



## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

METFORMINA DOC Generics 500 mg compresse a rilascio prolungato  
METFORMINA DOC Generics 750 mg compresse a rilascio prolungato  
METFORMINA DOC Generics 1000 mg compresse a rilascio prolungato

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

METFORMINA DOC Generics 500 mg compresse a rilascio prolungato  
Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 500 mg di metformina cloridrato corrispondente a 390 mg di metformina base.

METFORMINA DOC Generics 750 mg compresse a rilascio prolungato  
Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 750 mg di metformina cloridrato corrispondente a 585 mg di metformina base.

METFORMINA DOC Generics 1000 mg compresse a rilascio prolungato  
Ogni compressa a rilascio prolungato 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 a rilascio prolungato.  
METFORMINA DOC Generics 500 mg compresse a rilascio prolungato  
Compresse di colore da bianco a biancastro, rotonde (12.10mm - 12.50mm), con impresso "16" e "C".

METFORMINA DOC Generics 750 mg compresse a rilascio prolungato  
Compresse di colore da bianco a biancastro, a forma di capsula (18.80mm x 9.30mm - 19.20mm x 9.70mm), con impresso "15" e "C".

METFORMINA DOC Generics 1000 mg compresse a rilascio prolungato  
Compresse di colore da bianco a biancastro, a forma di capsula (22.30mm x 10.30 mm – 22.70mm x 10.70 mm), con impresso "14" e "C".

### 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. METFORMINA DOC Generics può essere usata come monoterapia o in combinazione con altri agenti antidiabetici orali o con insulina.

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

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

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

##### **Monoterapia e combinazione con altri agenti antidiabetici orali per il trattamento del diabete di tipo 2.**

- Di norma la dose iniziale di METFORMINA DOC Generics è di una compressa da 500 mg presa una volta al giorno durante la cena.
- Dopo 10 o 15 giorni è raccomandato un aggiustamento della dose sulla base dei livelli di glucosio nel sangue. Un lento incremento della dose può migliorare la tollerabilità gastrointestinale.  
La dose massima raccomandata di metformina cloridrato è di 2000 mg al giorno durante la cena.
- METFORMINA DOC Generics 750 mg e 1000 mg è indicata per la terapia di mantenimento nei pazienti attualmente trattati con metformina compresse (a rilascio prolungato o immediato). In caso di sostituzione del medicinale, la dose giornaliera di METFORMINA DOC Generics deve essere equivalente alla dose attuale di metformina cloridrato.
- La dose può essere aumentata di 500 mg a intervalli di 10-15 giorni fino a una dose massima di 2000 mg assunta una volta al giorno durante la cena.

- Se la dose giornaliera di 2000 mg di metformina cloridrato compresse a rilascio prolungato non fornisce un adeguato controllo glicemico, può essere utilizzata al suo posto metformina cloridrato a rilascio immediato fino a una dose massima di 3000 mg.
- In pazienti già trattati con metformina, la dose iniziale di METFORMINA DOC Generics dovrebbe essere equivalente alla dose giornaliera di metformina a rilascio immediato. Nei pazienti trattati con una dose di metformina superiore ai 2000 mg al giorno di compresse a rilascio immediato, non è raccomandato il passaggio a METFORMINA DOC Generics.
- In caso di sostituzione di un altro medicinale antidiabetico orale con METFORMINA DOC Generics, il precedente medicinale deve essere interrotto e METFORMINA DOC Generics deve essere utilizzata 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 dose iniziale usuale di METFORMINA DOC Generics 500 mg è una compressa assunta una volta al giorno durante la cena, mentre la dose dell'insulina è aggiustata sulla base delle misure del glucosio nel sangue. METFORMINA DOC Generics 750 e 1000 mg può essere considerata una volta che il dosaggio è stato determinato.

#### *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 dose giornaliere)	Considerazioni aggiuntive
60-89	2000 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*

A causa della mancanza di dati, METFORMINA DOC Generics non dovrebbe essere assunta dai bambini.

#### **Metodo di somministrazione**

Uso orale.

METFORMINA DOC Generics va deglutita intera con sufficiente liquido. Le compresse non devono essere tagliate, frantumate o masticate.

#### **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, insufficienza respiratoria, infarto del miocardio recente, shock
- Insufficienza epatica, intossicazione alcolica acuta, alcolismo
- La metformina deve essere sospesa prima o durante l'esame; non deve essere ripresa per almeno 48 ore dopo l'esame e può quindi essere ripresa a condizione che la funzione renale sia rivalutata e trovata stabile (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

#### **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 includono 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 immediatamente 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 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 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).

La 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 portata avanti fino a quando è tollerata e non controindicata e deve essere fornito un appropriato trattamento correttivo per la carenza di vitamina B12 in accordo alle attuali linee guida cliniche

Il rivestimento della compressa può essere visto nelle feci. Informare il paziente.

Eccipienti

Questo farmaco contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per singola compressa a rilascio prolungato, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

#### **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) 2, 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 di metformina deve essere modificata durante e dopo l'interruzione del trattamento con il relativo medicinale.

###### *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, trimetoprim, 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 fino a 600 mg/kg/giorno, dose circa tre volte superiore a quella massima raccomandata giornalmente 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 altera la capacità di guidare veicoli e 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**

I dati clinici e di post-marketing evidenziano che le reazioni avverse osservate in pazienti trattati con METFORMINA DOC Generics sono simili per tipologia e gravità a quelle osservate in pazienti trattati con metformina compresse a rilascio immediato.

All'inizio del trattamento le più comuni reazioni avverse sono nausea, vomito, diarrea, dolore addominale e perdita di appetito, che si risolvono spontaneamente nella maggior parte dei casi. Per prevenirli, si raccomanda di aumentare gradualmente la dose.

Le seguenti reazioni avverse possono verificarsi durante il trattamento con metformina. Le frequenze sono definite come segue:

molto comune (>1/10); comune (≥1/100, <1/10); non comune (≥1/1000, <1/100); raro (≥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 durante o dopo i pasti. Un graduale incremento della dose può anche migliorare la tollerabilità del medicinale nel tratto 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.

##### 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**

Non è stata osservata ipoglicemia con dosi di metformina fino a 85 g, sebbene in tali circostanze si sia manifestata acidosi lattica. Alti 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. Biguanidi.

Codice ATC: A10BA02

#### Meccanismo d'azione

La metformina è un antidiabetico del gruppo dei derivati biguanidi, 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 in compresse a rilascio immediato 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, a dosi terapeutiche, riduce i livelli di colesterolo totale, di colesterolo LDL e dei trigliceridi.

### Efficacia 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 e nei pazienti diabetici in sovrappeso trattati con metformina come terapia di prima linea dopo il fallimento della dieta.

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, rispetto al 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.

Risultati di studi clinici confermano l'efficacia della metformina in pazienti con sindrome dell'ovaio policistico (PCOS):

- diminuzione dell'intensità delle lesioni cutanee (acne, irtutismo) nel corso della PCOS;
- normalizzazione della comparsa e della regolarità dei cicli mensili;
- induzione dell'ovulazione e aumento della frequenza di ovulazione.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

Dopo una dose orale di metformina cloridrato in compresse a rilascio prolungato, l'assorbimento è significativamente ritardato rispetto alle compresse a rilascio immediato e la massima concentrazione plasmatica viene raggiunta dopo 7 ore ( $T_{max}$ ).  $T_{max}$  per la somministrazione della compressa a rilascio immediato è di 2,5 ore.

Allo stato stazionario, come per il prodotto a rilascio immediato,  $C_{max}$  e AUC non aumentano proporzionalmente alla dose somministrata. Il valore di AUC dopo una singola somministrazione orale di 2000 mg di compresse a rilascio prolungato di metformina cloridrato è simile a quello osservato dopo 1000 mg di compresse a rilascio immediato di metformina cloridrato due volte al giorno.

La variabilità intrapersonale di  $C_{max}$  e AUC per le compresse a rilascio prolungato di metformina cloridrato è paragonabile a quella osservata con le compresse a rilascio immediato di metformina cloridrato.

In caso di compresse a rilascio prolungato assunte a stomaco vuoto, l'AUC è ridotta del 30% (senza influenzare né  $C_{max}$  né  $T_{max}$ ).

Il cibo non influenza l'assorbimento di metformina a rilascio prolungato. Dopo somministrazione ripetuta di metformina cloridrato sotto forma di compresse a rilascio prolungato, in dosi fino a 2000 mg, non è stato osservato alcun accumulo del prodotto.

### Distribuzione

Il legame alle proteine plasmatiche è trascurabile. La metformina si distribuisce all'interno degli eritrociti. La massima concentrazione nel sangue è inferiore a quella plasmatica e compare approssimativamente allo stesso tempo. I globuli rossi molto probabilmente rappresentano il compartimento secondario più importante di distribuzione. Il volume medio di distribuzione (Vd) 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

##### Insufficienza 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).

### **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**

METFORMINA DOC Generics 500 mg, compresse a rilascio prolungato  
Croscarmellosa sodica  
Ipromellosa 2208  
Cellulosa microcristallina PH 101  
Magnesio stearato

METFORMINA DOC Generics 750 mg, compresse a rilascio prolungato  
Croscarmellosa sodica  
Ipromellosa 2208  
Cellulosa microcristallina PH 101  
Silice colloidale anidra  
Magnesio stearato

METFORMINA DOC Generics 1000 mg, compresse a rilascio prolungato  
Croscarmellosa sodica  
Ipromellosa 2208  
Silice colloidale anidra  
Magnesio stearato  
Idrogeno fosfato di calcio anidro non macinato  
Povidone K90  
Alcol isopropilico

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

METFORMINA DOC Generics 500 mg, compresse a rilascio prolungato  
2 anni

METFORMINA DOC Generics 750 mg e 1000 mg, compresse a rilascio prolungato  
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 PVC/PVDC/Alluminio in astucci di cartone.  
Blister da 60 compresse a rilascio prolungato.

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  
20121 – Milano  
Italia

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

AIC 048259016 - 500 mg compresse a rilascio prolungato- 60 compresse  
AIC 048259028 - 750 mg compresse a rilascio prolungato- 60 compresse  
AIC 048259030- 1000 mg compresse a rilascio prolungato- 60 compresse

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

Gennaio 2023

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Luglio 2023