

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Metformina Pharmakern 1000 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 1000 mg de hidrocloreuro de metformina que equivalen a 780 mg de metformina.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Los comprimidos son de color blanco, ovalados, biconvexos y ranurados en ambas caras

Los comprimidos se pueden dividir en mitades iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

- En adultos, el hidrocloreuro de metformina se puede utilizar como monoterapia o en combinación con otros antidiabéticos orales o con insulina.
- En niños mayores de 10 años y adolescentes, el hidrocloreuro de metformina se puede utilizar como terapia única 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 en primera línea tras el fracaso de la dieta (ver sección 5.1).

4.2. Posología y forma de administración

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 hidrocloreuro de metformina 2 ó 3 veces al día administrado junto con o después de las comidas.
- Después de 10 ó 15 días, se debe ajustar la dosis dependiendo de los niveles de glucosa en sangre. Un incremento paulatino de la dosis puede mejorar la tolerabilidad gastrointestinal.
- La dosis máxima diaria recomendada de hidrocloreuro de metformina es de 3 g diarios repartidos en 2 ó 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

Es posible utilizar metformina e insulina en combinación para mejorar el control glucémico. La dosis inicial normal de 500 mg de hidrocloreuro de metformina o bien 850 mg de hidrocloreuro de metformina se administra 2 ó 3 veces al día, ajustando la dosis de insulina según los niveles de glucosa en sangre.

Pacientes en 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. Así pues, 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 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

Niños y adolescentes

Monoterapia y combinación con insulina

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

La dosis inicial normal 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 dependiendo 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 ó 3 tomas.

Si necesita la dosis de 850 u 500 mg de hidrocloreuro de metformina, están disponibles otros medicamentos.

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).
- Precoma diabético.

- Insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/min).
- Trastornos agudos que puedan alterar la función renal, como:
 - deshidratación
 - infecciones graves
 - shock
 - administración intravascular de agentes de contraste yodados (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).
- Enfermedad aguda o crónica capaz de provocar una hipoxia tisular, como:
 - fallo cardíaco o respiratorio
 - infarto de miocardio reciente
 - shock
- Insuficiencia hepática, intoxicación alcohólica aguda, alcoholismo.
- Lactancia.

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.

Niños y adolescentes:

Es necesario confirmar el diagnóstico de la diabetes mellitus de tipo 2 antes de iniciar el tratamiento con metformina.

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

Niños de 10 a 12 años:

En los ensayos clínicos controlados realizados en niños y adolescentes, solamente se incluyeron 15 sujetos de 10 a 12 años de edad. Aunque la eficacia y seguridad de la metformina en estos niños no difiere de la observada en adolescentes, se recomienda especial precaución al prescribirla a niños de entre 10 y 12 años.

Otras precauciones:

- Todos los pacientes deben continuar con su dieta, con una distribución adecuada de la ingesta de hidratos de carbono a lo largo del día. Los pacientes con sobrepeso deben continuar con su dieta hipocalórica.
- Se deben realizar con regularidad las pruebas de laboratorio habituales para la monitorización de la diabetes.
- La metformina en monoterapia no produce hipoglucemia, pero se aconseja tener precaución si se administra junto 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 necesitan precauciones de empleo específicas:

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 (por vía local y sistémica), los agonistas β_2 y los diuréticos tienen una actividad hiperglucemiante intrínseca. Se debe informar a los pacientes y realizar un seguimiento más riguroso de la glucemia, sobre todo al principio del tratamiento con estos medicamentos. Es posible que haya que ajustar la dosis de metformina.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Uso durante el embarazo

A fecha de hoy no existen datos epidemiológicos relevantes. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales para el embarazo, el desarrollo embrionario y fetal, el parto o el desarrollo posnatal (ver sección 5.3).

Cuando una mujer diabética planea un embarazo y durante su transcurso, no se debe tratar la diabetes con hidrocloreuro de metformina, sino con insulina para mantener los niveles de glucosa en sangre lo más cercanos al intervalo normal y así reducir el riesgo de malformaciones del feto relacionadas con glucemia anormal.

Uso durante la lactancia

La metformina está contraindicada durante la lactancia (ver sección 4.3).

La metformina se excreta en la leche en ratas lactantes. No existen datos al respecto en humanos y se debe tomar la decisión de dejar de dar el pecho o dejar de tomar metformina, siempre teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La monoterapia con metformina no produce hipoglucemia, por lo que en este sentido no tiene efecto en la capacidad de conducción o el manejo de maquinaria. Sin embargo, los pacientes deben ser conscientes del riesgo de hipoglucemia cuando se utiliza el hidrocloreuro de metformina en combinación con otros antidiabéticos (sulfonilureas, insulina, repaglinida).

4.8. Reacciones adversas

Durante el tratamiento con metformina se pueden producir las siguientes reacciones adversas. Las frecuencias se definen del siguiente modo:

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 ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Descripción
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y pérdida del apetito. Se producen con más frecuencia al inicio de la terapia y, en la mayoría de los casos, se resuelven de manera espontánea. Para prevenir estos síntomas gastrointestinales, se recomienda tomar el hidrocloreuro de metformina repartido en 2 ó 3 dosis diarias, junto con o después de las comidas. Si se incrementa la dosis paulatinamente, también puede mejorar la tolerabilidad

		gastrointestinal.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy raras	<ul style="list-style-type: none"> • Acidosis láctica (ver sección 4.4). • Se ha observado un descenso en la absorción y niveles séricos de vitamina B12 en los pacientes en tratamiento con metformina a largo plazo. Se recomienda considerar esta posible etiología si un paciente presenta anemia megaloblástica.
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Alteración del gusto
Trastornos hepatobiliares	Muy raras	Resultados anómalos de las pruebas de función hepática o hepatitis, que se resuelven tras la interrupción del tratamiento.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy raras	Reacciones cutáneas como eritema, prurito o urticaria.

En niños y adolescentes de 10-16 años, datos limitados muestran que las reacciones adversas notificadas son 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 descrito casos de hipoglucemia con dosis de metformina de hasta 85 g, aunque en esas circunstancias sí se ha producido acidosis láctica. Las sobredosis masivas 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 la metformina del cuerpo es la hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos hipoglucemiantes orales / Biguanidas
Código ATC: A10BA02

La metformina es una biguanida con efectos anti-hiperglucémicos, que hace descender los niveles de glucosa en sangre basales y postprandiales. No estimula la secreción de insulina, por lo que no produce hipoglucemia.

La metformina probablemente actúa por medio de tres mecanismos:

- 1) reducción de la producción de glucosa hepática por la inhibición de gluconeogénesis y glucogenólisis;
- 2) incremento de la sensibilidad a la insulina en los músculos, mejorando la captación y utilización periférica de la glucosa;
- 3) retraso en la absorción de glucosa por parte del intestino.

La metformina estimula la síntesis intracelular del glucógeno, actuando a nivel de la glucógeno sintasa.

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

En los humanos, independientemente de su acción sobre la glucosa en sangre, la metformina tiene efectos favorables en el metabolismo de los lípidos. Esto se ha demostrado con dosis terapéuticas en ensayos clínicos controlados, a medio o largo plazo: la metformina reduce los niveles de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos.

Eficacia clínica:

En un ensayo prospectivo aleatorizado (UKPDS) se han determinado los beneficios a largo plazo del control intensivo de glucosa en sangre en la diabetes tipo 2.

El análisis de los resultados en pacientes con sobrepeso en tratamiento con metformina, tras fracaso de sólo dieta, mostró los siguientes datos:

- reducción significativa del riesgo absoluto de cualquier complicación relacionada con la diabetes en el grupo de metformina (29,8 casos/1.000 pacientes-año) en comparación con los grupos de sólo dieta (43,3 casos/1.000 pacientes-año) $p=0,0023$, y en comparación con los grupos combinados de sulfonilurea e insulina, ambas en monoterapia (40,1 casos/1.000 pacientes-año), $p=0,0034$;
- reducción significativa del riesgo absoluto de mortalidad relacionada con la diabetes en el grupo de metformina (7,5 casos/1.000 pacientes-año) en comparación con el grupo de sólo dieta (12,7 casos/1.000 pacientes-año), $p=0,017$;
- reducción significativa del riesgo absoluto de mortalidad global en el grupo de metformina (13,5 casos/1.000 pacientes-año) en comparación con los grupos de sólo dieta (20,6 casos/1.000 pacientes-año) $p=0,011$, y en comparación con los grupos combinados de sulfonilurea e insulina, ambas en monoterapia (18,9 casos/1.000 pacientes-año) $p=0,021$;
- reducción significativa del riesgo absoluto de sufrir un infarto de miocardio en el grupo de metformina (11 casos/1.000 pacientes-año) en comparación con el grupo de sólo dieta (18 casos/1.000 pacientes-año) $p=0,01$;

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

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

Los ensayos clínicos controlados en una población pediátrica limitada de entre 10 y 16 años de edad, tratada con metformina durante un año, mostraron una respuesta similar a los adultos en lo referente al control glucémico.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración de una dosis oral de hidrocloreuro de metformina, el tiempo hasta alcanzar la concentración plasmática máxima (t_{max}) es 2,5 h. La biodisponibilidad absoluta de un comprimido recubierto con película de metformina de 500 ó 850 mg es de, aproximadamente, el 50-60 % en sujetos sanos. Después de una dosis oral, la fracción no absorbida que se recupera en las heces es del 20-30 %.

Tras la administración oral, la absorción del hidrocloreuro de metformina es saturable e incompleta. Se asume que la farmacocinética de la absorción de metformina es no lineal.

Con las dosis recomendadas y la posología habitual, se alcanzan concentraciones plasmáticas en el estado estacionario a las 24 a 48 horas, generalmente inferiores a 1 microgramo/ml. En ensayos clínicos controlados, los niveles máximos de metformina en plasma (C_{max}) no superaban los 4 microgramos/ml, incluso con las dosis máximas.

Los alimentos reducen y ligeramente retrasan la absorción de metformina. Tras la administración de una dosis de 850 mg de hidrocloreto de metformina, se observó un descenso del 40% en la concentración plasmática máxima (C_{max}), y del 25% en el AUC, así como una prolongación de 35 minutos del tiempo hasta alcanzar la concentración plasmática máxima (t_{max}). Se desconoce 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 inferior al de las plasmáticas y aparece aproximadamente en el mismo momento. Los eritrocitos probablemente representan un compartimiento secundario de distribución. El volumen de distribución medio (Vd) oscila entre 63 y 276 litros.

Metabolismo

La metformina se excreta inalterada por vía renal. No se han identificado metabolitos en humanos.

Eliminación

El aclaramiento renal de la metformina es > 400 ml/min, lo que indica que se elimina por filtración glomerular y secreción tubular. Tras la administración oral de una dosis, la semivida de eliminación terminal es de, aproximadamente, 6,5 h. En caso de insuficiencia renal, el aclaramiento renal desciende de forma proporcional al de la creatinina, por lo que se prolonga la semivida de eliminación aparente y aumenta la concentración de metformina en plasma.

Niños y adolescentes

Ensayo de dosis única: Tras la administración de dosis únicas de hidrocloreto de metformina de 500 mg, los pacientes pediátricos han mostrado un perfil farmacocinético similar al observado en adultos sanos. Ensayo de dosis múltiples: Los datos se limitan a un ensayo. Tras la administración repetida de dosis 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 en un 33 % y un 40 %, respectivamente, en comparación con adultos diabéticos que recibieron dosis de 500 mg BID durante 14 días. Dado que la dosis se ajusta de manera individual según el control glucémico, este dato tiene una relevancia clínica limitada.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no revelan un peligro especial para el hombre en función de estudios convencionales sobre farmacología, seguridad, toxicología con dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, reproducción de la toxicidad.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Almidón de maíz

Carboximetilalmidón sódico Tipo A (almidón de patata)

Povidona

Sílice coloidal anhidra

Estearato de magnesio

Cubierta pelicular

Hidroxipropilmetilcelulosa

Dióxido de titanio
Propilenglicol
Macrogol 6000
Talco

6.2. Incompatibilidades

No procede.

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

Blisters de PVC/PVDC / Aluminio. Envases conteniendo 30, 50, 60 y 90 comprimidos.

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

Kern Pharma, S.L.
Venus, 72 - Pol. Ind. Colón II
08228 Terrassa - Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Metformina Pharmakern 1000 mg comprimidos recubiertos con película, n° reg. 70.557

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

Febrero 2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2017