

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Metformina Pensa Pharma 850 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película.
Los comprimidos son de color blanco, ovalados y ranurados.

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**, el hidrocloruro de metformina puede utilizarse como monoterapia o en combinación con otros antidiabéticos orales, o con insulina.

***En niños a partir de 10 años de edad y adolescentes**, el hidrocloruro de metformina puede utilizarse como 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 en tratamiento con hidrocloruro de metformina como terapia de primera línea tras el fracaso de la dieta (ver sección 5.1).

4.2. Posología y forma de administración

Adultos con función renal normal (TEG > 90ml/min):

Monoterapia y combinación con otros antidiabéticos orales

- La dosis inicial normal es un comprimido de 500 mg u 850 mg de hidrocloruro de metformina 2 ó 3 veces al día junto con o después de las comidas.
- Al cabo 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.
- La dosis máxima diaria recomendada de hidrocloruro 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 hidrocloruro de metformina con las dosis indicadas anteriormente.

Combinación con insulina:

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

Pacientes de edad avanzada:

Debido a la posible reducción de la función renal en los pacientes de edad avanzada, la posología 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).

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.
30-44	1.000 mg	La dosis inicial es, a lo sumo, la mitad de la dosis máxima.
< 30	-	Metformina está contraindicada.

Población pediátrica:

Monoterapia y combinación con insulina:

* Metformina puede administrarse a niños a partir de 10 años de edad y adolescentes.

* La dosis inicial habitual es de 500 mg o de 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 o 3 tomas.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al hidrocloreuro de metformina o a alguno de los excipientes.
- Cualquier tipo de acidosis metabólica aguda (como acidosis láctica, cetoacidosis diabética).
- Pre-coma diabético.
- Insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/min).
- Trastornos agudos que puedan alterar la función renal como:
 - Deshidratación,
 - infección grave,

- shock,
- administración intravascular de medios de contraste yodados (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).
- Enfermedad aguda o crónica capaz de provocar una hipoxia tisular, como:
 - insuficiencia cardíaca o respiratoria,
 - infarto de miocardio reciente,
 - shock
- Insuficiencia hepática, intoxicación alcohólica aguda, alcoholismo
- Lactancia (ver sección 4.6).

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.

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.

No se han descrito efectos del 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 de 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 del 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.

Otras precauciones:

- Todos los pacientes deben continuar con su dieta con una distribución adecuada 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 produce por sí solo hipoglucemia; no obstante, se recomienda tener precaución cuando se administra en asociación con insulina o sulfonilureas.

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.

Los glucocorticoides (vías sistémica y local), agonistas beta-2 y los diuréticos:

Poseen una actividad hiperglucemiante intrínseca. Se debe informar al paciente y realizar un seguimiento más riguroso de la glucemia, especialmente al principio del tratamiento. Si es necesario, ajustar la posología del antidiabético durante el tratamiento con el otro medicamento y tras su retirada.

Los inhibidores del enzima conversor de la angiotensina (IECA):

Pueden reducir los niveles de glucosa en sangre. Por esta razón, puede ser necesario ajustar la dosis del hidrocloreto de metformina durante y después de la adición o interrupción de la terapia con estos medicamentos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Hasta la fecha no existen datos epidemiológicos relevantes. Los estudios realizados en animales no indican efectos perjudiciales en el embarazo, el desarrollo embrionario y fetal, el parto o el desarrollo postnatal (ver sección 5.3).

Cuando la paciente diabética planea un embarazo y durante su transcurso, no se debe tratar la diabetes con hidrocloreto de metformina, sino que debe utilizarse insulina para mantener los niveles de glucosa en sangre lo más cercanos posible al intervalo normal y así reducir el riesgo de malformaciones fetales relacionadas con glucemias alteradas.

El hidrocloreto de metformina se excreta en la leche en ratas lactantes. No se dispone de datos similares en humanos, por lo que debe adoptarse una decisión acerca de si interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con metformina, siempre teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Metformina en monoterapia no produce hipoglucemia y por tanto no produce ningún efecto en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

No obstante, se debe advertir al paciente de los riesgos de aparición de hipoglucemia cuando metformina se utiliza en combinación con otros antidiabéticos (sulfonylureas, insulina, repaglinida)

4.8. Reacciones adversas

Durante el tratamiento con hidrocloreto de 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 $\geq 1/1.000$, $< 1/100$; raras $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$; muy raras $< 1/10.000$ y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: alteración del gusto.

Trastornos gastrointestinales:

Muy frecuentes: Trastornos gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y pérdida de apetito. 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 el hidrocloreto de

metformina repartido en 2 ó 3 dosis diarias, durante o después de las comidas. Un lento incremento de la dosis puede también mejorar la tolerabilidad gastrointestinal

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

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

Trastornos del metabolismo y nutrición:

Muy raras: 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 hepatobiliares:

Muy raras: casos aislados de alteración en las pruebas de función hepática o bien hepatitis, que se resuelven tras la discontinuación del tratamiento con hidrocloreto de metformina.

Población pediátrica

En los datos publicados y post-comercialización y en los ensayos clínicos controlados realizados en un número limitado de pacientes pediátricos con edades comprendidas entre 10-16 años tratados durante un año, las reacciones adversas notificadas fueron similares en naturaleza y gravedad a las notificadas 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 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 el 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.

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

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

El hidrocloreuro de metformina incrementa la capacidad de transporte de todos los tipos de transportadores de membrana de glucosa (GLUT).

En humanos, independientemente de su acción sobre la glucemia, el hidrocloreuro 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 hidrocloreuro de metformina reduce los niveles de colesterol total, el colesterol LDL y los niveles de triglicéridos.

Eficacia clínica:

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 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 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 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 sucesos/ 1.000 pacientes-año) $p=0,011$; y frente a los grupos combinados de insulina y sulfonilurea, ambas en monoterapia (18,9 sucesos/ 1.000 pacientes-año) $p=0,021$;
- una reducción significativa del riesgo absoluto de infarto de miocardio en el grupo hidrocloreuro de metformina (11 casos/ 1.000 pacientes-año) frente al grupo con sólo dieta (18 sucesos/ 1.000 pacientes-año) $p=0,01$.

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

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

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 una dosis de hidrocloreto de metformina, el tiempo hasta alcanzar la concentración plasmática máxima (t_{max}) es 2,5 horas. 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 de hidrocloreto de metformina (C_{max}) no exceden los 4 $\mu\text{g/ml}$, incluso con dosis máximas.

Los alimentos reducen y retrasan ligeramente la absorción de hidrocloreto de metformina. Tras la administración de una dosis 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 fijación a las proteínas plasmáticas es insignificante. La 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 litros.

Metabolismo:

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 $> 400 \text{ ml/min}$, 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 total es de aproximadamente 6,5 horas

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

Niños y adolescentes:

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 de dosis múltiples: La información está limitada a un estudio. Tras la administración de dosis repetidas de 500 mg, dos veces al día (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 un control glucémico, este hecho posee una relevancia clínica limitada.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo:

Povidona

Estearato de magnesio

Cubierta Pelicular:

Hipromelosa

Macrogol

6.2. Incompatibilidades

No aplicable.

6.3. Periodo de validez

4 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

50 comprimidos recubiertos con película en envases tipo blister (PVC/PVdC/aluminio o PVC-Alu), conteniendo cada blister 10 comprimidos recubiertos con película.

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

Pensa Pharma, S.A.

c/ Jorge Comín (médico pediatra), 3

46015 Valencia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

71.119

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

JULIO 2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2017