

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Metformina Aenova 1000 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 1000 mg de hidrocloreto de metformina correspondientes a 780 mg de metformina base.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos recubiertos con película blancos, oblongos con una ranura en ambas caras. El comprimido puede dividirse en dos mitades iguales.

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, Metformina Aenova 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 Aenova 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 metformina como tratamiento de primera línea tras el fracaso de la dieta (ver sección 5.1).

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos con función renal normal (TFG \geq 90 ml/min)

Monoterapia y combinación con otros antidiabéticos orales:

La dosis inicial habitual es 500 mg u 850 mg de hidrocloreto de metformina 2 ó 3 veces al día administrados durante o después de las comidas.

Al cabo de 10 a 15 días, la posología se debería ajustar en función de los niveles de glucosa en sangre. Un incremento lento de la dosis puede mejorar la tolerancia gastrointestinal. La dosis máxima recomendada es de 3 g de hidrocloreto de metformina al día, dividiendo la dosis en 3 tomas.

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

Combinación con insulina:

El hidrocloreto de metformina y la insulina pueden ser utilizadas en terapia combinada para lograr un mejor control de la glucosa en sangre. El hidrocloreto de metformina se administra a la dosis inicial habitual de 500 mg u 850 mg 2-3 veces al día, mientras que la posología de insulina se ajusta en función de los niveles de glucosa en sangre.

Pacientes de edad avanzada:

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

Insuficiencia renal

Se debe evaluar la TFG antes de iniciar el tratamiento con productos que contengan metformina y, al menos, una vez al año a partir de entonces. En pacientes expuestos a un mayor riesgo de 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. 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 Aenova puede administrarse a niños a partir de 10 años de edad y adolescentes.
- La dosis inicial habitual es de 500 mg u 850 mg de hidrocloreto 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 hidrocloreto de metformina es de 2 g al día, divididos en 2 ó 3 tomas.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a la metformina o a alguno de los excipientes.
- Cualquier tipo de acidosis metabólica aguda (como acidosis láctica, cetoacidosis diabética).
- Precoma diabético.
- Insuficiencia renal (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 cardíaca 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 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 la 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 una 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 productos de contraste yodados:

La administración intravascular de medios de contraste yodados puede provocar nefropatía inducida por 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 comprobar 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 hidrocloreto de metformina.

Durante los ensayos clínicos controlados de 1 año de duración no se han detectado efectos del hidrocloreto de metformina en el crecimiento o en la pubertad pero no se dispone de información a largo plazo sobre estos efectos específicos. Por consiguiente, se recomienda un seguimiento cuidadoso de los efectos de la

metformina en estos parámetros en los niños tratados con 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 controlados llevados a cabo en niños y adolescentes. Aunque la eficacia y seguridad del hidrocloreuro de metformina en esos niños no difirieron de la eficacia y seguridad en niños mayores y adolescentes, se recomienda especial precaución al prescribir hidrocloreuro de metformina a niños con edades comprendidas entre 10 y 12 años.

Otras precauciones:

Todos los pacientes deben continuar su dieta con una distribución regular de la ingesta de carbohidratos durante el día. Los pacientes con sobrepeso deben continuar con su dieta hipocalórica.

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

El hidrocloreuro de metformina no provoca por sí solo 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 o desnutrición, insuficiencia hepática.

Evitar el consumo de alcohol y medicamentos que contengan alcohol.

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 re-evaluado 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 diuréticos

Poseen una actividad hiperglucémica intrínseca. 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.

Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA)

Pueden reducir los niveles de glucosa en sangre. Por esta razón, puede ser necesario ajustar las dosis de metformina durante y después de la adición o interrupción de tratamientos con este tipo de medicamentos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

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

Cuando la paciente proyecte quedarse embarazada y durante el embarazo, la diabetes no debe ser tratada con hidrocloreto de metformina, sino que debe utilizarse 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.

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, teniendo en cuenta la importancia del compuesto para la madre.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

El hidrocloreto de metformina en monoterapia no provoca 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 el hidrocloreto de metformina se utiliza en combinación con otros antidiabéticos (sulfonilureas, insulina, repaglinida).

4.8. Reacciones adversas

Durante el tratamiento con metformina pueden ocurrir las siguientes reacciones adversas. Las frecuencias se definen de la siguiente forma: muy frecuentes $\geq 1/10$; frecuentes $\geq 1/100$, $< 1/10$; poco frecuentes $\geq 1/1.000$, $< 1/100$; 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 sistema nervioso:

Frecuentes: alteraciones del gusto.

Trastornos gastrointestinales:

Muy frecuentes: Trastornos gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarreas, dolor abdominal y pérdida de apetito. Estos trastornos aparecen con mayor frecuencia durante el inicio del tratamiento y desaparecen espontáneamente en la mayoría de los casos. Para prevenirlos se recomienda administrar la metformina en 2 ó 3 tomas al día, durante o después de las comidas.

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

Trastornos hepatobiliares:

No conocida: Comunicaciones aisladas de alteración de pruebas hepáticas o hepatitis, que se resuelven tras la discontinuación de metformina.

En datos publicados, datos post-comercialización y en estudios clínicos controlados en una población pediátrica limitada con edades comprendidas entre 10-16 años y tratados durante un año, las reacciones adversas comunicadas fueron similares en naturaleza y gravedad a las observadas en adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

No se ha observado hipoglucemia con dosis de hidrocloreuro de metformina hasta 85 g, aunque en estas condiciones ha aparecido acidosis láctica. Una gran sobredosis o riesgos concomitantes del hidrocloreuro de metformina pueden desembocar en acidosis láctica. La acidosis láctica es una urgencia médica y debe ser tratada en un hospital. El método más eficaz para eliminar los lactatos y la metformina es mediante hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos hipoglucemiantes orales. Biguanida, código ATC: A10BA02. El hidrocloreuro de metformina es una biguanida con efectos antihiperoglucemiantes, que reduce la glucosa en plasma postprandial y basal. No estimula la secreción de insulina, por lo que no provoca hipoglucemia. La 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.

La metformina estimula la síntesis intracelular del glucógeno actuando sobre la glucógeno sintetasa. La 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 hidrocloreuro 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 hidrocloreuro de metformina reduce el colesterol total, el colesterol LDL y los niveles de triglicéridos.

Eficacia clínica y seguridad

El estudio prospectivo aleatorizado (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 hidrocloreuro 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 hidrocloreuro 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: hidrocloreuro 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: hidrocloreuro 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: hidrocloreto 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 hidrocloreto 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 hidrocloreto de metformina e insulina en pacientes seleccionados, pero no se han establecido formalmente los beneficios clínicos de esta combinación.

Los estudios clínicos controlados llevados a cabo en una población pediátrica limitada de edades comprendidas entre los 10 y los 16 años tratados durante un año, mostraron una respuesta al control glucémico parecida a la observada en adultos.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración por vía oral de una dosis de hidrocloreto de metformina en comprimido, la concentración plasmática máxima ($C_{máx.}$) se alcanza en 2,5 horas ($t_{máx.}$). La biodisponibilidad absoluta de un comprimido 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 y las posologías recomendadas de 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 microgramo/ml. En los ensayos clínicos controlados, los niveles plasmáticos máximos de hidrocloreto de metformina ($C_{máx.}$) no excedieron los 4 microgramos/ml, incluso con dosis máximas.

La alimentación reduce y retrasa ligeramente la absorción de los comprimidos de hidrocloreto de metformina. Tras la administración oral de un comprimido 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 despreciable. El hidrocloreto 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 medio de distribución (V_d) osciló entre 63-276 l

Metabolismo o Biotransformación

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

Eliminación

El aclaramiento renal del hidrocloreto de metformina es > 400 ml/min, lo que indica que el hidrocloreto de metformina se elimina por filtración glomerular y por secreción tubular. Tras una dosis oral, la vida media aparente 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, dando lugar a un aumento de los niveles de hidrocloreto de metformina en plasma.

Niños y adolescentes:

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

Estudio a dosis múltiples: La información se limita a un estudio. Tras dosis repetidas de 500 mg, dos veces al día durante 7 días en pacientes pediátricos, la concentración plasmática máxima (C_{máx.}) y la exposición sistémica (AUC_{0-t}) se redujeron 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 ajusta 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 seguridad, farmacología, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Povidona K 25, estearato de magnesio, Kollicoat IR (que contiene poli(etano-1,2-diol-graftetenol) y trazas de sílice coloidal anhidra), talco y dióxido de titanio (E171).

6.2. Incompatibilidades

No aplicable.

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blisters de aluminio/PVC
Envase con 50 comprimidos

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no requiere precauciones especiales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Aenova IP GmbH
Temmlerstraße 2
35039 Marburg
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

76578

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

Octubre de 2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2017.