

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

GLUCOPHAGE UNIDIE 500 mg compresse a rilascio prolungato  
GLUCOPHAGE UNIDIE 750 mg compresse a rilascio prolungato  
GLUCOPHAGE UNIDIE 1000 mg compresse a rilascio prolungato

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

500 mg: Ogni compressa a rilascio prolungato contiene metformina cloridrato 500 mg corrispondente a 390 mg di metformina base.

750 mg: Ogni compressa a rilascio prolungato contiene metformina cloridrato 750 mg corrispondente a 585 mg di metformina base.

1000 mg: Ogni compressa a rilascio prolungato contiene metformina cloridrato 1000 mg corrispondente a 780 mg di metformina base.

Per la lista completa degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1 "Lista degli eccipienti".

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse a rilascio prolungato.

500 mg: compresse di colore bianco-biancastro, a forma di capsule, biconvesse, con la scritta "500" incisa su una faccia

750 mg: compresse di colore bianche-biancastro, a forma di capsule, biconvesse, con la scritta "750" incisa su una faccia

1000 mg: compresse di colore bianco-biancastro, a forma di capsule, biconvesse, con la scritta "1000" incisa su una faccia.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento del diabete mellito di Tipo 2 nei pazienti intolleranti a dosi efficaci di metformina a rilascio immediato per la comparsa di effetti collaterali gravi di tipo gastrointestinali e in pazienti nei quali l'insorgenza di tali effetti impedisca il raggiungimento della dose ottimale di metformina. GLUCOPHAGE UNIDIE può essere utilizzato in monoterapia o in combinazione con altri antidiabetici orali o con l'insulina.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### *Posologia*

##### *Monoterapia e combinazione con altri farmaci antidiabetici orali*

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

Di norma la dose iniziale è una compressa di GLUCOPHAGE UNIDIE 500 mg una volta al giorno. Dopo 10-15 giorni la dose va adeguata sulla base del tasso ematico di glucosio. Un graduale aumento del dosaggio può migliorare la tollerabilità gastrointestinale. La dose massima raccomandata è di 4 compresse GLUCOPHAGE UNIDIE 500 mg al giorno.

Gli aumenti della dose devono essere di 500 mg ogni 10-15 giorni, fino a un massimo di 2000 mg una volta al giorno con il pasto della sera. Se non si raggiunge il controllo della glicemia con GLUCOPHAGE UNIDIE 2000 mg in un'unica somministrazione giornaliera, dovrebbe essere preso in considerazione il trattamento con GLUCOPHAGE UNIDIE 1000 mg, due volte al giorno, assunto con il cibo. Se non si raggiunge ancora il controllo glicemico, i pazienti dovrebbero passare a trattamento con metformina standard compresse, fino alla massima dose di 3000 mg al giorno.

Nei pazienti già in trattamento con metformina compresse, la dose iniziale di GLUCOPHAGE UNIDIE dovrebbe essere equivalente alla dose giornaliera di metformina a rilascio immediato. Il passaggio a GLUCOPHAGE UNIDIE non è raccomandato nei pazienti già in trattamento con metformina a dosi superiori a 2000 mg al giorno.

Nel caso di pazienti per i quali si intenda eseguire il passaggio da un altro agente antidiabetico a GLUCOPHAGE UNIDIE: interrompere l'assunzione dell'altro agente ed iniziare l'assunzione di GLUCOPHAGE UNIDIE alle dosi sopra indicate.

GLUCOPHAGE UNIDIE 750 mg e 1000 mg vanno utilizzati in quei pazienti già in trattamento con metformina (a rilascio prolungato o immediato).

La dose di GLUCOPHAGE UNIDIE 750 mg o 1000 mg dovrebbe corrispondere alla dose giornaliera di metformina (a rilascio prolungato o immediato), fino ad una dose massima di 1500 mg o 2000 mg rispettivamente, assunti col pasto serale.

#### *Combinazione con l'insulina*

La metformina cloridrato e l'insulina possono essere usate in associazione per migliorare il controllo del tasso ematico di glucosio. La metformina cloridrato viene somministrata alla dose iniziale normale di GLUCOPHAGE UNIDIE 500 mg compresse 1 volta al giorno, mentre la dose di insulina viene adeguata sulla base della glicemia.

Nei pazienti già in trattamento con metformina ed insulina in associazione, la dose di GLUCOPHAGE UNIDIE 750 mg o 1000 mg dovrebbe essere equivalente alla dose giornaliera delle compresse di metformina fino ad una dose massima di 1500 mg o 2000 mg rispettivamente, assunti col pasto serale, mentre la dose di insulina viene adeguata sulla base della glicemia.

#### *Anziani*

A causa della potenziale riduzione della funzione renale nei soggetti anziani, il dosaggio di metformina cloridrato deve essere adeguato sulla base della funzione renale. Un controllo periodico della funzionalità renale è necessario (vedi paragrafo 4.4)

#### *Compromissione renale*

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

GFR mL/min	Massima dose giornaliera totale	Considerazioni aggiuntive
60-89	3000 mg	Una riduzione della dose può essere presa in considerazione a fronte del peggioramento della funzione renale.
45-59	2.000 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
30-44	1.000 mg	

		massima.
< 30	-	Metformina è controindicata.

### *Bambini*

In mancanza di dati disponibili GLUCOPHAGE UNIDIE non dovrebbe essere usato nei bambini.

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità a 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 severa (GFR < 30 mL/min).
- Condizioni acute con possibilità di alterazione della funzione renale come:
  - disidratazione,
  - infezione grave,
  - shock,
  - somministrazione intravascolare di agenti di contrasto iodati (vedere paragrafo 4.4 "Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso").
- Malattie acute o croniche che possano provocare ipossia tissutale come:
  - insufficienza cardiaca instabile o insufficienza respiratoria,
  - recente infarto miocardico,
  - shock.
- Insufficienza epatica, intossicazione acuta da alcol, alcolismo.
- Allattamento (vedere paragrafo 4.6)

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

#### ***Acidosi lattica:***

L'acidosi lattica, è 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.

### **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 la metformina cloridrato viene escretata dai reni, la clearance della creatinina (che può essere stimata dai livelli di creatinina sierica usando la formula di Cockcroft - Gault), deve essere determinata prima di iniziare il trattamento e in seguito con frequenza regolare:

- almeno una volta all'anno nei pazienti con funzione renale normale,
- almeno da due a quattro volte l'anno nei pazienti con livelli di clearance della creatinina al limite inferiore di normalità 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, una terapia con diuretici o quando si inizia una terapia con FANS.

### **Funzionalità cardiaca**

I pazienti con insufficienza cardiaca sono più a rischio di ipossia ed insufficienza renale. Nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica stabile, la metformina può essere utilizzata attuando un regolare monitoraggio della funzionalità cardiaca e renale.

Nei pazienti con insufficienza cardiaca acuta ed 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 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 di 48 ore successive all'intervento chirurgico, o al riavvio della nutrizione orale, sempre che la funzionalità renale sia stata rivalutata e riscontrata stabile.

### **Altre precauzioni**

- Tutti i pazienti devono continuare il loro regime alimentare distribuendo regolarmente l'introito di carboidrati durante il giorno. I pazienti in sovrappeso devono continuare il regime alimentare ipocalorico.
- I test di laboratorio normalmente previsti nei casi di diabete devono essere eseguiti regolarmente.
- La metformina cloridrato da sola non provoca ipoglicemia, anche se si consiglia cautela quando viene usata in combinazione con insulina o altri antidiabetici orali (per es. sulfaniluree o meglitinidi).
- Parti della compressa possono ritrovarsi nelle feci. Il paziente dovrebbe essere avvisato che è un'evenienza normale.
- 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 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**

##### ***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 o malnutrizione,
- compromissione epatica.

Evitare il consumo di alcol o di farmaci contenenti alcol.

###### 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.

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

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

La somministrazione concomitante di metformina con:

- inibitori di OCT1 (come il verapamil) possono ridurre l'efficacia di metformina.
- induttori di OCT1 (come rifampicina) possono aumentare l'assorbimento gastrointestinale e l'efficacia di metformina.
- inibitori di OCT2 (come cimetidina, dolutegravir, ranolazina, trimetoprim, vandetanib, isavuconazolo) possono diminuire l'eliminazione renale di metformina e pertanto portare ad un aumento della concentrazione di metformina nel plasma.
- inibitori di entrambi OCT1 e OCT2 (come crizotinib, olaparib) possono alterare l'efficacia e l'eliminazione renale di metformina.

Si raccomanda di prestare attenzione, specialmente nei pazienti con funzione renale compromessa, quando questi farmaci sono somministrati in concomitanza con metformina, in quanto si può avere un aumento della concentrazione di metformina nel plasma. Se necessario, può essere preso in considerazione l'aggiustamento del dosaggio della metformina in quanto gli inibitori/induttori OCT possono alterare l'efficacia della metformina.

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

Glucocorticoidi (per via sistemica e locale), beta-2-agonisti, e diuretici hanno attività iperglicemizzante intrinseca. 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 farmaco.

Gli ACE-inibitori possono ridurre la glicemia. Se necessario, adeguare il dosaggio del farmaco antidiabetico durante la terapia con l'altro farmaco e all'interruzione di quest'ultimo.

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.

#### **4.6 Gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza:

L'iperglicemia non controllata nella fase periconcezionale e durante la gravidanza viene associata ad un aumento del rischio di anomalie congenite, interruzione della gravidanza, ipertensione indotta dalla gravidanza, preeclampsia e mortalità perinatale.

È importante mantenere i livelli di glucosio nel sangue il più vicino possibile alla norma durante la gravidanza, per ridurre il rischio di eventi avversi correlati all'iperglicemia per la madre e il suo bambino.

La metformina attraversa la placenta con livelli che possono raggiungere le concentrazioni materne.

Una grande quantità di dati su donne in gravidanza (più di 1000 risultati mostrati) da uno studio di coorte basato su registri e dati pubblicati (meta-analisi, studi clinici e registri) non indica un aumento del rischio di anomalie congenite né tossicità feto/neonatale dopo l'esposizione alla metformina nella fase periconcezionale e/o durante la gravidanza.

Esistono prove limitate e inconcludenti sull'effetto della metformina sull'esito del peso a lungo termine dei bambini esposti in utero. La metformina non sembra influenzare lo sviluppo sociale e motorio dei bambini fino a 4 anni di età esposti durante la gravidanza, sebbene i dati sugli esiti a lungo termine siano limitati.

Se clinicamente necessario, l'uso della metformina può essere preso in considerazione durante la gravidanza e nella fase periconcezionale in aggiunta o in alternativa all'insulina.

##### Allattamento:

La metformina cloridrato viene escreta nel latte materno umano. Non sono stati notati effetti avversi nei neonati/bambini allattati al seno. Comunque, poiché sono disponibili solo dati limitati, si raccomanda di non allattare al seno durante il trattamento con metformina. E' quindi opportuno decidere se interrompere l'allattamento al seno, tenendo in considerazione il beneficio 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 somministrata a dosi fino a 600 mg/kg/die, che sono approssimativamente pari a tre volte la massima dose giornaliera raccomandata nell'uomo calcolata in base all'area della superficie corporea.

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

GLUCOPHAGE UNIDIE in monoterapia non provoca ipoglicemia, quindi non ha effetti sulla capacità di guidare o di usare macchinari.

I pazienti dovranno tuttavia essere informati del rischio di ipoglicemia quando la metformina cloridrato viene usata in combinazione con altri farmaci antidiabetici (per es. sulfaniluree, insulina, meglitinidi).

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Nei dati di post marketing e in quelli provenienti degli studi clinici, le reazioni avverse a GLUCOPHAGE UNIDIE sono state simili in natura e severità a quelle riscontrate in trattamento con metformina a rilascio immediato.

I seguenti effetti indesiderati possono verificarsi durante il trattamento con metformina cloridrato.

La loro frequenza è definita come segue: molto comune:  $\geq 1/10$ ; comune  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ; non comune  $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ; rara  $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ; molto rara  $< 1/10.000$ , non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dati disponibili).

#### Patologie del sistema nervoso:

Comune:

- Alterazione del gusto.

#### Patologie gastrointestinali:

Molto comune:

- disturbi gastrointestinali come nausea, vomito, diarrea, dolore addominale e perdita di appetito. Questi effetti indesiderati si verificano più frequentemente durante l'inizio della terapia e si risolvono spontaneamente nella maggior parte dei casi.

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

Molto rara:

- Reazioni della cute quali eritema, prurito, orticaria.

#### Disturbi del metabolismo e della nutrizione:

Comune:

- Diminuzione/carenza di vitamina B12 (vedere paragrafo 4.4).

Molto rara:

- Acidosi lattica (vedere paragrafo 4.4 "Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso").

#### Patologie epatobiliari:

Molto rara:

- Casi isolati di alterazioni nei test di funzionalità epatica o epatite che si sono risolte in seguito a interruzione del trattamento con metformina cloridrato.

### **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 riportato all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## **4.9 Sovradosaggio**

Non sono state osservate forme di ipoglicemia con dosaggi di metformina cloridrato fino a 85 g, benché in tali circostanze sia insorta un'acidosi lattica. Forti sovradosaggi di metformina cloridrato o rischi concomitanti 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 il lattato e la metformina cloridrato è l'emodialisi.

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Antidiabetici orali.

Codice ATC: A10BA02

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

La metformina cloridrato può agire attraverso 3 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. ritardando l'assorbimento intestinale del glucosio.

La metformina cloridrato stimola la glicogenosintesi intracellulare agendo sulla glicogeno sintetasi.

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

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

### Efficacia clinica

Lo studio prospettico randomizzato (UKPDS) ha dimostrato il beneficio a lungo termine del controllo intensivo della glicemia nei 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 quanto segue:

Una riduzione significativa del rischio assoluto di complicanze correlate al diabete nel gruppo trattato con metformina cloridrato (29.8 eventi/ 1000 anni paziente) rispetto al solo regime alimentare (43.3 eventi/ 1000 anni paziente),  $p=0.0023$ , e rispetto ai gruppi trattati in monoterapia con insulina e sulfaniluree (40.1 eventi/ 1000 anni paziente),  $p=0.0034$ .

Una riduzione significativa del rischio assoluto di mortalità correlata al diabete: metformina cloridrato 7.5 eventi/1000 anni paziente, solo regime alimentare 12.7 eventi/ 1000 anni paziente,  $p=0.017$ ;

Una riduzione significativa del rischio assoluto di mortalità complessiva: metformina cloridrato 13.5 eventi/ 1000 anni paziente rispetto al solo regime alimentare 20.6 eventi/ 1000 anni paziente ( $p=0.011$ ), e rispetto ai gruppi trattati in monoterapia con insulina e sulfaniluree 18.9 eventi/ 1000 anni paziente ( $p=0.021$ );

Una notevole riduzione del rischio assoluto di infarto miocardico: metformina cloridrato 11 eventi/ 1000 anni paziente, solo regime alimentare 18 eventi/ 1000 anni paziente ( $p=0.01$ ).

Per la metformina cloridrato usata come terapia di seconda istanza in associazione con una sulfanilurea non sono stati riscontrati benefici nel risultato clinico.

Nei casi di diabete di tipo 1 è stata usata su alcuni pazienti selezionati l'associazione di metformina cloridrato e insulina ma il vantaggio clinico di questa associazione non è stato formalmente determinato.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

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

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

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

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

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

Non è stato osservato accumulo dopo somministrazioni ripetute fino a 2000 mg di metformina compresse a rilascio prolungato

Dopo singola somministrazione orale di 1500 mg di GLUCOPHAGE UNIDIE 750 mg, la concentrazione media di picco nel plasma di 1214 ng/ml, si raggiunge a una media di 5 ore (intervallo da 4 a 10 ore)

GLUCOPHAGE UNIDIE 1000 mg è bioequivalente a GLUCOPHAGE UNIDIE 500 mg alla dose di 1000 mg, relativamente a  $C_{max}$  e AUC in soggetti sani a digiuno e dopo mangiato.

Quando 1000 mg di compresse a rilascio prolungato sono somministrati dopo mangiato, l'AUC aumenta del 77% ( $C_{max}$  è aumentata del 26% e  $T_{max}$  è lievemente prolungata a 1 ora)

### Distribuzione

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

### Metabolismo

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

### Eliminazione

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

Quando la funzione renale è compromessa, la clearance renale diminuisce proporzionalmente a quella della creatinina, con conseguente prolungamento dell'emivita di eliminazione e aumento dei livelli di metformina cloridrato nel plasma.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Sulla base di studi convenzionali riguardanti la farmacologia, la sicurezza, la tossicità di dosaggi ripetuti, la genotossicità, il potenziale cancerogeno, la tossicità a livello della funzione riproduttiva, i dati preclinici non mostrano pericoli particolari per l'uomo.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

500 mg: Carmellosa sodica, Ipromellosa 100.000cP, Ipromellosa 5cP, Cellulosa microcristallina, Magnesio stearato, Acqua depurata

750 mg: Carmellosa sodica, Ipromellosa 100.000cP, Magnesio stearato, Acqua depurata

1000 mg: Carmellosa sodica, Ipromellosa 100.000cP, Magnesio stearato, Acqua depurata

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

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

Questo medicinale non richiede precauzioni particolari per la conservazione

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

500 mg: blister in PVC/PVDC Alluminio

750 mg: blister in PVC/PVDC Alluminio

1000 mg: blister in PVC/PVDC Alluminio

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Nessuna istruzione particolare.

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

Bruno Farmaceutici S.p.A. Via delle Ande, 15 – 00144 Roma

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

“500 mg compresse a rilascio prolungato” 30 compresse AIC 040628012

“500 mg compresse a rilascio prolungato” 60 compresse AIC 040628024

“750 mg compresse a rilascio prolungato” 30 compresse AIC 040628036

“750 mg compresse a rilascio prolungato” 60 compresse AIC 040628048

“1000 mg compresse a rilascio prolungato” 30 compresse AIC 040628051

“1000 mg compresse a rilascio prolungato” 60 compresse AIC 040628063

## **9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

19/10/2012

Rinnovo: 5/11/2017

## **10. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO**

Aprile 2022

## **Classe A- RR**

### **Prezzo al pubblico<sup>1</sup>:**

AIC 040628024 - "500 mg compresse a rilascio prolungato" 60 compresse: € 5,61

AIC 040628048 - "750 mg compresse a rilascio prolungato" 60 compresse: € 5,61

AIC 040628063 - "1000 mg compresse a rilascio prolungato" 60 compresse: € 5,61

---

<sup>1</sup> Prezzi al netto delle ritenute temporanee di legge