renale.	Una ridotta funzione renale può dare luogo a fenomeni di accumulo del prodotto e quindi a maggiore frequenza di fenomeni ipoglicemici.
45-59	La massima dose giornaliera è 2.000 mg. La dose iniziale non deve superare metà della dose massima.	
30-44	La massima dose giornaliera è 1.000 mg. La dose iniziale non deve superare metà della dose massima.	
<30	Metformina è controindicata.	Glibenclamide è controindicata.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- ipersensibilità ad altre sulfonamidi ed ai loro derivati (possibili fenomeni di sensibilità crociata);
- diabete latente; diabete sospetto; diabete gestazionale, diabete insulino-dipendente, diabete chetoacidotico; coma e precoma diabetico;
- qualsiasi tipo di acidosi metabolica acuta (come acidosi lattica, chetoacidosi diabetica);
- insufficienza renale severa (GFR < 30 mL/min);
- condizioni acute che possono potenzialmente alterare la funzione renale come:
 - disidratazione,
 - infezione grave,
 - shock;
- trattamento in corso con diuretici o con agenti antipertensivi suscettibili di provocare alterazioni della funzione renale o durante una urografia endovenosa;
- affezioni cardiocircolatorie gravi (scompenso cardiaco, stato di shock cardiogeno o tossinfettivo, turbe della circolazione arteriosa periferica);
- affezioni respiratorie gravi;
- malattie acute o croniche che possano provocare ipossia tissutale come:
 - insufficienza cardiaca o respiratoria,
 - recente infarto miocardico,
 - shock;
- insufficienza surrenale;
- insufficienza epatica, intossicazione acuta da alcol, alcoolismo;
- regimi fortemente ipocalorici e, soprattutto, stati di digiuno;
- gravi malattie distrofiche; emorragie acute gravi;
- gangrena;

- durante i due giorni precedenti o seguenti un intervento chirurgico;
- gravidanza e allattamento;
- somministrazione intravascolare di agenti di contrasto iodati (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Per la presenza di un derivato sulfanilureico l'uso deve essere limitato ai pazienti con diabete mellito sintomatico insorto in età adulta e non chetogenico che non possa essere controllato con la dieta e nei quali la somministrazione di insulina non è indicata.

Il trattamento con sulfaniluree di pazienti con deficienza di G6PD può portare ad anemia emolitica. GLICOREST, contenendo glibenclamide come principio attivo, deve essere pertanto utilizzato con cautela in tali pazienti e deve essere considerata un'alternativa terapeutica.

La somministrazione di glibenclamide, in confronto al trattamento con metformina o gliclazide, è stata associata ad un aumentato rischio di mortalità cardiovascolare secondo quanto emerso dai risultati di studi epidemiologici. E' stato osservato un aumento del rischio di mortalità cardiovascolare specialmente in pazienti affetti da patologie coronariche.

Anziani

Pazienti anziani: un'età pari o superiore a 65 anni è stata indentificata come un fattore di rischio per l'ipoglicemia in pazienti trattati con sulfaniluree. L'ipoglicemia può essere difficile da riconoscere nell'anziano. Le dosi iniziali e di mantenimento di glibenclamide devono essere attentamente aggiustate per ridurre il rischio di ipoglicemia (vedere paragrafo 4.2).

Ipoglicemia

Fenomeni ipoglicemici possono manifestarsi, sebbene raramente, soprattutto in soggetti debilitati, in età avanzata, in caso di sforzi fisici inconsueti, in caso di alimentazioni irregolari o assunzione di bevande alcoliche, in caso di compromissione della funzionalità renale e/o epatica. In caso di manifestazioni ipoglicemiche (vedere paragrafo 4.8) somministrare carboidrati (zucchero); nei casi più gravi, che raramente possono arrivare fino alla perdita della coscienza, è necessario effettuare un'infusione lenta i.v. di soluzione glucosata. In concomitanza con traumi, interventi chirurgici, malattie infettive e febbrili, può rendersi necessario instaurare temporaneamente la terapia insulinica per mantenere un adeguato controllo metabolico. È opportuno tenere presente la possibilità di reazioni antabuse-simili dopo l'ingestione di bevande alcoliche.

Il trattamento deve essere sospeso 48 ore prima dell'esecuzione di una angiografia o di una urografia riprendendolo, se necessario, 48 ore dopo l'esame.

Ogni trattamento (primo trattamento o passaggio da altri ipoglicemizzanti) deve essere prescritto dal medico. Il paziente deve attenersi rigorosamente alle prescrizioni mediche circa la posologia, le modalità di assunzione, il concomitante regime dietetico e l'attività fisica. I pazienti trattati devono essere frequentemente studiati al fine di individuare eventuali fattori o condizioni capaci di indurre o di aggravare uno stato di ipossia cellulare e quindi di favorire la comparsa di una lattacidosi.

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.

I medici devono avvertire i pazienti sul rischio e sui sintomi dell'acidosi lattica.

Il rischio di tale inconveniente è più frequente nei pazienti di età superiore ai 60 anni, negli stati di insufficienza epatica e/o renale, di insufficienza cardiorespiratoria, di intossicazione etilica, di digiuno prolungato, in caso di trattamento con diuretici ed in caso di turbe gastrointestinali.

I pazienti devono essere istruiti a riconoscere **i sintomi premonitori dell'acidosi lattica (anoressia, nausea, febbre, vomito, crampi muscolari, aumento dell'ampiezza e della frequenza del respiro, malessere, dolori addominali, diarrea, eventuale obnubilamento o perdita della coscienza) e dell'ipoglicemia (cefalea, irritabilità, turbe del sonno, depressione nervosa, tremori, forte sudorazione)** onde avvertire tempestivamente il medico che deve essere altresì informato anche in caso di malattie febbrili o disturbi digestivi intercorrenti. In questo caso il medico stesso deve istituire tempestivamente i necessari accertamenti.

Visto che l'acidosi lattica può avere esito infausto, non appena si abbia il sospetto che essa si sta instaurando è necessario interrompere la somministrazione e ricoverare d'urgenza il paziente. L'osservazione di un'acidosi metabolica con evidenza di chetoacidosi in un diabetico senza particolare stato di intossicazione esogena (da salicilici, da alcool ecc.) è da considerarsi sospetta.

Pazienti con malattie mitocondriali note o sospette:

In pazienti con malattie mitocondriali note, come l'encefalopatia mitocondriale con acidosi lattica ed episodi ictus-simili (sindrome MELAS, *Mitochondrial Encephalopathy with Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes*) e diabete e sordità a trasmissione materna (MIDD, *Maternal Inherited Diabetes and Deafness*), metformina non è raccomandata a causa del rischio di esacerbazione dell'acidosi lattica e di complicanze neurologiche che possono determinare un peggioramento della malattia.

In caso di segni e sintomi indicativi di sindrome MELAS o di MIDD dopo l'assunzione di metformina, il trattamento con metformina deve essere interrotto immediatamente e deve essere effettuata una valutazione diagnostica tempestiva.

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.

Poiché un disturbo anche lieve della funzionalità renale può accrescere considerevolmente il rischio di acidosi lattica, essendo la metformina escreta dai reni, è opportuno determinare la clearance della creatinina (questa può essere definita sulla base dei livelli di creatinina sierica mediante la formula di Cockcroft-Gault) prima di iniziare il trattamento e in seguito, con frequenza regolare:

- almeno una volta l'anno nei pazienti con funzione renale normale,
- almeno due-quattro volte l'anno nei pazienti con clearance della creatinina sierica al limite inferiore del normale e nei soggetti anziani.

La diminuzione della funzione renale nei soggetti anziani è frequente e asintomatica. Un'attenzione speciale va riservata alle situazioni in cui può venire compromessa la funzione renale, ad esempio quando si inizia una terapia antipertensiva o una terapia con diuretici e quando s'inizia una terapia con FANS.

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.

Altre precauzioni

I pazienti dovranno continuare il loro regime alimentare distribuendo regolarmente l'introito di carboidrati durante il giorno. I pazienti in sovrappeso dovranno continuare il regime alimentare ipocalorico.

I test di laboratorio normalmente previsti nei casi di diabete dovranno essere eseguiti regolarmente.

Metformina può ridurre i livelli sierici di vitamina B₁₂. Il rischio di bassi livelli di vitamina B₁₂ aumenta con l'aumento della dose di metformina, della durata del trattamento e/o in pazienti con fattori di rischio noti per causare carenza di vitamina B₁₂. In caso di sospetto di carenza di vitamina B₁₂ (come anemia o neuropatia), i livelli sierici di vitamina B₁₂ devono essere monitorati. Il monitoraggio periodico della vitamina B₁₂ potrebbe essere necessario nei pazienti con fattori di rischio per carenza di vitamina B₁₂.

La terapia con metformina deve essere continuata fino a quando è tollerata e non controindicata e deve essere fornito un trattamento correttivo appropriato per la carenza di vitamina B₁₂ in linea con le attuali linee guida cliniche.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

L'azione ipoglicemizzante della sulfanilurea può essere aumentata dal dicumarolo e derivati, dagli inibitori delle monoaminossidasi, dai sulfamidici, dai chinoloni (principalmente fluorochinoloni come gatifloxacina, ciprofloxacina, ecc.), dal fenilbutazone e derivati, dal cloramfenicolo, dalla ciclofosfamide, dal probenecid, dai fibrati, dal feniramidolo e dai salicilati, dal miconazolo orale, dal sulfonpirazone, dalla perexilina e dall'ingestione di alcool in quantità elevata; essa può invece essere diminuita dall'adrenalina, dai corticosteroidi, dai contraccettivi orali, dai diuretici tiazidici, dal diazossido, dai derivati fenotiazinici, dalla fenitoina, dai barbiturici; cautela deve essere anche posta nel somministrare contemporaneamente β-bloccanti. In casi rari è stato osservato un indesiderato

potenziamento o una diminuzione dell'attività ipoglicemizzante della sulfanilurea in caso di concomitante trattamento con farmaci H₂-antagonisti.

Occorre tenere presente che le biguanidi possono potenziare l'azione degli anticoagulanti.

In corso di trattamento con β -bloccanti ed anche con clonidina, guanetidina o reserpina, la percezione dei sintomi premonitori di una crisi ipoglicemica può essere compromessa.

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.

Evitare il consumo di alcol e di farmaci contenenti alcol (vedere paragrafo 4.4).

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 iperglicemizzante intrinseca (quali glucocorticoidi (per via sistemica e locale) e simpatico-mimetici),

Può essere necessario informare il paziente ed eseguire controlli più frequenti della glicemia, soprattutto all'inizio del trattamento. Se necessario adeguare il dosaggio della metformina durante la terapia con l'altro medicinale.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

GLICOREST è controindicato in gravidanza.

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

Una quantità limitata di dati sull'impiego di metformina in gravidanza non indica un aumento del rischio di anomalie congenite. Studi sugli animali non indicano effetti dannosi per la gravidanza, lo sviluppo embrionale o fetale, il parto o lo sviluppo post-natale.

Quando la paziente programma una gravidanza e durante la gravidanza, si raccomanda di non trattare il diabete con metformina, ma con insulina per mantenere i livelli di glicemia il più vicino possibile ai livelli normali, in modo da ridurre il rischio di malformazioni fetali.

Allattamento

GLICOREST è controindicato durante l'allattamento.

La metformina è secreta nel latte materno umano. Non è stato mostrato alcun effetto della metformina in neonati/lattanti allattati da donne trattate. Tuttavia, poiché è disponibile soltanto un numero limitato di dati, l'allattamento durante il trattamento con metformina non è raccomandato.

La decisione di interrompere l'allattamento deve essere presa dopo aver valutato il vantaggio dell'allattamento al seno e il rischio potenziale di effetti avversi sul bambino.

Fertilità

La fertilità dei ratti maschi e femmine non è stata influenzata dalla metformina quando somministrata a dosi fino a 600 mg/kg/die, che corrisponde approssimativamente a tre volte la dose giornaliera massima raccomandata negli esseri umani, in rapporto alla superficie corporea.

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

GLICOREST non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Il paziente dovrà essere informato del rischio di ipoglicemia e conseguente riduzione della capacità di concentrazione e di reazione e avvertito di tenerne conto prima di guidare o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

I seguenti effetti indesiderati possono verificarsi durante il trattamento con l'associazione glibenclamide-metformina. La loro frequenza è definita come segue:

- molto comuni: $\geq 1/10$;
- comuni: $\geq 1/100$, $< 1/10$;
- non comuni: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$;
- rari: $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$;
- molto rari: $< 1/10.000$ e casi isolati.

Patologie gastrointestinali:

Molto comuni: Patologie dell'apparato gastrointestinale come nausea, vomito, diarrea, dolore addominale, perdita dell'appetito. Questi effetti indesiderati si verificano più frequentemente durante l'inizio della terapia e si risolvono spontaneamente nella maggior parte dei casi.

Per prevenirli si raccomanda di assumere GLICOREST in 1-3 dosi giornaliere durante o dopo i pasti. Anche un lento aumento del dosaggio può migliorare la tollerabilità gastrointestinale.

Patologie del sistema nervoso:

Comuni: Cefalea, alterazioni del gusto.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Molto rari: Reazioni cutanee quali eritema, prurito, orticaria, eritema multiforme, vasculite allergica.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione:

Comuni:

Molto rari: Ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4).
Acidosi lattica (vedere paragrafo 4.4).
Diminuzione/carenza di vitamina B₁₂, diminuzione dell'assorbimento di vitamina B₁₂ con diminuzione dei livelli sierici durante l'utilizzo a lungo termine. Si raccomanda di prendere in considerazione tale eziologia nei pazienti con anemia megaloblastica (vedere paragrafo 4.4).

Patologie del sistema emolinfopoietico

Molto rari: Leucopenia, trombocitopenia, agranulocitosi, anemia emolitica, aplasia midollare, pancitopenia.

Patologie epatobiliari:

Molto rari: Casi isolati di alterazioni nei test di funzionalità epatica o epatite che si risolvono in seguito a interruzione del trattamento con GLICOREST. Colestasi.

Disturbi del sistema immunitario:

Molto rari: Reazioni da ipersensibilità.

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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio si può incorrere in ipoglicemia che può arrivare sino a dare luogo a turbe del comportamento o a coma. A seconda della gravità somministrare glucosio per via orale o per via endovenosa (soluzione glucosata ipertonica) ed ospedalizzare. Si possono manifestare inoltre disturbi gastrointestinali.

Forti sovradosaggi di metformina o rischi concomitanti della metformina possono portare all'acidosi lattica. L'acidosi lattica rappresenta un caso medico di emergenza e va trattata in ospedale. Il metodo più efficace per eliminare lattato e metformina è l'emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Associazioni di antidiabetici orali.

Codice ATC: A10BD02

Nel prodotto GLICOREST si trovano associate la glibenclamide, sulfanilurea della seconda generazione, attiva a bassi dosaggi ed in grado di agire sulla cinetica secretiva dell'insulina per periodi di tempo non eccessivamente prolungati e ripetutamente ad ogni somministrazione, e la metformina, biguanide in grado di indurre una sensibilizzazione periferica all'azione dell'insulina (incremento del binding recettoriale dell'insulina, potenziamento dell'effetto post-recettoriale), un controllo dell'assorbimento enterico del glucosio, un'inibizione della neoglucogenesi e un riequilibrio del metabolismo lipidico, una riduzione dell'eccesso di peso del diabetico obeso, un'azione antiadesività piastrinica ed un'attività fibrinolitica, effetti tutti accompagnati da una maggiore tollerabilità e maneggevolezza, con ridotto rischio di iperlattacidemia, rispetto ad altre biguanidi. La complementarietà di azione esistente tra questi due principi attivi, azione stimolante sulla secrezione di insulina endogena indotta dalla sulfanilurea (punto d'attacco pancreatico), integrata dall'azione diretta della biguanide sul tessuto muscolare che promuove un netto incremento dell'utilizzazione del glucosio (punto d'attacco extra-pancreatico), ha permesso di ottenere, per un determinato rapporto posologico, un autentico effetto sinergico che ha consentito la riduzione delle dosi dei singoli componenti, grazie alla quale si evita una troppo intensa stimolazione delle β -cellule pancreatiche, cui consegue un ridotto pericolo di esaurimento funzionale dell'organo, nonché una maggiore sicurezza d'impiego e minore incidenza di effetti collaterali.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

ST 325-03
04.06.2025

GLICOREST 5 mg+500 mg compresse rivestite con film

La glibenclamide è assorbita per l'84% dal tratto gastrointestinale e viene eliminata per via digestiva ed urinaria dopo essere stata trasformata dal fegato in metaboliti inattivi; l'emivita di eliminazione è di 5 ore; si lega alle proteine plasmatiche per il 97%. La metformina, assorbita attraverso il tratto gastrointestinale, viene rapidamente eliminata per via urinaria e con le feci; non si lega alle proteine plasmatiche; non viene metabolizzata dall'organismo; la sua emivita plasmatica è di circa 2 ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I risultati degli studi di tossicità acuta effettuati nel topo e nel ratto hanno evidenziato l'assenza di sinergismo di tossicità dei due principi attivi. Il trattamento per via orale del ratto e del cane per 26 settimane non ha determinato mortalità, alterazioni dello stato di salute né diminuzione del consumo di acqua e di cibo. Il trattamento non ha influito sulla curva di crescita, sulla crasi ematica, sulla funzionalità epatica, sugli esami biochimici del sangue, sull'esame delle urine, sul peso e sull'aspetto macro-microscopico dei vari organi ed apparati. Gli studi di teratogenesi non hanno evidenziato alcun effetto tossico sulla gestazione e sui feti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Amido di mais, silice colloidale anidra, cellulosa microcristallina, gelatina, glicerolo 85 per cento, talco, magnesio stearato, ipromellosa, titanio diossido, macrogol 400.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse sono confezionate in blister PVC/Al. Ogni confezione contiene 36 compresse rivestite con film, divisibili.

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

ABIOGEN PHARMA S.p.A. - Via Meucci, 36 – Ospedaletto – Pisa

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 034576013

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Ottobre 2001/ Ottobre 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

06/2025

ST 325-03
04.06.2025