

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Metformina Qualigen 850 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimido recubierto con película blanco, redondo y biconvexo marcados con una “A” en una cara y en la otra con “61”.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

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

Se ha demostrado una reducción de las complicaciones relacionadas con la diabetes en pacientes adultos diabéticos tipo 2 con sobrepeso tratados con hidrocloruro 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 ≥ 90 ml/min)

Monoterapia y combinación con otros antidiabéticos orales

La dosis inicial normal es un comprimido 2 ó 3 veces al día administrado durante o después de las comidas. Al cabo de 10 a 15 días, la posología debería ajustarse 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 hidrocloruro de metformina, dividiendo la dosis en 3 tomas al día.

Si se pretende administrar Metformina Qualigen en sustitución de otro antidiabético oral: suspender la terapia anterior e iniciar la terapia con hidrocloruro de metformina a la posología indicada anteriormente.

Combinación con insulina

El hidrocloruro de metformina y la insulina pueden ser utilizadas en terapia combinada para lograr un mejor control de la glucosa en sangre. El hidrocloruro de metformina se administra a la dosis inicial normal de un comprimido 2-3 veces al día, mientras que la posología de insulina se ajusta en función de los niveles de glucosa en sangre.

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

Pacientes de edad avanzada

Debido a la posible reducción de la función renal en personas mayores, la posología del hidrocloruro de metformina debe ajustarse según la función renal. Es necesaria una evaluación regular de la función renal (ver sección 4.4).

Niños y adolescentes

Monoterapia y combinación con insulina

- Metformina Qualigen 850 mg comprimidos recubiertos con película 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 hidrocloruro de metformina una vez al día, administrado durante o después de las comidas.

Tras 10-15 días de tratamiento, debería ajustarse la dosis en función de los valores de glucosa en sangre.

Un incremento lento de la dosis, puede mejorar la tolerabilidad gastrointestinal. La dosis máxima recomendada de hidrocloruro de metformina es de 2 g al día, divididas en 2 ó 3 dosis.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a metformina hidrocloruro 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)

- Patología aguda que implique un riesgo de alteración de la función renal como: deshidratación, infección grave, shock, administración intravascular de productos de contraste yodados (ver sección 4.4).
- Enfermedad aguda o crónica capaz de provocar una hipoxia tisular, como: insuficiencia cardiaca o respiratoria, 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 cardiorespiratoria 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 ($>5 \text{ mmol/l}$) 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 $< 30 \text{ ml/min}$ 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

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

Durante ensayos clínicos controlados de 1 año de duración no se han detectado efectos del hidrocloruro de metformina en el crecimiento o en la pubertad pero no se dispone de información a largo plazo sobre estos efectos específicos. Por consiguiente, se recomienda un seguimiento cuidadoso sobre los efectos de la metformina hidrocloruro en los niños tratados con hidrocloruro de metformina, especialmente en niños en edad pre-puberal.

Niños entre 10 y 12 años de edad

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

Deberán realizarse regularmente las pruebas de laboratorio habituales para el control de la diabetes.

El hidrocloruro de metformina en monoterapia no provoca hipoglucemia; no obstante, se recomienda precaución cuando se utiliza 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 ciclooxygenasa (COX) II, los inhibidores de la ECA, los antagonistas del receptor de la angiotensina II y los diuréticos, en especial los diuréticos de la 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 diuréticos

poseen una actividad hiperglucémica intrínseca. Se debe informar al paciente y realizar un control más frecuente de la glucosa en sangre, especialmente al principio del tratamiento. Si es necesario, ajustar la posología del antidiabético durante la terapia con el otro medicamento y tras su suspensión.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Hasta la fecha de hoy, no se dispone de datos epidemiológicos pertinentes. Los estudios en animales no detectan efectos dañinos sobre el embarazo, el desarrollo embrionario o fetal, parto o desarrollo postnatal (ver la sección 5.3).

Cuando la paciente planifique quedarse embarazada y durante el embarazo, la diabetes no debe ser tratada con hidrocloruro de metformina, sino que debe utilizarse la insulina para mantener los niveles de glucosa en sangre lo más próximos posible a los valores normales con el fin de reducir el riesgo de malformaciones fetales asociadas con niveles anormales de glucosa en sangre.

Lactancia

El hidrocloruro 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 hidrocloruro de metformina, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Hidrocloruro de metformina en monoterapia no produce hipoglucemia y por tanto no afecta a la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

No obstante, se debe advertir al paciente de los riesgos de aparición de hipoglucemia cuando el hidrocloruro de metformina se utiliza en asociación con otros antidiabéticos (sulfonilureas, insulina, repaglinida).

4.8. Reacciones adversas

Durante el tratamiento con hidrocloruro 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 $< 1/10.000$ 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 metabolismo y nutrición

Muy raras: Acidosis láctica (ver sección 4.4).

Reducción de la absorción de la vitamina B12 con reducción de los niveles en suero en pacientes tratados con hidrocloruro de metformina durante un periodo prolongado. Se recomienda considerar esta etiología en pacientes que presenten anemia megaloblástica.

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 el hidrocloruro de metformina en 2 ó 3 dosis al día, durante o después de las comidas. Un lento incremento de la dosis puede también mejorar la tolerabilidad gastrointestinal.

Trastornos hepatobiliares

No conocida: notificaciones aisladas de alteración de pruebas hepáticas o hepatitis, que se resuelven tras la interrupción de hidrocloruro de metformina.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

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

En datos publicados, datos post-comercialización y en estudios clínicos controlados en una población pediátrica en un número limitado de pacientes pediátricos con edades comprendidas entre 10-16 años y tratados durante un año, las reacciones adversas descritas 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 ha observado hipoglucemia con dosis de hidrocloruro de metformina hasta 85 g, aunque en estas condiciones ha aparecido acidosis láctica. Una gran sobredosis o riesgos concomitantes de hidrocloruro de metformina pueden desembocar en acidosis láctica. La acidosis láctica es una urgencia médica y debe ser tratada en hospital. El método más eficaz para eliminar los lactatos y el hidrocloruro de metformina es mediante hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos hipoglucemiantes orales. Biguanida, código ATC: A10BA02.

El hidrocloruro de metformina es una biguanida con efectos antihiperglucemiantes, que reduce la glucosa en plasma postprandial y basal. No estimula la secreción de insulina, por lo que no provoca hipoglucemia.

Mecanismo de acción

El hidrocloruro de metformina actúa 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 de glucosa periférica y su utilización.
- (3) y retraso de la absorción intestinal de la glucosa.

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

El hidrocloruro de metformina incrementa la capacidad de transporte de todos los tipos de transportadores de membrana de glucosa (GLUT) conocidos hasta hoy.

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 hidrocloruro de metformina presenta efectos favorables sobre el metabolismo lipídico. Este hecho se ha demostrado con dosis terapéuticas en estudios controlados a medio o largo plazo: el hidrocloruro de metformina reduce el colesterol total, el colesterol LDL y los niveles de triglicéridos.

Eficacia clínica y seguridad

El estudio prospectivo aleatorio (UKPDS) 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 hidrocloruro de metformina tras el fracaso del régimen dietético solo, muestra:

- una reducción significativa del riesgo absoluto de complicaciones relacionadas con la diabetes en el grupo de hidrocloruro de metformina (29,8 casos/ 1.000 pacientes-año) frente al régimen dietético solo (43,3 casos/ 1.000 pacientes-año), p=0,0023, y frente a los grupos de monoterapia de insulina y sulfonilureas combinados (40,1 casos/ 1.000 pacientes-año), p=0,0034.
- una reducción significativa del riesgo absoluto de mortalidad relacionada con la diabetes: hidrocloruro de metformina: 7,5 casos/1.000 pacientes-año, régimen dietético solo: 12,7 casos/ 1.000 pacientes-año, p=0,017;
- una reducción significativa del riesgo absoluto de mortalidad global: hidrocloruro de metformina: 13,5 casos/ 1.000 pacientes-año, frente a la dieta sola: 20,6 casos/ 1.000 pacientes-año (p=0,011), y frente a los grupos de monoterapia de insulina y sulfonilureas combinados: 18,9 casos/ 1.000 pacientes-año (p=0,021);
- una reducción significativa del riesgo absoluto de infarto de miocardio: hidrocloruro de metformina: 11 casos/ 1.000 pacientes-año, régimen dietético solo: 18 casos/ 1.000 pacientes-año (p=0,01).

No se han demostrado beneficios con respecto al resultado clínico cuando el hidrocloruro de metformina se utiliza como terapia de segunda línea, en combinación con una sulfonilurea.

En diabetes del tipo 1, se ha utilizado la combinación de hidrocloruro de metformina e insulina en pacientes seleccionados, pero no se han establecido formalmente los beneficios clínicos de esta combinación.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración por vía oral de una dosis de hidrocloruro de metformina, el t_{max} se alcanza en 2,5 horas. La biodisponibilidad absoluta de un comprimido de 500 u 850 mg de hidrocloruro 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 de hidrocloruro de metformina es saturable e incompleta. Esto sugiere que la farmacocinética de la absorción del hidrocloruro de metformina es no lineal.

Con las dosis y las posologías recomendadas de hidrocloruro de metformina, las concentraciones plasmáticas estables 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 hidrocloruro de metformina (C_{max}) no exceden los 4 microgramos/ml, incluso con dosis máximas.

La alimentación reduce y retrasa ligeramente la absorción de hidrocloruro de metformina. Tras la administración de una dosis de 850 mg, se observa una disminución del pico de concentración plasmática del 40 %, una disminución del 25 % del AUC (área bajo la curva) y una prolongación de 35 minutos en el tiempo hasta alcanzar el pico de concentración plasmática. No se conoce la importancia clínica de estas observaciones.

Distribución

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

Metabolismo

El hidrocloruro de metformina se excreta inalterado en la orina. En el hombre no se ha identificado ningún metabolito.

Eliminación

El aclaramiento renal de hidrocloruro de metformina es > 400 ml/min, lo que indica que hidrocloruro de metformina se elimina por filtración glomerular y por secreción tubular. Tras la administración oral, la semivida aparente de eliminación total 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 hidrocloruro de metformina en plasma.

Población Pediátrica

Ensayo a dosis única: Tras una dosis única de hidrocloruro de metformina 500 mg, la población pediátrica ha mostrado un perfil farmacocinético similar al observado en adultos sanos.

Ensayo a dosis múltiples: La información está limitada a un estudio. Tras dosis repetidas de 500 mg, dos veces al día durante 7 días en pacientes pediátricos, la concentración plasmática máxima (C_{max}) y la exposición sistémica (AUC_{0-t}) se redujo aproximadamente un 33% y un 44% respectivamente en comparación a los pacientes diabéticos adultos que recibieron dosis repetidas de 500 mg, dos veces al día durante 14 días. Dado que la dosis se administra individualmente según un control glucémico, este hecho posee una relevancia clínica limitada.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Povidona K90

Esterato de magnesio

Cubierta pelicular (Opadry YS-1R-7006):

Hipromelosa

Macrogol 400/macrogol 6000

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

5 años para producto envasado en blister de PVC-PVDC/aluminio

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster PVC-PVDC/aluminio de 50 comprimidos recubiertos con película.

Blíster PVC/aluminio de 50 comprimidos recubiertos con película.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

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

Neuraxpharm Spain, S.L.U.

Avda. Barcelona, 69

08970 Sant Joan Despí

Barcelona – España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

74534

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

Agosto 2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2017