

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Metformina Winthrop 850 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 850 mg de metformina hidrocloreto 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, oblongo con ranura en ambos lados.

4. DATOS CLINICOS

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 observado una reducción de las complicaciones relacionadas con la diabetes en pacientes 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

Adultos:

Monoterapia y combinación con otros antidiabéticos orales

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

Al cabo de 10 a 15 días, la posología se ajustará 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 metformina hidrocloreto al día, dividida en 2-3 dosis.

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

Combinación con insulina

Metformina y la insulina pueden ser utilizadas en terapia combinada para lograr un mejor control de la glucosa en sangre. Metformina hidrocloreto se administra a la dosis inicial normal de 500 mg ó 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 al potencial de reducción de la función renal en personas mayores, la posología de metformina debe ajustarse según la función renal. Es necesaria una evaluación regular de la función renal (ver sección 4.4).

Niños a partir de 10 años y adolescentes:

Monoterapia y combinación con insulina

La dosis inicial habitual es de 1 comprimido de 500 mg o de 850 mg de Metformina hidrocloreuro una vez al día, administrado durante o después de las comidas.

Tras 10-15 días de tratamiento, se debe ajustar la dosis en función de los valores de glucosa en sangre. Un aumento gradual de la dosis, puede mejorar la tolerabilidad gastrointestinal.

La dosis máxima recomendada de metformina hidrocloreuro es de 2 g al día, divididas en dos o tres dosis.

Para facilitar la administración se puede fraccionar el comprimido, aunque las mitades resultantes deben ser ingeridas a la vez.

4.3 Contraindicaciones

- . Hipersensibilidad a metformina o a alguno de los excipientes
- . Cetoacidosis diabética, precoma diabético
- . Insuficiencia o disfunción renal (aclaramiento de creatinina < 60 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 rara pero grave (alta mortalidad en ausencia de un tratamiento precoz) que puede aparecer en caso de acumulación de metformina. Los casos notificados de acidosis láctica en pacientes tratados con metformina, han aparecido principalmente en pacientes diabéticos con una insuficiencia renal significativa. La incidencia de la acidosis láctica puede y debe reducirse evaluando también otros factores de riesgo asociados como una diabetes mal controlada, cetosis, ayuno prolongado, consumo excesivo de alcohol, insuficiencia hepática y cualquier estado asociado con la hipoxia.

Diagnóstico:

La acidosis láctica se caracteriza por una disnea acidótica, dolor abdominal e hipotermia seguidos por coma. Los resultados diagnósticos de laboratorio incluyen la reducción del pH sanguíneo, unos niveles de lactatos en plasma superiores a 5 mmol/L, y un incremento del anión gap y de la

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

Función renal:

Como la metformina se elimina por el riñón, deben determinarse los niveles de creatinina en suero antes de iniciarse el tratamiento y vigilarse de forma regular:

- * al menos una vez al año en pacientes con función renal normal,
- * al menos de dos a cuatro veces al año en pacientes cuyos niveles de creatinina en suero estén en el límite superior del valor normal y en pacientes de edad avanzada.

En pacientes de edad avanzada, la aparición de una 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 antihipertensiva o una terapia diurética y al iniciar una terapia con AINE's.

Administración de productos de contraste yodados:

Como la administración intravascular de materiales de contraste yodados en exploraciones radiológicas puede desembocar en un fracaso renal, debe suspenderse el tratamiento con metformina antes o en el momento de la exploración y no reanudarlo hasta pasadas 48 horas, y sólo tras haber evaluado la función renal y comprobar que es normal. (ver sección 4.5).

Cirugía:

El tratamiento con metformina debe interrumpirse 48 horas antes de una cirugía programada con anestesia general, raquídea o epidural. La terapia no debe reiniciarse antes de las 48 horas posteriores a la cirugía o a la restauración de la alimentación oral y solamente en el caso de que se haya normalizado la función renal.

Niños y adolescentes:

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

Durante ensayos clínicos controlados de 1 año de duración no se han detectado efectos de la 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 en los niños tratados con metformina, especialmente en niños en edad prepuberal.

Niños entre 10 y 12 años de edad:

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

Otras precauciones:

- Todos los pacientes deben continuar su dieta con una distribución adecuada 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.
- La metformina sola 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

No se recomienda el uso concomitante de:

Alcohol

Aumento del riesgo de acidosis láctica durante la intoxicación alcohólica aguda, especialmente en caso de:

- ayuno o desnutrición,
- insuficiencia hepática.

Debe evitarse el consumo de alcohol y medicamentos que contengan alcohol.

Productos de contraste yodados

La administración intravascular de productos de contraste yodados puede conducir a un fallo renal que desemboque en la acumulación de metformina y riesgo de acidosis láctica.

El tratamiento con metformina debe suspenderse antes o en el momento de la exploración y no reanudarlo hasta pasadas 48 horas y sólo tras haber reevaluado la función renal y haber comprobado que es normal.

Asociaciones que requieren precauciones de empleo

Los glucocorticoides (vías sistémica y local), agonistas beta-2, y diuréticos poseen una actividad hiperglucémica intrínseca. Se debe informar a los pacientes y realizar un control más frecuente de la glucosa en sangre, especialmente al principio del tratamiento con estos medicamentos y si fuera necesario ajustar la posología de metformina.

Los inhibidores de la ECA pueden reducir los niveles de glucosa en sangre. .Por tanto, puede ser necesario ajustar la dosis de metformina durante la terapia con el otro medicamento y tras su suspensión.

4.6 Embarazo y lactancia

Uso en embarazo:

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

Cuando una paciente diabética planea quedarse embarazada y durante el embarazo, la diabetes no debe ser tratada con 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.

Uso en lactancia:

La 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 medicamento para la madre.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

No obstante, se debe advertir al paciente de los riesgos de aparición de hipoglucemia cuando la metformina se utiliza en asociación 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).

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes:

Alteraciones del gusto

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes:

Nauseas, vómitos, diarreas, dolor abdominal y pérdida de apetito. Estos sucede 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 dosis 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 y urticaria.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy raras:

Se ha observado una reducción de la absorción de la vitamina B12 y 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.

Acidosis láctica (0,03 casos/1.00 pacientes-año; ver sección 4.4)

Trastornos hepatobiliares

Muy raras:

Alteración de pruebas hepáticas o hepatitis que se resuelven tras la discontinuación de metformina.

Niños y adolescentes

En datos publicados, datos post-comercialización y en ensayos 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.

4.9 Sobredosis

No se ha observado hipoglucemia con dosis de metformina que alcanzan los 85 g, aunque en estas condiciones ha aparecido acidosis láctica. Una gran sobredosis de metformina o riesgos concomitantes 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 la metformina es mediante hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antidiabéticos orales: biguanidas

Código ATC: A10BA02

La 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.

La metformina actúa probablemente por medio de 3 mecanismos:

- (1) reducción de la producción hepática de glucosa mediante la inhibición de la gluconeogénesis y la glucogenolisis
- (2) en el músculo, incrementando la sensibilidad a la insulina, mejorando la captación 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).

En humanos, independientemente de su acción sobre la glucemia, la metformina presenta efectos favorables sobre el metabolismo lipídico. Este hecho se ha observado con dosis terapéuticas en estudios controlados a medio o largo plazo: la metformina reduce el colesterol total, el colesterol LDL y los niveles de triglicéridos.

Eficacia clínica:

El estudio prospectivo aleatorio (UKPDS) ha establecido el beneficio a largo plazo de un control intensivo de la glucemia en pacientes con diabetes tipo 2.

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

Para la metformina utilizada como terapia de segunda línea, en combinación con una sulfonilurea, no se han demostrado beneficios con respecto al resultado clínico.

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

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción:

Tras la administración por vía oral de una dosis de metformina, el T_{max} se alcanza en 2,5 horas. La biodisponibilidad absoluta de un comprimido de 500 mg ó 850 mg de metformina es aproximadamente del 50-60 % 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 la metformina es saturable e incompleta. Se asume que la farmacocinética de la absorción de la metformina es no lineal.

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

Los alimentos reducen y retrasan ligeramente la absorción de metformina. Tras la administración de una dosis de 850 mg, se observa 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 tiempo hasta alcanzar la concentración plasmática máxima. No se conoce la importancia clínica de las reducciones de estos parámetros.

Distribución:

La fijación a las proteínas plasmáticas es despreciable. La metformina se distribuye a 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:

La metformina se excreta inalterada en la orina. En el hombre no se ha identificado ningún metabolito.

Eliminación:

El aclaramiento renal de la metformina es $> 400 \text{ ml/min}$, lo que indica que la metformina se elimina por filtración glomerular y por secreción tubular. Tras la administración oral, la semivida de eliminación terminal aparente 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 semivida de eliminación, conduciendo a un aumento de los niveles de metformina en plasma.

Niños y adolescentes:

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

Estudio a dosis múltiples: La información está limitada a un estudio. Tras dosis repetidas de 500 mg dos veces al día (BID) durante 7 días en pacientes pediátricos, la concentración plasmática máxima (C_{max}) y la exposición sistémica (AUC_{0-t}) se redujo aproximadamente un 33% y un 44% respectivamente en comparación a los pacientes diabéticos adultos que recibieron dosis repetidas

de 500 mg BID durante 14 días. Dado que la dosis se administra individualmente según el control glucémico, este hecho posee 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 de seguridad, toxicidad con dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:
hipromelosa
povidona K25
estearato de magnesio

Cubierta pelicular:
hipromelosa
macrogol 6000
dióxido de titanio E171.

6.2 Incompatibilidades

No procede

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

Blister PVC/aluminio de 15, 30, 40, 50, 90, 100 y 120 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

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

WINTHROP PHARMA ESPAÑA, S.A.U.
Josep Pla 2
08019 Barcelona

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA
AUTORIZACIÓN MARZO 2008**

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO