

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Metformina Mylan Pharmaceuticals 850 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene hidrocloreto de metformina 850 mg, equivalentes a 663 mg de metformina.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película.

Comprimidos de color blanco, redondos, biconvexos, recubiertos con película, con una letra “A” impresa en una cara y el número “61” en la otra cara.

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 por sí solos no son suficientes para un control glucémico adecuado.

- En adultos, el hidrocloreto de metformina puede utilizarse como monoterapia o en combinación con otros antidiabéticos orales, o con insulina.
- En niños y adolescentes a partir de 10 años de edad, el hidrocloreto de metformina puede utilizarse como monoterapia 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 de primera línea tras el fracaso de la dieta (ver sección 5.1).

4.2. Posología y forma de administración

Posología

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 metformina 2 o 3 veces al día, junto con o después de las comidas.
- Después de 10 o 15 días, la posología se debe ajustar en función de los niveles de glucosa en sangre. Un incremento paulatino de la dosis puede mejorar la tolerabilidad gastrointestinal.
- En pacientes que toman una dosis alta de hidrocloreto de metformina (2 a 3 g / día), es posible reemplazar una dosis de dos comprimidos de 500 mg por un comprimido de 1000 mg.
- La dosis máxima diaria recomendada de hidrocloreto de metformina es de 3 g, repartidos en 3 tomas.

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

Combinación con insulina:

El hidrocloreuro de metformina y la insulina pueden utilizarse en combinación para lograr un mejor control glucémico. El hidrocloreuro de metformina se administra a la dosis inicial habitual de 500 mg o 850 mg 2 o 3 veces al día, ajustando la dosis de insulina según los niveles de glucosa en sangre.

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 progresión 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 máxima total (a dividir en 2-3 dosis diarias)	Consideraciones adicionales
60-89	3.000 mg	Se puede considerar la reducción de la dosis en relación al 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. La dosis inicial es, a lo sumo, la mitad de la dosis máxima.
30-44	1.000 mg	
<30	-	Metformina está contraindicada.

Pacientes de edad avanzada:

Dado el potencial deterioro de la función renal en los pacientes de edad avanzada, la dosis de hidrocloreuro de metformina debe ajustarse según la función renal. Por ello, es necesario realizar evaluaciones frecuentes de la función renal (ver sección 4.4).

Población pediátrica

Monoterapia y combinación con insulina:

- Metformina puede administrarse a niños y adolescentes a partir de 10 años de edad.
- La dosis inicial habitual es de 500 mg u 850 mg de hidrocloreuro 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 en función de los niveles de glucosa en sangre. Un incremento paulatino de la dosis puede mejorar la tolerabilidad gastrointestinal.

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

Forma de administración

Vía oral

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

- Cualquier tipo de acidosis metabólica aguda (como acidosis láctica, cetoacidosis diabética).
- Precoma diabético.
- Insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/min).
- Trastornos agudos que puedan alterar la función renal como:
 - deshidratación,
 - infección grave,
 - shock,
- Enfermedad capaz de provocar una hipoxia tisular (especialmente enfermedad aguda o empeoramiento de 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 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.

La presencia de acidosis láctica debe considerarse cuando se producen signos no específicos como calambres musculares, trastornos digestivos, dolor abdominal y astenia grave. Los pacientes deben ser instruidos para notificar estos signos de inmediato a su médico si se producen, sobre todo si los pacientes siempre han tenido una buena tolerancia a metformina. Se debe suspender el tratamiento con metformina, por lo menos temporalmente, hasta que se solucione la situación. Para volver introducir metformina se debe tener en cuenta la relación beneficio / riesgo de forma individual, así como la función renal.

Los médicos deberán alertar a los pacientes sobre el riesgo y los síntomas de la acidosis láctica.

Función renal:

Se debe evaluar la TFG 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.

En pacientes de edad avanzada, la insuficiencia renal es frecuente y asintomática. Debe tenerse especial cuidado en situaciones en las que pueda producirse un deterioro de la función renal, por ejemplo, en casos de deshidratación, al iniciar una terapia con antihipertensivos, diuréticos o anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs).

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

Función cardíaca:

Los pacientes con insuficiencia cardíaca tienen un mayor riesgo de hipoxia e insuficiencia renal. En los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable, metformina se puede utilizar con un control regular de la función cardíaca y renal.

Para los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda e inestable, 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 producir nefropatía inducida por el contraste, que puede ocasionar la acumulación de metformina y puede aumentar el riesgo de acidosis láctica.

La administración de metformina se debe interrumpir antes o en el momento de la prueba, y no se debe reiniciar al menos hasta 48 horas después, siempre que se haya reevaluado la función renal y demostrado que es estable (ver secciones 4.2 y 4.5).

Cirugía:

Metformina se debe suspender en el momento de la cirugía bajo anestesia general, espinal o epidural, El tratamiento se puede reanudar pasadas 48 horas desde la cirugía o tras la reanudación de la nutrición oral, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

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.

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

El hidrocloreto de metformina en monoterapia no provoca hipoglucemia; no obstante, se recomienda precaución cuando se utiliza en asociación con insulina u otros antidiabéticos orales (ej. sulfonilureas o meglitinidas).

Población pediátrica:

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

No se han descrito efectos de hidrocloreto de metformina sobre el crecimiento o la pubertad en los ensayos clínicos controlados de un año de duración, pero no se dispone de datos a largo plazo al respecto. Por consiguiente, se recomienda realizar un seguimiento riguroso del efecto de hidrocloreto de metformina en los parámetros correspondientes en los niños en tratamiento con hidrocloreto de metformina, especialmente antes de la pubertad.

Niños entre 10 y 12 años de edad:

En los ensayos clínicos controlados llevados a cabo en niños y adolescentes, solamente se incluyeron 15 individuos con edades comprendidas entre 10 y 12 años. Aunque la eficacia y seguridad de hidrocloreto de metformina en estos niños no difiere de la observada en niños mayores de 12 años y adolescentes, se recomienda especial precaución al prescribirla a niños con edades comprendidas entre 10 y 12 años.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se recomienda el uso concomitante de:

Alcohol

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

Evitar el consumo de alcohol y medicamentos que lo contengan.

Medios de contraste yodados

La administración intravascular de medios de contraste yodados puede producir insuficiencia renal, lo que puede resultar en la acumulación de hidrocloreto de metformina y un mayor riesgo de acidosis láctica.

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

Combinaciones que requieren precauciones de empleo

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 hiperglucémica intrínseca (p. ej., glucocorticoides [vías sistémicas y locales] y simpaticomiméticos):

Puede ser necesario un control más frecuente de la glucosa en sangre, especialmente al inicio del tratamiento. Si es necesario, ajuste la dosis de metformina durante el tratamiento con el medicamento correspondiente y tras su suspensión.

Transportadores de cationes orgánicos (OCT):

La metformina es un sustrato de los transportadores OCT1 y OCT2.

- La administración concomitante de metformina con Inhibidores de OCT1 (como verapamilo) puede reducir la eficacia de la metformina.
- Inductores de OCT1 (como rifampicina) puede aumentar la absorción gastrointestinal y la eficacia de la metformina.
- Inhibidores de OCT2 (como cimetidina, dolutegravir, ranolazina, trimetoprima, vandetanib, isavuconazol) puede disminuir la eliminación renal de la metformina y, en consecuencia, conducir al aumento de la concentración plasmática de metformina.
- Inhibidores de OCT1 y OCT2 (como crizotinib, olaparib) puede alterar la eficacia y la eliminación renal de la metformina.

Por lo tanto, se aconseja tener precaución, especialmente en pacientes con insuficiencia renal, cuando estos fármacos se administran de manera concomitante con la metformina, ya que la concentración plasmática de metformina puede aumentar. Si es necesario, puede sopesarse la posibilidad de efectuar un ajuste de dosis, ya que los inhibidores/inductores OCT pueden alterar la eficacia de la metformina.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

La cantidad limitada de datos sobre el uso de hidrocloreto de metformina en mujeres embarazadas no indica incremento del riesgo de anomalías congénitas.

Los estudios realizados en animales no indican efectos perjudiciales para el embarazo, el desarrollo embrionario y fetal, el parto o el desarrollo postnatal.

Cuando la paciente planifique quedarse embarazada y durante el embarazo, se recomienda que la diabetes no sea tratada con metformina, sino con insulina para mantener los niveles de glucosa en sangre lo más cercanos posible al intervalo normal para reducir el riesgo de malformaciones del feto.

Lactancia

El hidrocloreto de metformina se excreta en la leche materna humana. No se observaron efectos adversos en los recién nacidos/bebés amamantados. Sin embargo, como sólo hay disponibles datos limitados, no se recomienda amamantar durante el tratamiento con hidrocloreto de metformina. Debe decidirse si interrumpir la lactancia teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia materna y el riesgo potencial de efectos adversos en el niño.

Fertilidad

La fertilidad de las ratas macho y hembra no se vio afectada cuando se les administraron dosis altas de 600 mg/kg/día, lo que corresponde a tres veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos basándose en comparativas de la superficie corporal.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

El hidrocloreto de metformina en monoterapia no produce hipoglucemia y por lo tanto no influye a la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

No obstante, se debe advertir al paciente de los riesgos de aparición de hipoglucemia cuando el hidrocloreto de metformina se utiliza en combinación con otros antidiabéticos (p.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 y pérdida de apetito. Estas reacciones adversas se resuelven espontáneamente en la mayoría de los casos. Para prevenirlas, se recomienda tomar la metformina repartida en 2 o 3 dosis diarias e incrementar la dosis lentamente.

Durante el tratamiento con metformina pueden ocurrir las siguientes reacciones adversas. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: 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: $< 1/10.000$,

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Trastornos de metabolismo y nutrición:

Muy frecuente: Pérdida de apetito

Muy rara:

Acidosis láctica (ver sección 4.4)

Reducción en la absorción y niveles séricos de vitamina B₁₂ en pacientes tratados con hidrocloreto de metformina a largo plazo. Se recomienda considerar esta posible etiología en pacientes que presenten anemia megaloblástica

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuente:

Disgeusia

Trastornos gastrointestinales:

Muy frecuente:

Trastornos gastrointestinales tales como náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal.

Estos trastornos aparecen con mayor frecuencia durante el inicio del tratamiento y se resuelven espontáneamente en la mayoría de los casos. Para prevenirlos, se recomienda tomar la metformina repartida en 2 o 3 dosis diarias, durante o después de las comidas. Un lento incremento de la dosis puede también mejorar la tolerabilidad gastrointestinal.

Trastornos hepatobiliares:

Muy rara:

Hepatitis, que se resuelven tras la discontinuación del tratamiento con hidrocloreto de metformina.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Muy rara:

Reacciones cutáneas tales como eritema, prurito, urticaria.

Pruebas complementarias:

Muy rara: Informes aislados de anomalías en tests de funcionalidad hepática.

Población pediátrica

Según los datos publicados post-autorización, en ensayos clínicos controlados en una población pediátrica limitada entre 10 y 16 años tratada durante un año, las reacciones adversas notificadas fueron similares a las reportadas para adultos en naturaleza y gravedad.

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 notificado casos de hipoglucemia con dosis de hidrocloreto de metformina de hasta 85 g, aunque en estas condiciones sí se ha producido acidosis láctica. La sobredosis masiva de hidrocloreto 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 de hidrocloreto de metformina en el organismo es la hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

El hidrocloreto de metformina es una biguanida con efectos anti-hiperglucémicos, que reduce los niveles plasmáticos de glucosa basales post-prandiales. No estimula la secreción de insulina, por lo que no produce hipoglucemia.

El hidrocloreto de metformina actúa probablemente por medio de 3 mecanismos:

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

El hidrocloreto de metformina estimula la síntesis intracelular del glucógeno, actuando sobre el glucógeno sintasa.

El hidrocloreto de metformina incrementa la capacidad de transporte de todos los tipos de transportadores de membrana de glucosa (GLUT) conocidos hasta la fecha.

Efectos farmacodinámicos

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

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

Eficacia clínica y seguridad

En un ensayo prospectivo aleatorizado (UKPDS) se ha establecido el beneficio a largo plazo del control intensivo de la glucemia en pacientes adultos con diabetes tipo 2.

El análisis de los resultados en pacientes con sobrepeso tratados con hidrocloreto de metformina tras el fracaso del régimen dietético solo, mostró:

- una reducción significativa del riesgo absoluto de cualquier complicación relacionada con la diabetes en

el grupo del hidrocloreto de metformina (29,8 casos/1.000 pacientes-año) frente al grupo con sólo dieta (43,3 casos/1.000 pacientes-año), $p=0,0023$; y frente a los grupos combinados de insulina y sulfonilurea, ambas en monoterapia (40,1 casos /1.000 pacientes-año), $p=0,0034$.

- una reducción significativa del riesgo absoluto de mortalidad relacionada con la diabetes en el grupo del hidrocloreto de metformina (7,5 casos/1.000 pacientes-año), en comparación con el grupo con sólo dieta (12,7 casos/1.000 pacientes-año), $p=0,017$;
- una reducción significativa del riesgo absoluto de mortalidad global en el grupo del hidrocloreto de metformina (13,5 casos/1.000 pacientes-año), frente al grupo con dieta sola (20,6 casos/1.000 pacientes-año) $p=0,011$; y frente a los grupos combinados de insulina y sulfonilurea, ambas en monoterapia (18,9 casos/1.000 pacientes-año) $p=0,021$;
- una reducción significativa del riesgo absoluto de infarto de miocardio en el grupo del hidrocloreto de metformina (11 casos/1.000 pacientes-año) frente al grupo con sólo dieta (18 casos/1.000 pacientes-año) $p=0,01$.

No se ha demostrado un beneficio en cuanto al resultado clínico con hidrocloreto de metformina en combinación con una sulfonilurea como terapia de segunda línea.

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

Población pediátrica

Los ensayos clínicos controlados en un número limitado de pacientes pediátricos de entre 10 y 16 años tratados con hidrocloreto de metformina durante un año, mostraron una respuesta similar a la observada en adultos en cuanto al control glucémico.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción:

Tras la administración por vía oral de un comprimido de hidrocloreto de metformina se alcanza la concentración plasmática máxima (C_{max}) en aproximadamente 2,5 horas (t_{max}). La biodisponibilidad absoluta de un comprimido recubierto de 500 u 850 mg de hidrocloreto 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 del hidrocloreto de metformina es saturable e incompleta. Esto sugiere que la farmacocinética de la absorción del hidrocloreto de metformina es no lineal.

Con las dosis recomendadas y la posología habitual del hidrocloreto de metformina, las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se alcanzan en un periodo de 24 a 48 horas y generalmente son inferiores a 1 $\mu\text{g/ml}$. En los ensayos clínicos controlados, los niveles plasmáticos máximos del hidrocloreto de metformina (C_{max}) no excedieron los 4 $\mu\text{g/ml}$, incluso con dosis máximas.

Los alimentos reducen cuantitativamente y retrasan ligeramente la absorción del hidrocloreto de metformina. Tras la administración oral de un comprimido de 850 mg, se observó una disminución de la concentración plasmática máxima (C_{max}) del 40%, una disminución del 25% del AUC (área bajo la curva) y una prolongación de 35 minutos en tiempo (t_{max}) hasta alcanzar la concentración plasmática máxima. No se conoce la relevancia clínica de estos hallazgos.

Distribución:

La unión a proteínas plasmáticas es insignificante. El hidrocloreto de metformina se distribuye dentro de los eritrocitos. El pico de las concentraciones sanguíneas es menor que el de las plasmáticas y aparece

aproximadamente al mismo tiempo. Los eritrocitos representan probablemente un compartimento secundario de distribución. El volumen de distribución medio (V_d) osciló entre 63 y 276 l.

Biotransformación:

El hidrocloreto de metformina se excreta inalterado en la orina. En humanos no se ha identificado ningún metabolito.

Eliminación:

El aclaramiento renal del hidrocloreto de metformina es > 400 ml/min, lo que indica que el hidrocloreto de metformina se elimina por filtración glomerular y por secreción tubular. Tras la administración oral, la semivida de eliminación terminal aparente es de aproximadamente 6,5 horas.

En caso de insuficiencia renal, el aclaramiento renal disminuye proporcionalmente al de la creatinina, con lo que se prolonga la semivida de eliminación, lo que a un aumento de los niveles de hidrocloreto de metformina en plasma.

Características en grupos específicos de pacientes

Insuficiencia renal

Los datos disponibles en pacientes con insuficiencia renal moderada son escasos y sin estimación fiable de la exposición sistémica a la metformina en comparación con pacientes con función renal normal. Por lo tanto, el ajuste de dosis debe hacerse en consideraciones de eficacia / tolerabilidad clínica (ver sección 4.2).

Población pediátrica:

Ensayo de dosis única: Tras una dosis única de 500 mg de hidrocloreto de metformina, los pacientes pediátricos mostraron un perfil farmacocinético similar al observado en adultos sanos.

Ensayo a dosis múltiples: La información está limitada a un ensayo. Tras la administración de dosis repetidas de 500 mg BID durante 7 días en pacientes pediátricos, la concentración plasmática máxima (C_{max}) y la exposición sistémica (AUC_{0-t}) se redujeron aproximadamente en un 33% y un 40%, respectivamente, en comparación con los pacientes diabéticos adultos que recibieron dosis repetidas de 500 mg BID durante 14 días. Dado que la dosis se ajusta individualmente según el control glucémico, este hecho posee una relevancia clínica limitada.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo

Povidona

Estearato de magnesio

Cubierta pelicular

Hipromelosa

Macrogol

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

5 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

20, 28, 30, 40, 42, 50, 56, 60, 70, 80, 84, 90, 98, 100, 120, 200, 300 o 400 comprimidos recubiertos con película en envases tipo blíster (PVC/PVdC/aluminio) o (PVC/aluminio), conteniendo cada blíster 10 o 14 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

Mylan Pharmaceuticals, S.L.
C/ Plom, 2-4, 5ª planta
08038 - Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

71136

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

Fecha de la primera autorización: 23/julio/2009

Fecha de la última renovación: 30/mayo/2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

11/2017