

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Metformina Apotex 850 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

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 o blanquecino, con forma de cápsula, biconvexos, ranurados en una de las caras y lisos en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, especialmente en pacientes con sobrepeso, cuando la dieta y el ejercicio por sí solos no son suficientes para un control glucémico adecuado.

É En adultos, Metformina comprimidos recubiertos con película puede utilizarse como monoterapia o en combinación con otros antidiabéticos orales, o con insulina.

É En niños a partir de 10 años de edad y adolescentes, Metformina comprimidos recubiertos con película puede utilizarse como monoterapia o en combinación con insulina.

Se ha observado una reducción de las complicaciones de la diabetes en pacientes adultos con diabetes tipo 2 y sobrepeso tratados con metformina hidrocloreuro como terapia de primera línea tras el fracaso de la dieta (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

Adultos

Monoterapia y combinación con otros antidiabéticos orales

É La dosis inicial normal es 500 mg u 850 mg de metformina hidrocloreuro 2 ó 3 veces al día, junto con o después de las comidas.

É 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. En pacientes tratados con una dosis elevada de metformina (2 a 3 g al día), se pueden sustituir dos comprimidos de Metformina 500 mg comprimidos recubiertos con película por un comprimido de Metformina 1000 mg comprimidos recubiertos con película. La dosis máxima diaria recomendada de metformina hidrocloreuro es de 3 g, repartidos en 3 tomas.

É Si se pretende cambiar a partir de otro antidiabético oral: Dejar de tomar el otro antidiabético e iniciar el tratamiento con metformina hidrocloreuro con las dosis indicadas anteriormente.

Combinación con insulina

Metformina hidrocloreuro e insulina pueden utilizarse en combinación para lograr un mejor control glucémico en sangre. La dosis inicial habitual de metformina hidrocloreuro es de 500 mg u 850 mg 2 ó 3 veces al día, ajustando la dosis de insulina según los niveles de glucosa en sangre.

Pacientes de edad avanzada

Dado el potencial deterioro de la función renal en pacientes de edad avanzada, la dosis de metformina debe ajustarse en base a la función renal. Es necesario realizar evaluaciones frecuentes de la función renal (ver sección 4.4).

Niños y adolescentes

Monoterapia y combinación con insulina

Metformina comprimidos recubiertos con película puede administrarse a niños a partir de 10 años de edad y adolescentes.

La dosis inicial habitual es 500 mg u 850 mg de metformina hidrocloreuro 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 metformina hidrocloreuro es de 2 g diarios, repartidos en 2-3 tomas.

4.3 Contraindicaciones

É Hipersensibilidad a metformina o alguno de los excipientes.

É Cetoacidosis diabética, precoma diabético.

É Fallo o insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 60 ml/min). Trastornos agudos que puedan alterar la función renal como: deshidratación, infección grave, shock,

É Enfermedad aguda o crónica capaz de provocar una hipoxia tisular, como: insuficiencia cardiaca o respiratoria, infarto de miocardio reciente, shock.

É Insuficiencia hepática, intoxicación alcohólica aguda, alcoholismo.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Acidosis láctica

La acidosis láctica es una complicación metabólica rara, pero grave (con una elevada tasa de mortalidad si no se aplica el tratamiento inmediato) que se puede producir por acumulación de metformina. Los casos de acidosis láctica notificados en pacientes tratados con metformina, se han producido principalmente en pacientes diabéticos con acusada insuficiencia renal. La incidencia de la acidosis láctica puede y debe reducirse evaluando también otros factores de riesgo asociados como diabetes mal controlada, cetosis, ayuno prolongado, consumo excesivo de alcohol, insuficiencia hepática y cualquier trastorno asociado con la hipoxia.

Diagnóstico

La existencia de acidosis láctica debe considerarse cuando se producen signos no específicos como calambres musculares, trastornos digestivos, dolor abdominal y astenia grave.

La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal e hipotermia, seguidos por coma. Los resultados de las pruebas diagnósticas incluyen descenso del pH sanguíneo, niveles de lactato en plasma superiores a 5 mmol/l, e incremento del desequilibrio aniónico y del cociente

lactato/piruvato. Si se sospecha una acidosis metabólica, debe interrumpirse el tratamiento con metformina y hospitalizar al paciente inmediatamente (ver sección 4.9).

El médico debe alertar a los pacientes sobre el riesgo y los síntomas de la acidosis metabólica.

Función renal

Como metformina se elimina por riñón, el aclaramiento de creatinina (puede ser estimado a partir de los niveles séricos de creatinina utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault) debe ser determinado antes de iniciarse el tratamiento y de forma regular durante el mismo:

É al menos una vez al año en pacientes con función renal normal,

É al menos de dos a cuatro veces al año en pacientes cuyo nivel de aclaramiento de creatinina se encuentre en el límite inferior del intervalo normal y en pacientes de edad avanzada.

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

Administración de medios de contraste yodados

La administración intravascular de medios de contraste yodados en exploraciones radiológicas puede producir fallo renal. Esto puede inducir una acumulación de metformina que puede aumentar el riesgo de acidosis metabólica. El tratamiento con metformina se debe interrumpir antes o al mismo tiempo que se realiza la prueba y no debe reiniciarse hasta 48 horas después y sólo tras haber evaluado la función renal y comprobar que es normal (ver sección 4.5).

Cirugía

El tratamiento con metformina debe suspenderse 48 horas antes de la realización de cirugía programada con anestesia general, epidural o peridural. El tratamiento no debe reanudarse hasta pasadas 48 horas de la cirugía o a la instauración de la alimentación oral y solamente en caso de que se haya normalizado la función renal.

Otras precauciones:

É 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.

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

É Metformina en monoterapia no produce hipoglucemia; no obstante, se recomienda tener precaución cuando se administra en asociación con insulina u otros antidiabéticos orales (p. ej.: sulfonilureas o meglitinidas).

Niños y adolescentes

El diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 debe ser confirmado antes de iniciar el tratamiento con metformina. No se han descrito efectos 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 niños tratados con metformina, especialmente antes de la pubertad.

Niños entre 10 y 12 años de edad

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se recomienda el uso concomitante de

Alcohol

La intoxicación alcohólica aguda se asocia con un mayor riesgo de acidosis láctica especialmente en caso de:

É ayuno o malnutrición, insuficiencia hepática.

Evitar el consumo de alcohol y medicamentos que lo contengan.

Medios de contraste yodados (ver sección 4.4.)

La administración intravascular de medios de contraste yodados puede producir fallo renal, lo que puede tener como resultado la acumulación de metformina y un mayor riesgo de acidosis láctica.

El tratamiento con metformina se debe interrumpir el tratamiento antes o al mismo tiempo que se realiza la prueba y no debe reiniciarse hasta 48 horas después y sólo tras haber evaluado la función renal y comprobar que es normal (ver sección 4.4).

Combinaciones que requieren precauciones de empleo

Medicamentos con actividad hiperglucémica intrínseca como glucocorticoides (sistémicos y vía local) y simpaticomiméticos. Puede ser necesario un seguimiento de los niveles de glucosa en sangre más frecuente, especialmente al inicio del tratamiento. Si es necesario, ajustar la dosis de metformina, mientras durante el tratamiento con el medicamento correspondiente.

Los diuréticos, en especial los diuréticos del asa, pueden aumentar el riesgo de acidosis láctica debido a su potencial para disminuir la función renal.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

La diabetes incontrolada durante el embarazo (gestacional o permanente) está asociada con un riesgo aumentado de anomalías congénitas y mortalidad perinatal.

Los datos limitados del uso de metformina en mujeres embarazadas no indican un mayor riesgo de anomalías congénitas. Los estudios llevados a cabo en animales de experimentación no indican efectos peligrosos por lo que se refiere al embarazo, desarrollo embrionario o fetal, desarrollo del parto o desarrollo post-natal. Cuando la paciente planea un embarazo y durante el embarazo, no se debe tratar la diabetes con metformina, sino con insulina para mantener los niveles de glucosa en sangre lo más cercanos posible al intervalo normal y así reducir el riesgo de malformaciones fetales asociadas a glucemia alterada.

Lactancia

Metformina se excreta en la leche humana. No se han observado efectos adversos en recién nacidos/niños lactantes. Sin embargo, dado que se dispone de pocos datos no se recomienda la lactancia materna mientras dure el tratamiento con metformina. Debe tomarse una decisión respecto a la suspensión de la lactancia materna teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia materna y el riesgo potencial de efectos adversos en el niño.

Fertilidad

La fertilidad en ratas macho o hembra no se vio afectada por Metformina cuando se administra en dosis de hasta 600 mg/kg/día, dosis que es aproximadamente 3 veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos basándose en comparaciones basada en comparaciones del área de superficie corporal.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Metformina en monoterapia no produce hipoglucemia y por tanto no afecta a la capacidad para conducir o utilizar máquinas. No obstante, se debe advertir a los pacientes de los riesgos de aparición de hipoglucemia cuando metformina se utiliza en combinación con otros antidiabéticos (sulfonilureas, insulina, o meglitinidas).

4.8 Reacciones adversas

Durante el tratamiento con metformina hidrocloreuro pueden ocurrir las siguientes reacciones adversas. Las frecuencias se definen de la siguiente forma: muy frecuentes: $\times 1/10$; frecuentes: $\times 1/100$, $< 1/10$; poco frecuentes: $\times 1/1.000$, $< 1/100$; raras: $\times 1/10.000$, $< 1/1.000$; muy raras: $< 1/10.000$; frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: Alteración del gusto.

Trastornos gastrointestinales:

Muy frecuentes: Trastornos gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y pérdida de apetito. Estas reacciones adversas aparecen con mayor frecuencia durante el inicio del tratamiento y se resuelven espontáneamente en la mayoría de los casos. Para prevenirlos, se recomienda tomar metformina 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 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 hepatitis, que se resuelven tras la discontinuación del tratamiento con metformina.

Población pediátrica

En los datos publicados y post-comercialización y en los ensayos clínicos controlados realizados en un número limitado de pacientes pediátricos de 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 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 metformina hidrocloreuro de hasta 85 g, aunque en estas condiciones sí se ha producido acidosis láctica. La sobredosis masiva 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 lactato y metformina del organismo es la hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Código ATC: A10BA02.
Antidiabéticos orales.

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

Metformina hidrocloreto actúa probablemente por medio de 3 mecanismos:

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

Metformina hidrocloreto estimula la síntesis intracelular de glucógeno, actuando sobre la glucógeno sintasa. Metformina hidrocloreto 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, metformina hidrocloreto presenta efectos favorables sobre el metabolismo lipídico. Este hecho se ha demostrado con dosis terapéuticas en ensayos clínicos controlados a medio o largo plazo: metformina hidrocloreto 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 del control intensivo de la glucemia en pacientes adultos con diabetes tipo 2.

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

En el caso de metformina hidrocloreto utilizada como terapia de segunda línea, en combinación con una sulfonilurea, no se ha demostrado un beneficio clínico.

En diabetes tipo 1, se ha utilizado la combinación de metformina hidrocloreuro e insulina en pacientes seleccionados, pero no se ha 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 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 metformina hidrocloreuro, se alcanza el $t_{m\acute{a}x}$ en 2,5 horas. La biodisponibilidad absoluta de un comprimido recubierto de 500 u 850 mg de metformina hidrocloreuro es aproximadamente del 50 al 60% en sujetos sanos. Tras una dosis oral, la fracción no absorbida recuperada en heces fue del 20-30%.

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

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

Los alimentos reducen cuantitativamente y retrasan ligeramente la absorción de metformina hidrocloreuro. Tras la administración 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 de 35 minutos en el tiempo hasta alcanzar la concentración plasmática máxima. No se conoce la relevancia clínica de estos hallazgos.

Distribución

La unión a proteínas plasmáticas es insignificante. Metformina hidrocloreuro 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 V_d medio osciló entre 63 y 276 l.

Metabolismo

Metformina hidrocloreuro se excreta inalterado en orina. No se ha identificado ningún metabolito en humanos.

Eliminación

El aclaramiento renal de metformina hidrocloreuro es > 400 ml/min, lo que indica que metformina hidrocloreuro se elimina por filtración glomerular y 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 creatinina, prolongándose la semivida de eliminación y conduciendo a un aumento de los niveles plasmáticos de metformina hidrocloreuro.

Niños y adolescentes

Ensayo de dosis única: Tras una dosis única de 500 mg de metformina hidrocloreuro, 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

($C_{\text{máx}}$) y la exposición sistémica (AUC_{0-t}) se redujeron 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 seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Almidón (almidón de patata) glicolato sódico (Tipo A),
Povidona K-30,
Almidón de maíz,
Sílice coloidal anhidra,
Estearato de magnesio.

Recubrimiento del comprimido

Opadry White 04G58897 conteniendo:

Hipromelosa 15 cP, Talco, Dióxido de titanio (E171), Polietilenglicol 6000 (Macrogol 6000), Propilenglicol.

6.2 Incompatibilidades

No aplicable.

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Los comprimidos se envasan en envases blíster de PVC/aluminio o frascos de HDPE opaco y cierre con sello de inducción.

Envases tipo blíster: 1 (x 100), 9, 10, 20, 21, 30, 40, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 120, 180, 200, 300, 500, 600 o 1000 comprimidos recubiertos con película.

Fracos HDPE: 10, 20, 21, 30, 40, 50, 56, 60, 90, 100, 120, 180, 200, 300, 400, 500, 600 o 1000 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

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

Apotex Europe B.V.
Darwinweg 20
2333 CR Leiden
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

72.045

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

Marzo/2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2014