

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Metformina Sandoz 850 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 850 mg de hidrocloreuro de metformina, equivalentes a 662,9 mg de metformina base.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos recubiertos con película de color blanco, ovalados, ranurado en una de sus caras y con la impresión “M 850” en la otra. La ranura sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución pero no para dividir en dosis iguales. Dimensiones: 19 mm x 6,5 mm.

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 si solos no sean suficientes para un control glucémico adecuado.

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

Se ha demostrado una reducción de las complicaciones de la diabetes en pacientes adultos con diabetes tipo 2 y 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

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 o 850 mg de metformina 2 ó 3 veces al día administrados durante o después de las comidas. Al cabo de 10 a 15 días, se debe realizar un ajuste de la dosis, en función de los valores sanguíneos de glucosa. Un aumento lento de la dosis puede mejorar la tolerancia gastrointestinal. La dosis máxima recomendada es de 3 g de hidrocloreuro de metformina al día tomados en 3 dosis.
- En caso de sustitución de otro antidiabético oral por metformina: se debe suspender el tratamiento anterior e iniciar el tratamiento con metformina a las dosis indicadas anteriormente.

Combinación con insulina

Metformina e insulina pueden ser utilizadas en terapia combinada para lograr un mejor control glucémico. Metformina se administra a la dosis inicial normal de 500 mg o 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 dosis de metformina se debe ajustar según la función renal. Es necesaria una evaluación regular de la función renal (ver sección 4.4).

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 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.

Población pediátrica

Monoterapia y combinación con insulina

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

- La dosis inicial normal es de 500 mg o de 850 mg de metformina hidrocloreuro una vez al día, administrados durante o después de las comidas.

Al cabo de 10 a 15 días, se debe realizar un ajuste de la dosis, en función de los valores sanguíneos de glucosa. Un aumento lento de la dosis puede mejorar la tolerabilidad gastrointestinal. La dosis máxima recomendada es de 2 g de metformina al día, divididos en 2 ó 3 dosis.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Cualquier tipo de acidosis metabólica (como acidosis láctica, cetoacidosis diabética),
- Precoma diabético,
- insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/min) (ver sección 4.4).
- Patología aguda que implique un riesgo de alteración de la función renal como:
 - deshidratación,
 - infección grave,
 - shock.
- Enfermedad capaz de provocar una hipoxia tisular (especialmente enfermedad aguda o empeoramiento de la enfermedad crónica) como:
 - descompensación de fallo cardíaco,
 - 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), la 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.

Función cardíaca

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

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

Función renal

Se debe evaluar la TFG antes de iniciar el tratamiento y, de forma regular a partir de entonces, ver sección 4.2. La 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.

Administración de medios 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.

Cirugía

La metformina se debe suspender en el momento de la cirugía con 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.

Población pediátrica

Se debe confirmar el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 antes de iniciar el tratamiento con metformina. Durante ensayos clínicos controlados de un año de duración no se han detectado efectos de metformina sobre el crecimiento o la pubertad, pero no se dispone de información a largo plazo sobre estos efectos

específicos. Por tanto, se recomienda un seguimiento cuidadoso de los efectos de metformina en los niños tratados con metformina, especialmente en niños en edad pre-puberal.

Niños entre 10 y 12 años de edad

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

Otras precauciones

Todos los pacientes deben continuar con su dieta, con una distribución regular de la ingesta de carbohidratos durante el día. Los pacientes con sobrepeso deben continuar con su dieta hipocalórica. Se deben realizar regularmente pruebas de laboratorio habituales para el control de la diabetes.

La 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.

Metformina no produce por sí sola hipoglucemia aunque se recomienda precaución cuando se utilice en asociación con insulina o sulfonilureas u otros antidiabéticos orales (p.ej., sulfonilureas o meglitinidas).

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se recomienda el uso concomitante con:

Alcohol

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

Medios 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.

Asociaciones 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 que poseen actividad hiperglucémica intrínseca (p. ej. como glucocorticoides (sistémicos y orales) y simpaticomiméticos).*

Se puede requerir realizar un control más frecuente de la glucosa en sangre, especialmente al principio del tratamiento. Si es necesario, se debe ajustar la posología de metformina durante el tratamiento con los respectivos medicamentos y tras su suspensión.

Transportadores de cationes orgánicos (TCO)

La metformina es sustrato de los transportadores OCT1 y OCT2.
La co-administración de metformina con

- Inhibidores de OCT1 (como verapamilo) puede reducir la eficacia de metformina.
- Inductores de OCT1 (como rifampicina) puede incrementar la absorción gastrointestinal y la eficacia de la metformina.
- Inhibidores de OCT2 (como cimetidina, dolutegravir, ranolazina, trimetoprim, vandetanib, isavuconazol) puede disminuir la eliminación de metformina y esto puede provocar un aumento de la concentración plasmática de metformina.
- Inhibidores de OCT1 y OCT2 (como crizotinib, olaparib) puede alterar la eficacia y la eliminación renal de metformina.

Por lo tanto, se recomienda precaución, especialmente en pacientes con insuficiencia renal, cuando estos medicamentos se administran conjuntamente con metformina, ya que la concentración plasmática de metformina puede aumentar. Si es necesario, puede considerarse un ajuste de dosis de metformina, ya que los inhibidores/inductores de OCT pueden alterar la eficacia de metformina.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

La hiperglicemia no controlada en la fase periconcepcional y durante el embarazo se asocia con un aumento 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.

La 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 1000 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 la metformina sobre los resultados de peso a largo plazo en los niños expuestos en el útero. La 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.

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 la leche materna. No se han observado efectos adversos en lactantes recién nacidos o niños. Sin embargo, debido a los datos limitados disponibles, no se recomienda la lactancia durante el tratamiento con metformina. Se debe adoptar una decisión acerca de continuar o no la lactancia, teniendo en cuenta su beneficio y el riesgo potencial de efectos adversos en el niño.

Fertilidad

La fertilidad de ratas machos y hembras no se vio afectada por 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

Metformina en monoterapia no provoca hipoglucemia y, por tanto, no produce ningún efecto sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas. No obstante, se debe advertir al paciente de los riesgos de

aparición de hipoglucemia cuando metformina se utiliza en asociación con otros antidiabéticos (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 que se resuelve espontáneamente en la mayoría de los casos. Para prevenirlos, se recomienda tomar metformina en 2 ó 3 dosis diarias e incrementar lentamente las dosis.

Las siguientes reacciones adversas pueden aparecer durante el tratamiento con metformina. Las frecuencias se definen como sigue:

muy frecuentes: $> 1/10$,

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 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:

- Alteraciones del gusto.

Trastornos gastrointestinales:

Muy frecuentes:

- Trastornos gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y pérdida de apetito. Estos efectos adversos 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 dosis al día, durante o después de las comidas. Un incremento lento de la dosis puede también mejorar la tolerancia gastrointestinal.

Trastornos hepato biliares:

Muy raras:

- Casos aislados de pruebas anormales de la función hepática o hepatitis que se resuelven tras la suspensión del tratamiento con metformina.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Muy raras:

Reacciones cutáneas tales como eritema, prurito, urticaria.

Población pediátrica

En datos publicados, datos post-comercialización y en ensayos clínicos controlados en una población pediátrica limitada con edades comprendidas entre 10-16 años y tratados durante un 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 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 sobredosis masiva con metformina o la presencia de factores de riesgo concomitantes pueden desembocar en acidosis láctica. La acidosis láctica es una urgencia médica y debe ser tratada en hospital. El método más eficaz para eliminar el lactato y la metformina 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 antihiperoglucemiantes, que reduce los niveles plasmáticos de glucosa postprandial y basal. Metformina no estimula la secreción de insulina por lo que no provoca por sí sola hipoglucemia.

Metformina reduce la hiperinsulinemia basal y, en combinación con la insulina, reduce las necesidades de esta.

Metformina ejerce su efecto antihiperoglucémico por medio de múltiples mecanismos.

Metformina puede actuar a través de 3 mecanismos:

1. reducción de la producción hepática de glucosa por inhibición de la gluconeogénesis y la glucogenolisis,
2. en músculo, incrementando la sensibilidad a insulina, mejorando la captación periférica de glucosa y su utilización,
3. 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. La metformina altera el microbioma intestinal.

Metformina estimula la síntesis intracelular de glucógeno actuando sobre la glucógeno sintetasa.

Metformina es un activador de la proteína quinasa adenosín monofosfato (AMPK) e incrementa la capacidad de transporte de todos los tipos de transportadores de membrana de glucosa (GLUT) conocidos hasta la fecha.

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

Eficacia clínica:

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

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

- una reducción significativa del riesgo absoluto de cualquier complicación relacionada con la diabetes en el grupo 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 sulfonilureas e insulina, 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: metformina: 7,5 casos/1.000 pacientes-año, dieta sola: 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 combinados de insulina y sulfonilureas, ambas en monoterapia: 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, dieta sola: 18 casos/1.000 pacientes-año ($p=0,01$).

No se han demostrado beneficios con respecto al resultado clínico cuando 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 el beneficio clínico de esta combinación.

Población pediátrica

Ensayos clínicos controlados en un número limitado de pacientes pediátricos de 10 a 16 años con diabetes tipo 2 tratados durante un año mostraron una respuesta sobre el control glucémico similar a la observada en adultos.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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

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

A las dosis y posologías recomendadas de metformina, las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario se alcanzan en un periodo de 24 a 48 horas y generalmente son inferiores a 1 microgramo/ml. En ensayos clínicos controlados, los niveles plasmáticos máximos de metformina (C_{max}) no excedieron los 5 microgramo/ml, incluso con dosis máximas.

Los alimentos reducen y retrasan ligeramente la absorción de metformina. Tras la administración oral de una dosis de 850 mg, se observó una disminución de la concentración plasmática máxima del 40%, una disminución del 25 % del AUC (área bajo la curva) y una prolongación del tiempo hasta alcanzar la concentración plasmática máxima de 35 minutos. No se conoce la relevancia clínica los hallazgos de estos parámetros.

Distribución

La fijación a proteínas plasmáticas es insignificante. Metformina se difunde por los eritrocitos. El pico de las concentraciones sanguíneas es menor que el de las concentraciones plasmáticas y aparece aproximadamente al mismo tiempo. Los glóbulos rojos representan probablemente un compartimento secundario de distribución. El volumen medio de distribución (V_d) osciló entre 63 y 276 L.

Metabolismo o Biotransformación

Metformina se excreta inalterada en la orina. En humanos no se ha identificado ningún metabolito.

Eliminación

El aclaramiento renal de metformina es > 400 ml/min, lo que indica que metformina se elimina por filtración glomerular y por secreción tubular. Tras la administración de una dosis 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, conduciendo 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

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

Ensayo a dosis múltiple: La información está limitada a un ensayo. Tras la administración de dosis repetidas de 500 mg dos veces al día durante 7 días en pacientes pediátricos, la concentración plasmática máxima (C_{max}) y la exposición sistémica (AUC_{0-t}) se redujo aproximadamente un 33% y un 40%, respectivamente, en comparación con 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 el control glucémico, este hecho posee una relevancia clínica limitada.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos 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 K 90
Estearato de magnesio

Recubrimiento

Hipromelosa
Macrogol 4000
Dióxido de titanio

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Mantener el envase desecante dentro del frasco.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frascos de HDPE con tapa de LDPE o con tapa de PP y con envase desecante conteniendo 30, 60, 100, 200, 250, 500 comprimidos recubiertos con película.

Blíster PVC/ Aluminio en envases conteniendo 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 120, 180, 250, 300 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

Metformina Sandoz 850 mg comprimidos recubiertos con película EFG: N° Reg.: 71.269

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

Fecha de la primera autorización: 21/03/2011

Fecha de la renovación de la autorización: 06/03/2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

09/2023