

**Modificazione dell'autorizzazione all'immissione in commercio  
del medicinale «Metforal»**

*Estratto determinazione A.I.C./N/V n. 1737 del 15 luglio 2009*

- Titolare AIC:** LABORATORI GUIDOTTI S.P.A. con sede legale e domicilio fiscale in Via Livornese, 897, 56010 - La Vettola - Pisa - Codice Fiscale 00678100504
- Medicinale:** **METFORAL**
- Variatione AIC:** 18. Sostituzione di un eccipiente con un eccipiente comparabile  
32.a Modifica dimensione lotti del prod. finito fino a 10 volte la dimensione originale del lotto approvata con la concessione dell'AIC  
33. Modifica minore della produzione del prodotto finito  
35.a Modifica del peso dello strato di copertura compresse o del peso dell'involucro capsule (forme farmaceut. orali a rilascio immediato)  
37.a Inasprimento dei limiti delle specifiche del prodotto finito  
Modifica quali-quantitativa di eccipienti

L'autorizzazione all'immissione in commercio è modificata come di seguito indicato:

E' autorizzata la modifica presentata in forma di "Umbrella variation" come di seguito specificato:

<i>Tipo II - Modifica degli eccipienti del rivestimento della compressa (sostituzione di Cellulose acetate phthalate e Diethyl phthalate con Opadry II 85F29116 clear, composto da polyvinyl alcohol (53 %), macrogol 3350 (27%), talc (20%))</i>	
<i>Tipo IA n. 35.a - Modifica del peso dello strato di copertura della compressa (da 2,770 mg a 10,882 mg)</i>	
<i>Tipo IB n. 18 - Sostituzione di un eccipiente con uno equivalente (2,941 mg/compressa di Magnesium stearate sono stati sostituiti con un'identica quantità di Colloidal anhydrous Silica)</i>	
da:	a:
<u>Composizione quail-quantitativa:</u>	<u>Composizione quail-quantitativa:</u>
<u>Nucleo</u>	<u>Nucleo</u>
Metformin Hydrochloride * 500,000 mg	Metformin Hydrochloride * 500,000 mg
Colloidal anhydrous Silica * 5,000 mg	Colloidal anhydrous Silica * 5,000 mg
Povidone 20,000 mg	Povidone 20,000 mg
Macrogol 4000 24,710 mg	Macrogol 4000 24,710 mg
Magnesium stearate 5,880 mg	Magnesium stearate 2,941 mg
	Colloidal anhydrous Silica 2,941 mg
<i>*Metformin hydrochloride could be used as pre-mixed with 1% of colloidal anhydrous silica (metformin hydrochloride+1% silica)</i>	<i>*Metformin hydrochloride could be used as pre-mixed with 1% of colloidal anhydrous silica (metformin hydrochloride+1% silica)</i>
<u>Rivestimento</u>	<u>Rivestimento</u>
Cellulose acetate phthalate 2,120 mg	Cellulose acetate phthalate 2,120 mg
Diethyl phthalate 0,650 mg	Diethyl phthalate 0,650 mg
	Opadry II 85F29116 clear # 10,882 mg
	<i># Opadry II 85F29116 clear is composed by polyvinyl alcohol (53 %), macrogol 3350 (27%), talc (20%).</i>



<i>Tipo IB n. 33 – Modifica della produzione del prodotto finito</i>	
<u>Processo di fabbricazione attuale:</u> 1) <u>preparazione della soluzione granulante</u> il macrogol 4000 viene sciolto in acqua  2) <u>preparazione del granulato</u> in granulatore a letto fluido si aggiunge il povidone alla miscela di metformina cloridrato e silice colloidale e si granula con la soluzione granulante. Si essicca fino ad un valore di L.O.D compreso tra 0.9% e 1.5% e si aggiunge magnesio stearato.  3) <u>Comprimatura</u> comprimere al peso teorico di 555 mg  4) <u>Rivestimento</u> sciogliere la cellulosa acetofalato e il dietilftalato in acetone e rivestire i nuclei in bassina.	<u>Processo di fabbricazione proposto:</u> 1) <u>preparazione della soluzione granulante</u> il macrogol 4000 viene sciolto in acqua  2) <u>preparazione del granulato</u> in granulatore a letto fluido si aggiunge il povidone alla miscela di metformina cloridrato + 1% silice colloidale e si granula con la soluzione granulante. Si essicca fino ad un valore di L.O.D < 1.5% e si aggiunge magnesio stearato e la restante quantità di silice colloidale.  3) <u>Comprimatura</u> comprimere al peso teorico di 555 mg  4) <u>Rivestimento</u> sciogliere Opadry II 85F29116 clear in acqua e rivestire i nuclei in bassina.
<i>Tipo IA n. 32.a – Modifica della dimensione dei lotti del prodotto finito</i>	
<u>Lotto attualmente autorizzato:</u> 540.000 compresse	<u>Lotto proposto:</u> 540.000 compresse 680.000 compresse
<i>Tipo IA n. 37.a – Modifica di una specifica del prodotto finito (restringimento dei limiti del dissolution test)</i>	
<u>Dissolution test a rilascio e a shelf life:</u> > 70% of the content within 45 min	<u>Dissolution test a rilascio e a shelf life:</u> > 80% of the content within 30 min

relativamente alla confezione sottoelencata:

**AIC N. 019449014 - "500 mg compresse rivestite con film" 50 compresse**

I lotti già prodotti possono essere mantenuti in commercio fino alla data di scadenza indicata in etichetta.

La presente determinazione ha effetto dal giorno successivo a quello della sua pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana.

