



## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

METFORMINA DOC Generici 500 mg compresse rivestite con film  
METFORMINA DOC Generici 850 mg compresse rivestite con film  
METFORMINA DOC Generici 1000 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

#### **METFORMINA DOC Generici 500 mg:**

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

#### **METFORMINA DOC Generici 850 mg:**

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

#### **METFORMINA DOC Generici 1000 mg:**

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

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

#### **METFORMINA DOC Generici 500 mg:**

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

#### **METFORMINA DOC Generici 850 mg:**

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

#### **METFORMINA DOC Generici 1000 mg:**

Comprese rivestite con film bianche, a forma di capsula, biconvesse, con una linea di incisione su entrambi i lati. La dimensione è di 20,5x8,6 mm. La compressa può essere divisa in due dosi 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 Generici compresse rivestite con film 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 Generici compresse rivestite con film può essere usata come monoterapia o in combinazione con insulina.

È stata dimostrata una riduzione delle complicazioni diabetiche nei pazienti adulti in sovrappeso con diabete di tipo 2 trattati con metformina cloridrato come terapia di prima linea dopo il fallimento della dieta (vedere paragrafo 5.1).

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

##### Adulti

##### **Adulti con normale funzione renale (GFR $\geq$ 90 ml/min)**

*Monoterapia e combinazione con altri agenti antidiabetici orali:*

Di norma la dose iniziale è di 500 mg o 850 mg di metformina cloridrato 2 o 3 volte al giorno somministrata durante o dopo i pasti.

Dopo 10 o 15 giorni la dose deve essere 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 cloridrato 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).

### **Danno 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 del danno 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 dose 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 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	-	Metformina è controindicata

### **Popolazione pediatrica:**

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

- METFORMINA DOC Generici compresse rivestite con film 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)
- Insufficienza renale grave (GFR < 30 ml/min)
- Condizioni acute con potenziale alterazione della funzione renale come:
  - o Disidratazione
  - o Infezione grave
  - o Shock
- Patologie acute o croniche che possono causare ipossia del tessuto come:
  - o Insufficienza cardiaca o respiratoria
  - o Infarto del miocardio recente
  - o Shock
- Insufficienza epatica, intossicazione 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.

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

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

### **Funzione renale**

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

### **Interventi chirurgici**

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

### **Popolazione pediatrica**

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

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 cloridrato 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 cloridrato 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 cloridrato 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. Evitare il consumo di alcool e prodotti medicinali contenenti alcool.

#### *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.

La somministrazione endovascolare di mezzi di contrasto iodati può portare a insufficienza renale, risultante nell'accumulo di metformina cloridrato ed in un aumento del rischio di acidosi lattica.

### 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.

## **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 cloridrato 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 cloridrato 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 cloridrato 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 cloridrato.

#### 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 cloridrato 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 cloridrato 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 cloridrato può agire attraverso tre meccanismi:

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

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

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

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

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

#### 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 cloridrato 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 cloridrato. 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 cloridrato 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 cloridrato 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 cloridrato è eliminata attraverso filtrazione glomerulare e secrezione tubulare. In seguito ad una dose orale, l'emivita di eliminazione terminale apparente è di circa 6,5 ore.

Quando la 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 cloridrato nel plasma.

#### 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 di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità riproduttiva.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

*Nucleo della compressa:*

povidone, magnesio stearato.

*Rivestimento:*

ipromellosa, macrogol

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente

### **6.3 Periodo di validità**

5 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**

METFORMINA DOC Generici 500 mg/850 mg:

20, 28, 30, 40, 42, 50, 56, 60, 70, 80, 84, 90, 98, 100, 120, 180, 200, 300 o 400 compresse rivestite con film in blister (PVC/PVdC/alluminio trasparente o PVC/Al trasparente), ogni blister contiene 10 o 14 compresse rivestite con film o in flaconi HDPE bianco opaco contenenti 90, 100, 400 o 500 compresse rivestite con film con chiusura in polipropilene contenente carbone attivo.

METFORMINA DOC Generici 1000 mg:

20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120 o 180 compresse rivestite con film in blister (PVC/PVdC/alluminio trasparente o PVC/Al trasparente), ogni blister contiene 10 compresse rivestite con film o in flaconi HDPE bianco opaco contenenti 60, 90, 100 o 500 compresse rivestite con film contenente carbone attivo.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

DOC Generici S.r.l.

Via Turati 40

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

METFORMINA	DOC	Generici	500 mg	compresse rivestite con film	20	compresse	in blister	Pvc/Pvdc/Al	– AIC
039066016									
METFORMINA	DOC	Generici	500 mg	compresse rivestite con film	28	compresse	in blister	Pvc/Pvdc/Al	– AIC
039066028									
METFORMINA	DOC	Generici	500 mg	compresse rivestite con film	30	compresse	in blister	Pvc/Pvdc/Al	– AIC
039066030									
METFORMINA	DOC	Generici	500 mg	compresse rivestite con film	40	compresse	in blister	Pvc/Pvdc/Al	– AIC
039066042									
METFORMINA	DOC	Generici	500 mg	compresse rivestite con film	42	compresse	in blister	Pvc/Pvdc/Al	– AIC
039066055									
METFORMINA	DOC	Generici	500 mg	compresse rivestite con film	50	compresse	in blister	Pvc/Pvdc/Al	– AIC
039066067									
METFORMINA	DOC	Generici	500 mg	compresse rivestite con film	56	compresse	in blister	Pvc/Pvdc/Al	– AIC
039066079									
METFORMINA	DOC	Generici	500 mg	compresse rivestite con film	60	compresse	in blister	Pvc/Pvdc/Al	– AIC
039066081									
METFORMINA	DOC	Generici	500 mg	compresse rivestite con film	70	compresse	in blister	Pvc/Pvdc/Al	– AIC
039066093									
METFORMINA	DOC	Generici	500 mg	compresse rivestite con film	80	compresse	in blister	Pvc/Pvdc/Al	– AIC
039066105									
METFORMINA	DOC	Generici	500 mg	compresse rivestite con film	84	compresse	in blister	Pvc/Pvdc/Al	– AIC
039066117									
METFORMINA	DOC	Generici	500 mg	compresse rivestite con film	90	compresse	in blister	Pvc/Pvdc/Al	– AIC
039066129									
METFORMINA	DOC	Generici	500 mg	compresse rivestite con film	98	compresse	in blister	Pvc/Pvdc/Al	– AIC
039066131									
METFORMINA	DOC	Generici	500 mg	compresse rivestite con film	100	compresse	in blister	Pvc/Pvdc/Al	– AIC
039066143									
METFORMINA	DOC	Generici	500 mg	compresse rivestite con film	120	compresse	in blister	Pvc/Pvdc/Al	– AIC
039066156									
METFORMINA	DOC	Generici	500 mg	compresse rivestite con film	200	compresse	in blister	Pvc/Pvdc/Al	– AIC
039066168									
METFORMINA	DOC	Generici	500 mg	compresse rivestite con film	300	compresse	in blister	Pvc/Pvdc/Al	– AIC
039066170									
METFORMINA	DOC	Generici	500 mg	compresse rivestite con film	400	compresse	in blister	Pvc/Pvdc/Al	– AIC
039066182									
METFORMINA	DOC	Generici	850 mg	compresse rivestite con film	20	compresse	in blister	Pvc/Pvdc/Al	– AIC
039066194									
METFORMINA	DOC	Generici	850 mg	compresse rivestite con film	28	compresse	in blister	Pvc/Pvdc/Al	– AIC
039066206									
METFORMINA	DOC	Generici	850 mg	compresse rivestite con film	30	compresse	in blister	Pvc/Pvdc/Al	– AIC
039066218									
METFORMINA	DOC	Generici	850 mg	compresse rivestite con film	400	compresse	in blister	Pvc/Pvdc/Al	– AIC
039066220									
METFORMINA	DOC	Generici	850 mg	compresse rivestite con film	42	compresse	in blister	Pvc/Pvdc/Al	– AIC
039066232									
METFORMINA	DOC	Generici	850 mg	compresse rivestite con film	50	compresse	in blister	Pvc/Pvdc/Al	– AIC
039066244									
METFORMINA	DOC	Generici	850 mg	compresse rivestite con film	56	compresse	in blister	Pvc/Pvdc/Al	– AIC
039066257									
METFORMINA	DOC	Generici	850 mg	compresse rivestite con film	60	compresse	in blister	Pvc/Pvdc/Al	– AIC
039066269									
METFORMINA	DOC	Generici	850 mg	compresse rivestite con film	70	compresse	in blister	Pvc/Pvdc/Al	– AIC
039066271									
METFORMINA	DOC	Generici	850 mg	compresse rivestite con film	80	compresse	in blister	Pvc/Pvdc/Al	– AIC
039066283									
METFORMINA	DOC	Generici	850 mg	compresse rivestite con film	84	compresse	in blister	Pvc/Pvdc/Al	– AIC
039066295									
METFORMINA	DOC	Generici	850 mg	compresse rivestite con film	90	compresse	in blister	Pvc/Pvdc/Al	– AIC
039066307									
METFORMINA	DOC	Generici	850 mg	compresse rivestite con film	98	compresse	in blister	Pvc/Pvdc/Al	– AIC
039066319									
METFORMINA	DOC	Generici	850 mg	compresse rivestite con film	100	compresse	in blister	Pvc/Pvdc/Al	– AIC
039066321									
METFORMINA	DOC	Generici	850 mg	compresse rivestite con film	120	compresse	in blister	Pvc/Pvdc/Al	– AIC
039066333									
METFORMINA	DOC	Generici	850 mg	compresse rivestite con film	200	compresse	in blister	Pvc/Pvdc/Al	– AIC
039066345									





METFORMINA DOC Generici 1000 mg compresse rivestite con film 180 compresse in blister PVC/Al – AIC 039066941  
METFORMINA DOC Generici 500 mg compresse rivestite con film 180 compresse in blister PVC/PVDC/Al – AIC 039066954  
METFORMINA DOC Generici 850 mg compresse rivestite con film 180 compresse in blister PVC/PVDC/Al – AIC 039066966  
METFORMINA DOC Generici 500 mg compresse rivestite con film 100 compresse in flacone HDPE - AIC 039066978  
METFORMINA DOC Generici 500 mg compresse rivestite con film 400 compresse in flacone HDPE - AIC 039066980  
METFORMINA DOC Generici 500 mg compresse rivestite con film 500 compresse in flacone HDPE - AIC 039066992  
METFORMINA DOC Generici 850 mg compresse rivestite con film 100 compresse in flacone HDPE - AIC 044531010  
METFORMINA DOC Generici 850 mg compresse rivestite con film 400 compresse in flacone HDPE - AIC 044531022  
METFORMINA DOC Generici 850 mg compresse rivestite con film 500 compresse in flacone HDPE - AIC 044531034  
METFORMINA DOC Generici 1000 mg compresse rivestite con film 60 compresse in flacone HDPE - AIC 044531046  
METFORMINA DOC Generici 1000 mg compresse rivestite con film 100 compresse in flacone HDPE - AIC 044531059  
METFORMINA DOC Generici 1000 mg compresse rivestite con film 500 compresse in flacone HDPE - AIC 044531061  
METFORMINA DOC Generici 500 mg compresse rivestite con film 90 compresse in flacone HDPE - AIC 044531073  
METFORMINA DOC Generici 850 mg compresse rivestite con film 90 compresse in flacone HDPE - AIC 044531085  
METFORMINA DOC Generici 1000 mg compresse rivestite con film 90 compresse in flacone HDPE - AIC 044531097

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

Luglio 2009/Dicembre 2012

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Aprile 2018