

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dianben 850 mg polvo para solución oral en sobres

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada sobre contiene 850 mg de hidrocloreto de metformina, correspondientes a 662,9 mg de metformina base.

Excipiente con efecto conocido: aspartamo.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución oral.
Polvo blanco, inodoro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

- En adultos, Dianben puede utilizarse en monoterapia o en combinación con otros antidiabéticos orales, o con insulina.
- En niños a partir de 10 años de edad y adolescentes, Dianben puede utilizarse en monoterapia o en combinación con insulina.

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

4.2 Posología y forma de administración

4.2.1 Posología

Adultos

Monoterapia y combinación con otros antidiabéticos orales

La dosis inicial habitual es 500 mg u 850 mg de hidrocloreto de metformina 2 ó 3 veces al día administrados durante o después de las comidas.

Tras 10-15 días, la posología debería ajustarse en función de los niveles de glucosa en sangre. Un aumento lento de la dosis puede mejorar la tolerancia gastrointestinal.

La dosis máxima recomendada es de 3 g de hidrocloreto de metformina al día, dividida en 3 tomas.

Si se pretende administrar Dianben en sustitución de otro antidiabético oral: suspender la terapia anterior e iniciar la terapia con metformina a la posología indicada anteriormente.

Combinación con insulina

La metformina y la insulina pueden ser utilizadas en terapia combinada para lograr un mejor control de la glucosa en sangre. El hidrocloreto de metformina se administra a la dosis inicial habitual de 500mg u 850 mg 2 ó 3 veces al día, mientras que la posología de insulina se ajusta en función de los niveles de glucosa en sangre.

Pacientes de edad avanzada

Debido a la posible reducción de la función renal en pacientes de edad avanzada, la posología de metformina debería ajustarse según la función renal. Es necesaria una evaluación regular de la función renal (ver sección 4.4).

Pacientes con insuficiencia renal

La metformina puede ser usada en pacientes con insuficiencia renal moderada, estadio 3a (aclaramiento de creatinina 45–59 ml/min o tasa estimada de filtrado glomerular 45-59 ml/min/1,73m²) solamente en ausencia de otras condiciones que puedan aumentar el riesgo de acidosis láctica y con los siguientes ajustes de dosis:

La dosis inicial es 500 mg o 850 mg de hidrocloreto de metformina, una vez al día. La dosis máxima es de 1000 mg al día dividida en 2 tomas. La función renal debe ser estrechamente controlada (cada 3-6 meses).

El tratamiento con metformina debe ser interrumpido inmediatamente si el aclaramiento de creatinina o la tasa estimada de filtrado glomerular disminuyen a <45 ml/min o < 45 ml/min/1,73m² respectivamente.

Población pediátrica

Monoterapia y combinación con insulina

- Dianben puede utilizarse en niños a partir de 10 años de edad y adolescentes.
- La dosis inicial habitual es de 500 mg u 850 mg de hidrocloreto de metformina una vez al día, administrada durante o después de las comidas.

Tras 10-15 días, la dosis debería ajustarse en función de los valores de glucosa en sangre. Un aumento lento de la dosis puede mejorar la tolerabilidad gastrointestinal. La dosis máxima recomendada de hidrocloreto de metformina es de 2 g al día, administrados en 2 ó 3 tomas.

4.2.2 Forma de administración

Se debe verter el polvo en un vaso y añadirse 150 ml de agua para obtener una solución de transparente a ligeramente opalescente. La solución se debe tomar inmediatamente después de la preparación. En caso necesario, se puede remover la solución.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a la metformina o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Cetoacidosis diabética, precoma diabético.
- Fallo renal moderado (estadio 3b) y grave o disfunción renal (aclaramiento de creatinina < 45 ml/min o tasa estimada de filtrado glomerular < 45 ml/min/1,73m²).
- Cuadros clínicos agudos con potencial para alterar la función renal tales como: deshidratación, infección grave, shock.
 - Enfermedad que puede provocar hipoxia tisular (especialmente enfermedad aguda o empeoramiento de una enfermedad crónica) como: insuficiencia cardíaca descompensada, insuficiencia respiratoria, 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 (alta tasa de mortalidad en ausencia de un tratamiento precoz) que puede aparecer por acumulación de metformina. Los casos

descritos de acidosis láctica en pacientes tratados con metformina han ocurrido principalmente en pacientes diabéticos con un fallo renal o un empeoramiento agudo de la función renal. Se debe prestar especial precaución en situaciones donde la función renal pueda alterarse por ejemplo en el caso de deshidratación (diarrea grave o vómitos), o cuando se inicia una terapia antihipertensiva o terapia diurética y cuando se empieza una terapia con un medicamento antiinflamatorio no esteroideo (AINEs). En las condiciones agudas enumeradas, el tratamiento con metformina debe ser temporalmente interrumpido.

Otros factores de riesgo deben considerarse para evitar la acidosis láctica como la diabetes mal controlada, cetosis, ayuno prolongado, consumo excesivo de alcohol, insuficiencia hepática y cualquier estado asociado con la hipoxia (como insuficiencia cardiaca descompensada, infarto agudo de miocardio) (ver también sección 4.3).

Debe tenerse en cuenta el riesgo de acidosis láctica en caso de signos inespecíficos como calambres musculares, trastornos digestivos como dolor abdominal y astenia grave. Se debe instruir a los pacientes que notifiquen inmediatamente a sus médicos si aparecen estos signos, especialmente si previamente los pacientes han tenido buena tolerancia a la metformina. Se debe interrumpir el tratamiento con metformina, al menos temporalmente, hasta que se aclare la situación. La reintroducción de la metformina debe ser considerada teniendo en cuenta el índice beneficio/riesgo a nivel individual así como la función renal.

Diagnóstico:

La acidosis láctica se caracteriza por una disnea acidótica, dolor abdominal e hipotermia seguido por coma. Los resultados diagnósticos de laboratorio incluyen la reducción del pH sanguíneo, unos niveles de lactato en plasma superiores a 5 mmol/l, y un incremento del desequilibrio aniónico (anión gap) y de la relación lactato/piruvato. En caso de acidosis láctica, el paciente debe ser hospitalizado inmediatamente (ver sección 4.9).

Los médicos deben advertir a los pacientes del riesgo y de los síntomas de una acidosis láctica.

Función renal

Debido a que la metformina se elimina por el riñón, el aclaramiento de creatinina (éste puede estimarse a partir de los niveles de creatinina en suero utilizando la fórmula Cockcroft-Gault) o de la tasa estimada de filtrado glomerular debe determinarse antes de iniciarse el tratamiento y regularmente desde su inicio:

- al menos una vez al año en pacientes con función renal normal,
- al menos de dos a cuatro veces al año en pacientes con un aclaramiento de creatinina próximo al límite inferior del valor normal y en pacientes de edad avanzada.

La metformina está contraindicada en caso de que el aclaramiento de creatinina sea < 45 ml/min, (tasa estimada de filtrado glomerular < 45 ml/min/1,73m²) (ver sección 4.3).

En pacientes de edad avanzada, la función renal disminuida es frecuente y asintomática. Debe tenerse especial cuidado en situaciones en las que la función renal pueda alterarse, por ejemplo, en caso de deshidratación, o al iniciar un tratamiento antihipertensor o un tratamiento diurético y al iniciar un tratamiento con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

En estos casos, también se recomienda revisar la función renal antes de iniciar el tratamiento con metformina.

Función cardiaca:

Los pacientes con insuficiencia cardiaca tienen más riesgo de sufrir hipoxia e insuficiencia renal. En pacientes con insuficiencia cardiaca crónica estable, la metformina puede ser usada con una monitorización regular de la función cardiaca y renal.

En pacientes con insuficiencia cardiaca inestable y aguda, la metformina está contraindicada (ver sección 4.3).

Administración de medios de contraste yodados

La administración intravascular de medios de contraste yodados en exploraciones radiológicas puede desembocar en un fallo renal. Esto puede dar lugar a acumulación de metformina y aumentar el riesgo de acidosis láctica. En pacientes con tasa estimada de filtrado glomerular > 60 ml/min/1,73 m², el tratamiento con metformina debe suspenderse antes o en el momento de la exploración y no debe reanudarse hasta **al menos** pasadas 48 horas, y sólo tras haber re-evaluado la función renal y que no se haya deteriorado aún más (ver sección 4.5).

En pacientes con alteración renal moderada (tasa estimada de filtrado glomerular entre 45 y 60 ml/min/1,73m²), el tratamiento con metformina debe ser interrumpido 48 horas antes de la administración del medio de contraste yodado y no debe reiniciarse el tratamiento hasta **al menos** pasadas 48 horas, y sólo tras haber re-evaluado la función renal y que no se haya deteriorado aún más (ver sección 4.5).

Cirugía

El tratamiento con metformina debe interrumpirse 48 horas antes de una intervención quirúrgica programada con anestesia general, raquídea o peridural. El tratamiento puede reiniciarse no antes de 48 horas después de la intervención quirúrgica o tras la reanudación de la alimentación oral, y sólo si la función renal se ha restablecido.

4.4.1 Población pediátrica

El diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 debe ser confirmado antes de iniciar el tratamiento con metformina.

Durante los ensayos clínicos controlados de un año de duración no se han detectado efectos de la metformina en el crecimiento o en la pubertad pero no se dispone de información a largo plazo sobre estos casos específicos. Por consiguiente, se recomienda un seguimiento cuidadoso de los efectos de la metformina en estos parámetros en niños tratados con metformina, especialmente en niños en edades comprendidas entre 10 y 12 años.

Niños entre 10 y 12 años de edad

Solamente 15 individuos con edades comprendidas entre 10 y 12 años fueron incluidos en los estudios clínicos controlados llevados a cabo en niños y adolescentes. Aunque la eficacia y seguridad de metformina en estos niños no difirieron de la eficacia y seguridad en niños mayores y adolescentes, se recomienda especial precaución al prescribirla a niños con edades comprendidas entre 10 y 12 años.

Otras precauciones

Todos los pacientes deben continuar su dieta con una distribución regular de la ingesta de carbohidratos durante el día. Los pacientes con sobrepeso deben continuar con su dieta hipocalórica.

Deberán realizarse regularmente las pruebas de laboratorio habituales para el control de la diabetes.

La metformina no provoca por sí sola hipoglucemia; no obstante, se recomienda precaución cuando se utiliza en combinación con insulina u otros antidiabéticos orales (ej. sulfonilureas o meglitinidas).

Contenido de aspartamo

Dianben polvo para solución oral contiene aspartamo, una fuente de fenilalanina. Se recomienda considerar este hecho antes de iniciar el tratamiento en pacientes con fenilcetonuria.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se recomienda el uso concomitante con

Alcohol

La intoxicación alcohólica aguda se asocia a un aumento del riesgo de acidosis láctica, especialmente en caso de: ayuno o desnutrición, insuficiencia hepática.

Evitar el consumo de alcohol y medicamentos que contengan alcohol.

Medios de contraste yodados

La administración intravascular de medios de contraste yodados puede producir un fallo renal que desemboque en la acumulación de metformina y en un riesgo mayor de acidosis láctica.

En pacientes con una tasa estimada de filtrado glomerular > 60 ml/min/1,73 m², el tratamiento con metformina debe suspenderse antes o en el momento de la exploración y no debe reanudarse hasta **al menos** pasadas 48 horas, y sólo tras haber re-evaluado la función renal y no se haya deteriorado aún más (ver sección 4.4).

En pacientes con alteración renal moderada (tasa estimada de filtrado glomerular entre 45 y 60 ml/min/1,73m²), el tratamiento con metformina debe ser interrumpido 48 horas antes de la administración del medio de contraste yodado y no debe reiniciarse el tratamiento hasta **al menos** pasadas 48 horas, y sólo tras haber re-evaluado la función renal y que no se haya deteriorado aún más.

Combinaciones que requieren precauciones de empleo

Medicamentos con actividad hiperglucémica intrínseca (ej. glucocorticoides (vías sistémica y local) y simpaticomiméticos)

Puede requerirse realizar un control más frecuente de la glucosa en sangre, especialmente al principio del tratamiento. Si es necesario, ajustar la posología de la metformina durante la terapia con el respectivo medicamento y tras su suspensión.

Diuréticos, especialmente diuréticos de asa

Pueden incrementar el riesgo de acidosis láctica debido a su potencial para disminuir la función renal.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

4.6.1 Embarazo

La diabetes no controlada durante el embarazo (gestacional o permanente) se asocia a un mayor riesgo de anomalías congénitas y mortalidad perinatal.

La información limitada sobre el uso de metformina en mujeres embarazadas no indica un mayor riesgo de anomalías congénitas. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos sobre el embarazo, el desarrollo embrionario o fetal, el parto o el desarrollo postnatal (ver la sección 5.3).

Cuando la paciente planifique quedarse embarazada y durante el embarazo, se recomienda que la diabetes no se trate con metformina, sino con insulina para mantener los niveles de glucosa en sangre lo más próximos posible a los valores normales con el fin de reducir el riesgo de malformaciones fetales.

4.6.2 Lactancia

La metformina se excreta en la leche materna. No se han observado efectos adversos en los recién nacidos/bebés con lactancia materna. Sin embargo, dado que la información disponible es limitada, la lactancia materna no se recomienda durante el tratamiento con metformina. La decisión de retirar la lactancia materna debe tomarse teniendo en cuenta los beneficios de la lactancia y el riesgo potencial de los efectos adversos en el niño.

4.6.3 Fertilidad

La fertilidad de ratas machos y hembras no se vio afectada por la metformina cuando ésta se administró a dosis tan altas como 600 mg/Kg/día, que es aproximadamente tres veces la dosis máxima diaria recomendada en humanos basándose en la comparación de la superficie corporal.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Dianben en monoterapia no provoca hipoglucemia y por tanto no produce efectos en la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

No obstante, se debe advertir al paciente de los riesgos de aparición de hipoglucemia cuando Dianben se utiliza en combinación con otros antidiabéticos (ej. sulfonilureas, insulina o meglitinidas).

4.8 Reacciones adversas

Durante el inicio del tratamiento, las reacciones adversas más frecuentes son náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal o pérdida de apetito, que se resuelven espontáneamente en la mayoría de los casos. Para prevenirlos, se recomienda tomar metformina en 2 ó 3 tomas al día e incrementar la dosis lentamente.

Durante el tratamiento con metformina pueden ocurrir las siguientes reacciones adversas. Las frecuencias se definen de la siguiente forma: muy frecuentes $\geq 1/10$; frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$; poco frecuentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$; raras $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$; muy raras $< 1/10.000$.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Trastornos del metabolismo y nutrición

Muy raras

- Acidosis láctica (ver sección 4.4).
- El uso de metformina durante periodos largos reduce la absorción y los niveles en suero de la vitamina B12. Se recomienda considerar esta etiología en pacientes que presenten anemia megaloblástica.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes

- Alteraciones del gusto.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes

- Trastornos gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarreas, dolor abdominal y pérdida de apetito. Estos trastornos aparecen con mayor frecuencia durante el inicio del tratamiento y desaparecen espontáneamente en la mayoría de los casos. Para prevenirlos se recomienda administrar metformina en 2 ó

3 tomas al día, durante o después de las comidas. Un incremento lento de la dosis también contribuye a mejorar la tolerabilidad gastrointestinal.

Trastornos hepatobiliares

Muy raras

- Se han descrito casos aislados de alteración de pruebas de la función hepática o hepatitis, que se resuelven al retirar el tratamiento con metformina.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy raras

- Reacciones cutáneas tales como eritema, prurito, urticaria.

4.8.1 Población pediátrica

En datos publicados, datos post-comercialización y en estudios clínicos controlados en una población pediátrica limitada con edades comprendidas entre 10-16 años y tratados durante 1 año, las reacciones adversas comunicadas fueron similares en naturaleza y gravedad a las observadas en adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las 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: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

No se ha observado hipoglucemia con dosis de hidrocloreuro de metformina de hasta 85 g, aunque en estas condiciones ha aparecido acidosis láctica. Una gran sobredosis de metformina o riesgos concomitantes pueden desembocar en acidosis láctica. La acidosis láctica es una urgencia médica y debe ser tratada en un hospital. El método más eficaz para eliminar los lactatos y la metformina es mediante hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos hipoglucemiantes orales. Biguanida, código ATC: A10BA02.

5.1.1 Mecanismo de acción

La metformina es una biguanida con efectos antihiperglucemiantes, que reduce la glucosa en plasma postprandial y basal. No estimula la secreción de insulina, por lo que no provoca hipoglucemia.

La metformina actúa por medio de 3 mecanismos:

- reducción de la producción hepática de glucosa mediante la inhibición de la gluconeogénesis y la glucogenólisis.
- en el músculo, incrementando la sensibilidad a la insulina, mejorando la captación de glucosa periférica y su utilización.
- y retraso de la absorción intestinal de la glucosa.

La metformina estimula la síntesis intracelular del glucógeno actuando sobre la glucógeno sintetasa.

La metformina incrementa la capacidad de transporte de todos los tipos de transportadores de membrana de glucosa (GLUT) conocidos hasta hoy.

5.1.2 Efectos farmacodinámicos

En estudios clínicos, el uso de metformina se asoció a un mantenimiento del peso corporal o una ligera disminución del mismo.

En humanos, independientemente de su acción sobre la glucemia, la metformina presenta efectos favorables sobre el metabolismo lipídico. Este hecho se ha demostrado con dosis terapéuticas en estudios clínicos controlados a medio o largo plazo: la metformina reduce el colesterol total, el colesterol LDL y los niveles de triglicéridos.

Eficacia clínica

El estudio prospectivo aleatorizado (UKPDS) ha establecido el beneficio a largo plazo de un control intensivo de la glucemia en sangre en pacientes adultos con diabetes tipo 2.

El análisis de los resultados de los pacientes con sobrepeso tratados con metformina tras el fracaso de la dieta sola, muestra:

- una reducción significativa del riesgo absoluto de complicaciones relacionadas con la diabetes en el grupo de metformina (29,8 casos/ 1.000 pacientes-año) frente a la dieta sola (43,3 casos/ 1.000 pacientes-año), $p=0,0023$, y frente a los grupos de sulfonilureas combinadas y monoterapia de insulina (40,1 casos/ 1.000 pacientes-año), $p=0,0034$;
- una reducción significativa del riesgo absoluto de mortalidad relacionada con la diabetes: metformina 7,5 casos/1.000 pacientes-año, solo dieta 12,7 casos/ 1.000 pacientes-año, $p=0,017$;
- una reducción significativa del riesgo absoluto de mortalidad global: metformina 13,5 casos/ 1.000 pacientes-año, frente a la dieta sola: 20,6 casos/ 1.000 pacientes-año ($p=0,011$), y frente a los grupos de sulfonilureas combinadas y monoterapia de insulina 18,9 casos/ 1.000 pacientes-año ($p=0,021$);
- una reducción significativa del riesgo absoluto de infarto de miocardio: metformina 11 casos/ 1.000 pacientes-año, solo dieta 18 casos/ 1.000 pacientes-año ($p=0,01$)

No se han demostrado beneficios con respecto al resultado clínico cuando la metformina se utiliza como terapia de segunda línea, en combinación con una sulfonilurea.

En diabetes del tipo 1, se ha utilizado la combinación de metformina e insulina en pacientes seleccionados, pero no se han establecido formalmente los beneficios clínicos de esta combinación.

5.1.4 Población pediátrica

Los estudios clínicos controlados llevados a cabo en una población pediátrica limitada de edades comprendidas entre los 10 y los 16 años tratados durante 1 año, mostraron una respuesta al control glucémico parecida a la observada en adultos.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

5.2.1 Absorción

Tras la administración por vía oral de un comprimido de hidrocloreuro de metformina la concentración plasmática máxima ($C_{\text{máx}}$) se alcanza aproximadamente en 2,5 horas ($t_{\text{máx}}$). La biodisponibilidad absoluta de un comprimido de 500 u 850 mg de hidrocloreuro de metformina es aproximadamente del 50 al 60 % en sujetos sanos. Tras una dosis oral, la fracción no absorbida recuperada en las heces fue del 20-30 %.

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

Con las dosis y las posologías recomendadas de metformina, las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se alcanzan entre las 24 y 48 horas y generalmente son inferiores a 1 microgramo/ml. En los ensayos clínicos controlados, los niveles plasmáticos máximos de metformina ($C_{\text{máx}}$) no excedieron los 5 microgramos/ml, incluso con dosis máximas.

Los alimentos reducen y retrasan ligeramente la absorción de metformina. Tras la administración oral de un comprimido de 850 mg, se observa una disminución del pico de concentración plasmática del 40 %, una

disminución del 25 % del AUC (área bajo la curva) y una prolongación de 35 minutos en el tiempo hasta alcanzar el pico de concentración plasmática. No se conoce la importancia clínica de estas observaciones.

El hidrocloreto de metformina en polvo para solución oral mostró ser bioequivalente al hidrocloreto de metformina en comprimidos en una dosis de 500 mg con respecto a la ($C_{\text{máx}}$) y al AUC en presencia de alimento en sujetos sanos.

5.2.2 Distribución

La fijación a las proteínas plasmáticas es despreciable. La metformina se difunde por los eritrocitos. El pico sanguíneo es menor que el pico plasmático y aparece aproximadamente al mismo tiempo. Los glóbulos rojos representan probablemente un compartimento secundario de distribución. El volumen medio de distribución (Vd) osciló entre 63 y 276 l.

Metabolismo

La metformina se excreta inalterada en la orina. No se han identificado metabolitos en humanos.

5.2.4 Eliminación

El aclaramiento renal de la metformina es > 400 ml/min, lo que indica que la metformina se elimina por filtración glomerular y por secreción tubular. Tras una dosis oral, la vida media aparente de eliminación total es de aproximadamente 6,5 horas.

En caso de que la función renal esté alterada, el aclaramiento renal disminuye proporcionalmente al de creatinina, con lo que se prolonga la vida media de eliminación, dando lugar a un aumento de los niveles de metformina en plasma.

Características en grupos específicos de pacientes

Insuficiencia renal

Los datos disponibles en pacientes con insuficiencia renal moderada son escasos y no se podría hacer una estimación fiable de la exposición sistémica a la metformina en este subgrupo en comparación con sujetos con función renal normal. Por lo tanto, el ajuste de dosis debe hacerse en base a consideraciones de eficacia / tolerabilidad clínica (ver sección 4.2).

Población pediátrica

Estudio a dosis única: Tras una dosis única de hidrocloreto de metformina de 500 mg, la población pediátrica ha mostrado un perfil farmacocinético similar al observado en adultos sanos.

Estudio a dosis múltiples: La información se limita a un estudio. Tras dosis repetidas de 500 mg, dos veces al día durante 7 días en pacientes pediátricos, la concentración plasmática máxima ($C_{\text{máx}}$) y la exposición sistémica (AUC_{0-t}) se redujeron aproximadamente un 33% y un 40% respectivamente en comparación a los pacientes diabéticos adultos que recibieron dosis repetidas de 500 mg, dos veces al día durante 14 días. Dado que la dosis se ajusta individualmente según un control glucémico, este hecho posee una relevancia clínica limitada.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de seguridad, farmacología, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Acesulfamo de potasio
Aspartamo (E951)
Ácido cítrico, anhidro
Eritritol
Almidón de maíz
Pullulan PI-20

6.2 Incompatibilidades

No aplicable.

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

Polvo en sobres de papel/aluminio/polietileno de baja densidad
Envases de 20, 30 ó 60 sobres unidosis

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

Merck Santé s.a.s.
37 rue Saint Romain
69008 Lyon
Francia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

70.546

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

Febrero 2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2014