

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Metformina Sandoz 1.000 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 1.000 mg de hidrocloreto de metformina equivalentes a 780 mg de metformina.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimido recubierto con película blanco, ovalado, ranurado, marcados con “M 1G” en una de las caras y liso en la cara contraria.

La ranura sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución pero no para dividir en dosis iguales.

Dimensión: aproximadamente 19 mm x 10 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, especialmente en pacientes con sobrepeso cuando la dieta y el ejercicio físico por sí solos no son suficientes para un control glucémico adecuado.

- En adultos, metformina se puede utilizar como monoterapia o en combinación con otros antidiabéticos orales o con insulina.
- En niños mayores de 10 años y adolescentes, el hidrocloreto de metformina se puede utilizar como terapia única o en combinación con insulina.

Se ha observado una reducción de las complicaciones de la diabetes en pacientes adultos con diabetes tipo 2 y sobrepeso en tratamiento con metformina como terapia en primera línea tras el fracaso de la dieta (ver sección 5.1).

4.2. Posología y forma de administración

No es posible administrar una dosis de 850 mg ni de 500 mg con metformina 1.000 mg. Existen formulaciones apropiadas para dosificaciones de 850 mg y de 500 mg.

Adultos con función renal normal (TFG \geq 90 ml/min)

Monoterapia y combinación con otros antidiabéticos orales

La dosis inicial normal es de 500 mg u 850 mg de hidrocloreto de metformina 2 ó 3 veces al día administrado junto, o después de las comidas.

Después de 10 ó 15 días, se debe ajustar la dosis dependiendo de los niveles de glucosa en sangre. Un incremento paulatino de la dosis puede mejorar la tolerabilidad gastrointestinal.

En pacientes que reciben elevadas dosis de hidrocloreto de metformina (de 2 a 3 gramos por día), es posible sustituir dos comprimidos de metformina 500 mg por un comprimido de 1000 mg de metformina.

La dosis máxima diaria recomendada de hidrocloreto de metformina es de 3 g diarios repartidos en 2 ó 3 tomas.

Si se pretende cambiar a partir de otro antidiabético oral, debe dejar de tomar el otro medicamento e iniciar el tratamiento con metformina con las dosis indicadas anteriormente.

Insuficiencia renal

Se debe evaluar la TFG antes de iniciar el tratamiento con productos que contengan metformina y, al menos, una vez al año a partir de entonces. En pacientes expuestos a un mayor riesgo de posprogresión de la insuficiencia renal y en pacientes de edad avanzada, se debe evaluar la función renal con mayor frecuencia, p. ej., cada 3-6 meses.

TFG mL/min	Dosis diaria total máxima (a dividir en 2-3 dosis diarias)	Consideraciones adicionales
60-89	3.000 mg	Se puede considerar la reducción de la dosis en relación con el deterioro de la función renal
45-59	2.000 mg	Se deben revisar los factores que puedan incrementar el riesgo de acidosis láctica (ver sección 4.4) antes de considerar el inicio con metformina.
30-44	1.000 mg	La dosis inicial es, a lo sumo, la mitad de la dosis máxima.
<30	-	Metformina está contraindicada

Combinación con insulina

Es posible utilizar metformina e insulina en combinación para mejorar el control glucémico. La dosis inicial normal de hidrocóloruro de metformina son 500 mg o 850 mg administrados 2 o 3 veces al día, mientras que la dosis de insulina se adjunta en base a los niveles de glucosa en sangre.

Pacientes de edad avanzada

Debido al potencial deterioro de la función renal en los pacientes de edad avanzada, la dosis de metformina se debe ajustar según la función renal. Por tanto es necesario realizar evaluaciones frecuentes de la función renal (ver sección 4.4).

Población pediátrica

Monoterapia y combinación con insulina

Metformina se puede administrar a niños a partir de 10 años de edad y adolescentes.

La dosis inicial normal es de 500 mg u 850 mg de hidrocóloruro de metformina una vez al día, junto con o después de las comidas.

Después de 10-15 días de tratamiento, se debe ajustar la dosis dependiendo de los niveles de glucosa en sangre. Un incremento paulatino de la dosis, puede mejorar la tolerabilidad gastrointestinal.

La dosis máxima recomendada de hidrocóloruro de metformina es de 2 g diarios, repartidos en 2 ó 3 tomas.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a metformina o a alguno de los excipientes que aparecen en la sección 6.1.
- Cualquier tipo de acidosis metabólica aguda (tal como acidosis láctica, cetoacidosis diabética).
- Pre-coma diabético.
- Fallo renal grave (TFG < 30 ml/min) (ver sección 4.4).
- Trastornos agudos que puedan alterar la función renal como:
 - deshidratación,
 - infección grave,

- shock.
- Enfermedades que pueden provocar hipoxia tisular (especialmente enfermedades agudas, o empeoramiento de la enfermedad crónica) tales como:
 - fallo cardiaco descompensado,
 - fallo respiratorio,
 - infarto de miocardio reciente,
 - shock,
- Insuficiencia hepática, intoxicación alcohólica aguda, alcoholismo.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Acidosis láctica

La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara, pero grave que se produce con mayor frecuencia durante el empeoramiento agudo de la función renal, en caso de enfermedad cardiorrespiratoria o septicemia. La acumulación de metformina se produce durante el empeoramiento agudo de la función renal e incrementa el riesgo de acidosis láctica.

En caso de deshidratación (diarrea o vómitos intensos, fiebre o reducción de la ingesta de líquidos), metformina se debe interrumpir de forma temporal y se recomienda contactar con un profesional sanitario.

Los medicamentos que puedan alterar de manera aguda la función renal (como antihipertensivos, diuréticos y AINEs) se deben iniciar con precaución en los pacientes tratados con metformina. Otros factores de riesgo para la acidosis láctica son el consumo excesivo de alcohol, la insuficiencia hepática, la diabetes mal controlada, la cetosis, el ayuno prolongado y cualquier proceso asociado a hipoxia, así como el uso concomitante de medicamentos que puedan causar acidosis láctica (ver secciones 4.3 y 4.5).

Se debe informar a los pacientes o a los cuidadores acerca del riesgo de acidosis láctica. La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal, calambres musculares, astenia e hipotermia, seguidos de coma. En caso de que se sospeche de la presencia de síntomas, el paciente debe dejar de tomar metformina y buscar atención médica inmediata. Los hallazgos diagnósticos de laboratorio son una disminución del pH sanguíneo ($<7,35$), niveles de lactato plasmático aumentados (>5 mmol/l) y un aumento del desequilibrio aniónico y del cociente lactato/piruvato.

Administración de agentes de contraste yodados

La administración intravascular de medios de contraste yodados puede provocar nefropatía inducida por el contraste, que puede ocasionar la acumulación de metformina y puede aumentar el riesgo de acidosis láctica. Por tanto, la administración de metformina se debe interrumpir antes o en el momento de la prueba y no se debe reanudar hasta pasadas al menos 48 horas, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable, ver secciones 4.2 y 4.5.

Función renal

La TFG se debe evaluar antes de iniciar el tratamiento y de forma regular a partir de entonces, ver sección 4.2. Metformina está contraindicada en pacientes con TFG < 30 ml/min y se debe interrumpir de forma temporal en presencia de trastornos que alteren la función renal, ver sección 4.3.

Función cardiaca

Los pacientes con fallo cardiaco tienen mayor riesgo de hipoxia e insuficiencia renal. En pacientes con fallo cardiaco crónico estable, se puede utilizar metformina con una monitorización regular del ritmo cardiaco y función renal. Para pacientes con fallo cardiaco agudo e inestable, metformina está contraindicado (ver sección 4.3).

Cirugía

Se debe interrumpir la toma de metformina en el momento de una cirugía bajo anestesia general, espinal o epidural. El tratamiento puede reiniciarse no antes de 48 horas tras la cirugía o tras la reanudación de la nutrición oral, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

Población pediátrica

El diagnóstico de diabetes tipo 2 se debe confirmar antes de comenzar el tratamiento con metformina.

No se ha detectado efecto de metformina en el crecimiento y pubertad durante estudios clínicos controlados de un año de duración pero no hay datos disponibles a largo plazo en estos puntos específicos. Por tanto, se recomienda un seguimiento cuidadoso del efecto de metformina en estos parámetros en niños tratados con metformina, especialmente niños pre-puberales.

Niños entre 10 y 12 años

En los ensayos clínicos controlados realizados en niños y adolescentes, solamente se incluyeron 15 sujetos de 10 a 12 años de edad. Aunque la eficacia y seguridad de metformina en estos niños no difiere de la observada en adolescentes, se recomienda especial precaución al prescribirla a niños de entre 10 y 12 años.

Otras precauciones

Todos los pacientes deben seguir su dieta con una distribución regular de la ingesta de hidratos de carbono durante el día.

Los pacientes con sobrepeso deben continuar con su dieta hipocalórica.

Se deben realizar con regularidad las pruebas de laboratorio habituales para la monitorización de la diabetes.

Metformina puede reducir los niveles séricos de vitamina B12. El riesgo de disminución de la vitamina B12 aumenta con la dosis de metformina, la duración del tratamiento y/o en pacientes con factores de riesgo conocidos que causen deficiencia de vitamina B12. En caso de sospecha de deficiencia de vitamina B12 (como anemia o neuropatía), los niveles séricos de vitamina B12 deben ser monitorizados. Puede ser necesaria la monitorización periódica de los niveles séricos de vitamina B12 en pacientes con factores de riesgo para la deficiencia de vitamina B12. El tratamiento con metformina debe continuar en la medida en que este sea tolerado y no esté contraindicado y además se administre el tratamiento correctivo de la deficiencia de vitamina B12 apropiado de acuerdo con las guías clínicas vigentes.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Uso concomitante no recomendado

Alcohol

La intoxicación alcohólica está asociada con un mayor riesgo de acidosis láctica, especialmente en caso de ayuno, desnutrición o insuficiencia hepática.

Agentes de contraste yodados

La administración de metformina se debe interrumpir antes o en el momento de la prueba y no se debe reanudar hasta pasadas al menos 48 horas, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable, ver secciones 4.2 y 4.4.

Combinaciones que requieren precauciones de uso

Algunos medicamentos pueden afectar de forma adversa la función renal, lo que puede incrementar el riesgo de acidosis láctica, p. ej., los AINEs, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa (COX) II, los inhibidores de la ECA, los antagonistas del receptor de la angiotensina II y los diuréticos, en especial, los diuréticos del asa. Cuando se inicien o se utilicen estos productos en combinación con metformina, es necesario supervisar de manera estrecha la función renal.

Medicamentos con actividad intrínseca hiperglucémica (como glucocorticoides (p. ej. sistémicos y locales) y simpaticomiméticos).

Puede ser necesaria una monitorización más frecuente de la glucosa en sangre, especialmente al principio del tratamiento. Si es necesario, ajustar la dosificación de metformina durante el tratamiento con el medicamento respectivo y hasta su discontinuación.

Transportadores orgánicos de cationes (OCT)

Metformina es un sustrato de los transportadores OCT1 y OCT2

La co-administración de metformina con:

- Inhibidores de OCT1 (tales como verapamilo) puede reducir la eficacia de metformina.
- Inductores de OCT1 (tales como rifampicina) pueden incrementar la absorción gastrointestinal y la eficacia de metformina.
- Inhibidores de OCT2 (tales como cimetidina, dolutegravir, ranolazina, trimetopreim, vandetanib, isavuconazol) pueden reducir la eliminación renal de metformina y por tanto pueden llevar a un incremento en la concentración plasmática de metformina.
- Inhibidores de la OCT1 y OCT 2 (tales como crizotinib, olaparib) pueden alterar la eficacia y eliminación renal de metformina.

Se recomienda tener precaución, especialmente en pacientes con insuficiencia renal, cuando estos medicamentos se co-administran con metformina, ya que la concentración plasmática de metformina puede incrementar. Si es necesario, se puede considerar un ajuste de la dosis ya que los inhibidores/inductores OCT pueden alterar la eficacia de metformina.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

La diabetes no controlada durante el embarazo (gestacional o permanente) está asociada con el incremento del riesgo de anomalías congénitas, pérdida del embarazo, hipotensión inducida por embarazo, preeclampsia y mortalidad perinatal. Es importante mantener el nivel de glucosa en sangre lo más cercano posible a la normalidad durante el embarazo, para reducir el riesgo de complicaciones relacionadas con la hiperglicemia para la madre y su hijo. Metformina atraviesa la placenta en niveles que pueden ser tan elevados como las concentraciones de la madre.

Una gran cantidad de datos de mujeres embarazadas (más de 1.000 resultados expuestos) de un estudio con una cohorte basada en registros y datos publicados (meta-análisis, estudios clínicos y registros) indican que no existe un aumento del riesgo de anomalías congénitas ni toxicidad fetal/neonatal tras la exposición a metformina en la fase periconcepcional y/o durante el embarazo.

Existen una evidencia limitada e inconclusa del efecto de metformina sobre los resultados de peso a largo plazo en los niños expuestos en el útero. Metformina parece no afectar al desarrollo motor y social hasta 4 años de edad en niños expuestos durante el embarazo, pese a que los datos sobre resultados a largo plazo son limitados.

Los estudios en animales no indican efectos dañinos respecto al embarazo, desarrollo embrionario o fetal, parto o desarrollo postnatal (ver sección 5.3).

Si es clínicamente necesario, se puede considerar el uso de metformina durante el embarazo y en la fase periconcepcional como un tratamiento adicional o como alternativa a la insulina.

Lactancia

Metformina se excreta en leche humana. No se observaron reacciones adversas en recién nacidos o niños alimentados con leche materna. Aun así, como solamente hay datos disponibles limitados, la lactancia no se recomienda durante el tratamiento con metformina. La decisión sobre discontinuar la lactancia debe tomarse teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia y el riesgo potencial de reacciones adversas en el niño.

Fertilidad

La fertilidad de ratas masculinas o femeninas no se vio afectada por metformina cuando se administró a dosis de hasta 600 mg/kg/día, que es aproximadamente tres veces la dosis diaria máxima recomendada humana basada en las comparativas de la superficie corporal.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La monoterapia con metformina no produce hipoglucemia, por lo que en este sentido no tiene efecto en la capacidad de conducción o el manejo de maquinaria. Sin embargo, los pacientes deben ser conscientes del riesgo de hipoglucemia cuando se utiliza el hidrocloreto de metformina en combinación con otros antidiabéticos (sulfonilureas, insulina, repaglinida).

4.8. Reacciones adversas

Durante el inicio del tratamiento, los efectos adversos más comunes son náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y pérdida del apetito que se resuelven de forma espontánea en la mayoría de los casos. Para su prevención, se recomienda tomar la metformina repartido en 2 ó 3 dosis diarias y aumentar la dosis de forma paulatina.

Durante el tratamiento con metformina se pueden producir las siguientes reacciones adversas. Las frecuencias se definen del siguiente modo:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada grupo de frecuencias, se presentan las reacciones adversas en orden de gravedad decreciente.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes:

- Disminución/deficiencia de vitamina B12 (ver sección 4.4).

Muy raras:

- Acidosis láctica (ver sección 4.4).

Trastornos del sistema nervioso

- *Frecuentes:* trastorno del gusto.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: trastornos gastrointestinales tales como náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y pérdida del apetito. Estas reacciones adversas se producen con más frecuencia al inicio del tratamiento y, en la mayoría de los casos, se resuelven de manera espontánea. Para prevenir estos síntomas gastrointestinales, se recomienda tomar el hidrocloreto de metformina repartido en 2 ó 3 dosis diarias, junto con o después de las comidas. Si se incrementa la dosis paulatinamente, también puede mejorar la tolerabilidad.

Trastornos hepatobiliares

Muy raras: resultados anómalos de las pruebas de función hepática o hepatitis, que se resuelven tras la interrupción del tratamiento.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy raras: reacciones cutáneas como eritema, prurito, urticaria.

Población pediátrica

En los datos publicados y posteriores a la comercialización y en estudios clínicos controlados en una población pediátrica limitada de 10 a 16 años de edad tratados durante 1 año, los informes de eventos adversos fueron similares en naturaleza y gravedad a los informados en adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

No se han descrito casos de hipoglucemia con dosis de metformina de hasta 85 g, aunque en esas circunstancias sí se ha producido acidosis láctica. Las sobredosis masivas de metformina o la presencia de factores de riesgo concomitantes pueden producir acidosis láctica. La acidosis láctica es una urgencia médica que debe ser tratada a nivel hospitalario. El método más eficaz para eliminar el lactato y metformina del cuerpo es la hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos hipoglucemiantes excluyendo insulinas. Biguanidas
Código ATC: A10BA02.

Mecanismo de acción

Metformina es una biguanida con efectos anti-hiperglucémicos, que hace descender la glucosa en plasma basal y postprandial. No estimula la secreción de insulina, por lo que no produce hipoglucemia. Metformina reduce la hiperinsulinemia basal y, en combinación con la insulina, reduce las necesidades de esta.

Metformina ejerce su efecto antihyperglucémico por medio de múltiples mecanismos.

Metformina puede actuar por medio de 3 mecanismos:

- reducción de la producción de glucosa hepática por la inhibición de gluconeogénesis y glucogenólisis,
- incremento de la sensibilidad a la insulina en los músculos, mejorando la captación y utilización periférica de la glucosa,
- altera el recambio de glucosa en el intestino: aumenta la captación de glucosa procedente de la circulación y disminuye la absorción de glucosa procedente de los alimentos. Otros mecanismos atribuidos al intestino son el aumento de la liberación del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y la disminución de la reabsorción de ácidos biliares. Metformina altera el microbioma intestinal.

Metformina estimula la síntesis intracelular del glucógeno, actuando a nivel de la glucógeno sintasa. Metformina es un activador de la proteína quinasa adenosín monofosfato (AMPK) e incrementa la capacidad del transporte de todos los tipos de membranas transportadoras de glucosa (GLUTs) conocidas hasta la fecha.

Efectos farmacodinámicos

En los estudios clínicos, el uso de metformina se asoció tanto a un peso corporal estable o pérdida leve de peso.

En humanos, independientemente de su acción sobre la glucemia, metformina tiene efectos favorables en el metabolismo lipídico. Se ha mostrado que a dosis terapéuticas en estudios clínicos controlados a medio plazo y largo plazo metformina reduce el colesterol total, colesterol LDL y niveles de triglicéridos.

Eficacia clínica

El ensayo prospectivo aleatorizado (UKPDS) ha determinado los beneficios a largo plazo del control intensivo de glucosa en sangre en la diabetes tipo 2.

El análisis de los resultados en pacientes con sobrepeso en tratamiento con metformina, tras fracaso de sólo dieta, mostró los siguientes datos:

- reducción significativa del riesgo absoluto de cualquier complicación relacionada con la diabetes en el grupo de metformina (29,8 casos/1.000 pacientes-año) en comparación con los grupos de sólo dieta (43,3 casos/1.000 pacientes-año) $p=0,0023$, y en comparación con los grupos combinados de sulfonilurea e insulina, ambas en monoterapia (40,1 casos/1.000 pacientes-año), $p=0,0034$;
- reducción significativa del riesgo absoluto de mortalidad relacionada con la diabetes en el grupo de metformina 7,5 casos/1.000 pacientes-año, grupo de sólo dieta 12,7 casos/1.000 pacientes-año, $p=0,017$;
- reducción significativa del riesgo absoluto de mortalidad global en el grupo de metformina 13,5 casos/1.000 pacientes-año en comparación con los grupos de sólo dieta 20,6 casos/1.000 pacientes-año ($p=0,011$), y en comparación con los grupos combinados de sulfonilurea e insulina, ambas en monoterapia 18,9 casos/1.000 pacientes-año ($p=0,021$);
- reducción significativa en el riesgo absoluto de sufrir un infarto de miocardio en el grupo de metformina 11 casos/1.000 pacientes-año, grupo de sólo dieta 18 casos/1.000 pacientes-año ($p=0,01$).

No se ha demostrado un beneficio en cuanto al resultado clínico con metformina utilizada como tratamiento de segunda línea en combinación con sulfonilureas.

En diabetes tipo 1, la combinación de metformina e insulina ha sido utilizada en pacientes seleccionados, pero el beneficio clínico de esta combinación no se ha establecido formalmente.

Población pediátrica

Estudios clínicos controlados en población pediátrica de 10 a 16 años tratados durante 1 año demostraron una respuesta similar en el control glucémico que el observado en adultos.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración de una dosis oral de hidrocloreto de metformina, el tiempo hasta alcanzar la concentración plasmática máxima (t_{max}) es 2,5 h. La biodisponibilidad absoluta de un comprimido recubierto con película de metformina de 500 ó 850 mg es de, aproximadamente, el 50-60 % en sujetos sanos. Después de una dosis oral, la fracción no absorbida que se recupera en las heces es del 20-30 %.

Tras la administración oral, la absorción de metformina es saturable e incompleta. Se asume que la farmacocinética de la absorción de metformina es no lineal.

Con las dosis recomendadas de metformina y la posología habitual, se alcanzan concentraciones plasmáticas en el estado estacionario entre las 24 a 48 horas, generalmente inferiores a 1 microgramo/ml. En ensayos clínicos controlados, los niveles máximos de metformina en plasma (C_{max}) no superaban los 5 microgramos/ml, incluso con las dosis máximas.

Los alimentos reducen y ligeramente retrasan la absorción de metformina. Tras la administración de una dosis de 850 mg de hidrocloreto de metformina, se observó un descenso del 40% en la concentración plasmática máxima (C_{max}), y del 25% en el AUC, así como una prolongación de 35 minutos del tiempo hasta alcanzar la concentración plasmática máxima (t_{max}). Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos.

Distribución

La unión a proteínas plasmáticas es insignificante. Metformina se distribuye en eritrocitos. El pico de las concentraciones sanguíneas es inferior al de las plasmáticas y aparece aproximadamente en el mismo

momento. Los eritrocitos probablemente representan un compartimiento secundario de distribución. El volumen de distribución medio (Vd) oscila entre 63 y 276 litros.

Biotransformación

Metformina se excreta inalterada por vía renal. No se han identificado metabolitos en humanos.

Eliminación

El aclaramiento renal de metformina es > 400 ml/min, lo que indica que se elimina por filtración glomerular y secreción tubular. Tras la administración oral de una dosis, la semivida eliminación terminal es de, aproximadamente, 6,5 h. En caso de insuficiencia renal, el aclaramiento renal desciende de forma proporcional al de la creatinina, por lo que se prolonga la semivida de eliminación y aumenta el nivel de metformina en plasma.

Características en grupos específicos de pacientes

Insuficiencia renal

Los datos disponibles en sujetos con insuficiencia renal moderada son escasos y no se pudo realizar una estimación confiable de la exposición sistémica a metformina en este subgrupo en comparación con los sujetos con función renal normal. Por lo tanto, la adaptación de la dosis debe realizarse según consideraciones clínicas de eficacia / tolerabilidad (ver sección 4.2).

Población pediátrica

Ensayo de dosis única: tras la administración de dosis únicas de metformina de 500 mg, los pacientes pediátricos han mostrado un perfil farmacocinético similar al observado en adultos sanos.

Ensayo de dosis múltiples: los datos se limitan a un ensayo. Tras la administración repetida de dosis de 500 mg durante 7 días en pacientes pediátricos, la concentración plasmática máxima (C_{max}) y la exposición sistémica (AUC_{0-t}) se redujeron en un 33 % y un 40 %, respectivamente, en comparación con adultos diabéticos que recibieron dosis de 500 mg dos veces al día durante 14 días. Dado que la dosis se ajusta de manera individual según el control glucémico, este dato tiene una relevancia clínica limitada.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no revelan un peligro especial para el hombre en función de estudios convencionales sobre farmacología, seguridad, toxicología con dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, reproducción de la toxicidad.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Povidona K90

Estearato de magnesio

Recubrimiento

Hipromelosa

Macrogol 4000

Dióxido de titanio (E 171)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster:

comprimidos recubiertos con película envasados en blíster de PVC/aluminio.

Tamaños de envase:

- 20, 30, 60, 90, 120, 180 y 300 comprimidos recubiertos con película.

Envase de comprimidos:

Comprimidos recubiertos con película envasados en frascos de HDPE con **tapón de LDPE o tapón de PP y desecante**.

Envases con 100 y 200 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Centro Empresarial Parque Norte
Edificio Roble
c/ Serrano Galvache, 56
28033 Madrid
(España)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

82.700

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 16/04/2018

Fecha de la última renovación: 19/11/2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

09/2023