

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Metformina ratiopharm 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 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, con un diámetro de 12,70 mm, 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 en adultos, 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**, metformina se puede utilizar en monoterapia o en combinación con otros antidiabéticos orales, o con insulina.
- **En niños a partir de 10 años de edad y adolescentes**, metformina se puede utilizar 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 con hidrocloreuro de 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 un comprimido de 500 mg u 850 mg de hidrocloreuro de metformina 2 ó 3 veces al día, administrado durante o después de las comidas.

Al cabo de 10 a 15 días, la posología se ajustará 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 hidrocloreuro de metformina al día, divididos en 3 tomas.

Si se pretende cambiar a partir de otro antidiabético oral, se debe dejar de tomar éste e iniciar la terapia con metformina con la posología indicada anteriormente.

Combinación con insulina

El hidrocloreto de metformina y la insulina pueden utilizarse en combinación para lograr un mejor control de la glucosa en sangre. El hidrocloreto de metformina se administra a la dosis inicial habitual de 500 mg 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 al potencial deterioro de la función renal en pacientes de edad avanzada, la posología del hidrocloreto 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 proyección 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 ratiopharm se puede administrar a niños a partir de 10 años de edad y adolescentes.
- La dosis inicial habitual es de 500 mg u 850 mg una vez al día, administrados durante o después de las comidas.

Tras 10-15 días de tratamiento, se debe ajustar la dosis en función de los valores de glucosa en sangre. Un aumento lento de la dosis puede mejorar la tolerancia gastrointestinal.

La dosis máxima recomendada es de 2 g de hidrocloreto de metformina al día, divididos en 2-3 tomas.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al hidrocloreto de metformina 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)
- Situaciones agudas 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 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 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.

Función cardíaca

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

En pacientes con insuficiencia cardíaca 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 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

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

En ensayos clínicos controlados de 1 año de duración no se han detectado efectos del hidrocloreto de metformina en el crecimiento o en la pubertad, pero no se dispone de información a largo plazo al respecto. Por consiguiente, se recomienda un seguimiento cuidadoso de los parámetros correspondientes en los niños tratados con hidrocloreto de metformina, especialmente antes de la pubertad.

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 del hidrocloreto de metformina en niños menores de 12 años 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 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.

Deben realizarse regularmente las 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.

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).

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.

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.

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 (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.

Transportadores de cationes orgánicos (OCT)

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, hipertensión inducida por embarazo, preeclampsia y mortalidad perinatal. Es importante mantener el nivel de glucosa en sangre lo más cercano a la normalidad posible 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

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 deber tomarse teniendo en cuenta los beneficios de la lactancia y el riesgo potencial de los efectos adversos en el niño.

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

El hidrocloreto de metformina en monoterapia no provoca hipoglucemia y, por tanto, en este sentido no produce ningún efecto en la capacidad para conducir o 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 (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 $\geq 1/100$, $< 1/10$; 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

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, 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 la 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 hepato biliares

Muy raras

- Se han descrito casos aislados de alteración de las 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.

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 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 hasta 85 g, aunque en estas condiciones ha aparecido acidosis láctica. Una sobredosis masiva o la presencia de factores de riesgo concomitantes pueden resultar 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 el hidrocloreto de metformina es la hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos hipoglucemiantes orales 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 posprandiales y basales. No estimula la secreción de insulina, por lo que no provoca hipoglucemia.

El hidrocloreto de metformina actúa probablemente 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 periférica de glucosa y su utilización;
- retraso de la absorción intestinal de la glucosa.

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

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 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, 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.

Eficacia clínica:

En un ensayo prospectivo aleatorizado (UKPDS) se 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 hidrocloreuro 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 de hidrocloreuro 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 sulfonilureas, 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 de hidrocloreuro 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 de hidrocloreuro 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 sulfonilureas, 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 de hidrocloreuro 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 clínico para la metformina en combinación con una sulfonilurea como terapia de segunda línea.

En diabetes tipo 1, se ha utilizado la combinación de hidrocloreuro 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 10 a 16 años tratados durante un año mostraron una respuesta al control glucémico similar a la observada en adultos.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración por vía oral de un comprimido de hidrocloreuro de metformina, el tiempo hasta alcanzar la concentración plasmática máxima (C_{max}) es aproximadamente 2,5 horas (T_{max}). La biodisponibilidad absoluta de un comprimido recubierto con película 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 del hidrocloreuro de metformina es saturable e incompleta. Esto sugiere que la farmacocinética de la absorción de hidrocloreuro de metformina es no lineal.

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

Los alimentos reducen cuantitativamente y retrasan ligeramente la absorción de hidrocloreuro 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. La metformina se distribuye en 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 (Vd) osciló entre 63 y 276 l.

Metabolismo o Biotransformación

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

Eliminación

El aclaramiento renal del hidrocloreuro de metformina es > 400 ml/min, lo que indica que el hidrocloreuro 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, conduciendo a un aumento de los niveles de hidrocloreuro 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 se debe hacer en base a consideraciones de eficacia / tolerabilidad clínica (ver sección 4.2).

Población pediátrica:

Ensayo de dosis única: tras una dosis única de 500 mg de hidrocloreuro 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 redujo aproximadamente 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, 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

Blister: 5 años

Frasco: 5 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Metformina ratiopharm 850 mg: 20, 28, 30, 40, 42, 50, 56, 60, 70, 80, 84, 90, 98, 100, 120, 180, 200, 300 ó 400 comprimidos recubiertos con película en envases tipo blister (PVC claro/PVdC/aluminio) ó (PVC/aluminio), conteniendo cada blister 10 ó 14 comprimidos recubiertos con película.

Envases tipo frasco HDPE blanco opaco con 100, 400 ó 500 comprimidos recubiertos con película con cierre de polipropileno conteniendo sobres de carbón activado.

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

Teva Pharma, S.L.U.

C/Anabel Segura 11, Edificio Albatros B, 1ª planta,

Alcobendas, 28108 Madrid (España)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Metformina ratiopharm 850 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 70.446

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

Febrero 2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto 2022