

**ANEXO**  
**RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## **1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO**

GLUCOPHAGE 500 mg, comprimido con cubierta pelicular.

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada comprimido con cubierta pelicular contiene 500 mg de clorhidrato de metformina correspondientes a 390 mg de metformina base

Para los excipientes, ver 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Comprimido con cubierta pelicular.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1. Indicaciones terapéuticas**

Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en adultos, especialmente en pacientes con sobrepeso, cuando la dieta prescrito y el ejercicio por si solos no sean suficientes para un control glucémico adecuado. GLUCOPHAGE puede utilizarse en monoterapia o en asociación con otros antidiabéticos orales, o con insulina.

Se ha demostrado 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 5.1. Propiedades farmacodinámicas).

### **4.2. Posología y forma de administración**

#### *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 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 al día.
- Si se pretende sustituir a otro antidiabético oral: suspender la terapia anterior e iniciar la terapia con metformina a la posología indicada anteriormente.

#### *Combinación con insulina*

La metformina y la insulina pueden ser utilizadas en terapia combinada para lograr un mejor control de la glucosa en sangre. La 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.

*Pacientes de edad avanzada:* debido al potencial de 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).

*Niños:* En ausencia de datos, GLUCOPHAGE no debe administrarse a niños.

### **4.3. Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al clorhidrato de metformina o a alguno de los excipientes.
- Cetoacidosis diabética, pre-coma diabético.

- Insuficiencia o disfunción renal (p. ej., niveles de creatinina en suero > 135 µmol/L en el hombre y > 110 µmol/L en la mujer).
- 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 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).
- 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 inmediato) que puede aparecer en caso de acumulación de metformina. Los casos descritos de acidosis láctica en pacientes tratados con metformina, han aparecido principalmente en pacientes diabéticos con una insuficiencia renal marcada. 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 acidósica, 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 desequilibrio aniónico (anion gap) y de la relación lactatos/piruvatos. 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 fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

##### **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.

##### **Cirugía**

El tratamiento con clorhidrato de metformina debe interrumpirse 48 horas antes de una cirugía programada con anestesia general, y normalmente no debe reanudarse hasta pasadas 48 horas.

##### **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.
- La metformina sola no provoca jamás 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**

##### **Asociaciones desaconsejadas**

###### **Alcohol**

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

- ayuno o desnutrición,
- insuficiencia hepática.

Evitar el consumo de alcohol y medicamentos que contengan alcohol.

###### **Productos de contraste yodados**

La administración intravascular de productos de contraste yodados puede producir un fracaso 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 re-evaluado la función renal y comprobar 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. 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 (ACE)* pueden reducir los niveles de glucosa en sangre. Si es necesario, ajustar la posología del antidiabético durante la terapia con el otro medicamento y tras su suspensión.

#### **4.6. Embarazo y lactancia**

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 posnatal (ver también la sección 5.3)

Cuando la paciente proyecte tener un hijo 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.

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 compuesto para la madre.

#### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

GLUCOPHAGE 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**

- Son muy comunes síntomas gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarreas, dolor abdominal y pérdida de apetito (>10 %): estos trastornos aparecen con mayor frecuencia durante el inicio del tratamiento y desaparecen espontáneamente en la mayoría de los casos. Para prevenir estos síntomas gastrointestinales 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 tolerancia gastrointestinal.
- Es común la sensación de un sabor metálico (3 %)
- Se han observado casos de eritema leve en individuos hipersensibles. La incidencia de dichos efectos se considera muy rara (<0,01 %)
- Se ha observado una reducción de la absorción de vitamina B12 con reducción de los niveles en suero en pacientes tratados con metformina durante un largo periodo, y generalmente no parece tener relevancia clínica (<0,01 %).
- La acidosis láctica (0,03 casos/1.000 pacientes-año) es muy rara (ver 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo).

#### **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 o riesgos concomitantes de la 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 la metformina es mediante hemodiálisis.

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

##### **ANTIDIABÉTICOS ORALES**

(A10BA02: Tracto gastrointestinal y metabolismo)

La metformina es una biguanida con efectos antihiperglucemiantes, que reduce la glucosa en plasma posprandial 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 glucogenólisis (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 demostrado con dosis terapéuticas en estudios controlados a medio o largo plazo: la metformina reduce el colesterol total, el LDL-colesterol y los niveles de triglicéridos.

### Eficacia clínica:

El estudio (UKPDS) prospectivo aleatorio ha establecido el beneficio a largo plazo de un control intensivo de la glucemia en sangre en la 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 los 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.

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

### *Absorción:*

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

Con las dosis y las posologías usuales de metformina, las concentraciones plasmáticas estables se alcanzan en un periodo de 24 a 48 horas y generalmente son inferiores a 1 µg/mL. En los ensayos clínicos controlados, los niveles plasmáticos máximos de metformina (C<sub>max</sub>) no exceden los 4 µg/mL, incluso con dosis máximas.

La alimentación reduce y retrasa ligeramente la absorción 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 tiempo hasta alcanzar el pico de concentración plasmática. No se conoce la importancia clínica de las reducciones de estos parámetros.

### *Distribución:*

La fijación a las proteínas plasmáticas es despreciable. La 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 V<sub>d</sub> medio 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 mL/min, lo que indica que la metformina se elimina por filtración glomerular y por secreción tubular. Tras la administración 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, conduciendo a un aumento de los niveles de metformina en plasma.

### **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, reproducción de la toxicidad.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Núcleo del comprimido:

Povidona K 30

Estearato de magnesio

Cubierta:

Hipromellosa

### **6.2. Incompatibilidades**

No aplicable

### **6.3. Periodo de validez**

5 años

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Ninguna especial.

### **6.5. Naturaleza y contenido del recipiente**

### **6.6. Instrucciones de uso y manipulación <y eliminación>**

Ninguna especial

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

## **1. DENOMINACIÓN DEL PRODUCTO MEDICINAL**

GLUCOPHAGE/GLUCOPHAGE FORTE/DIANBEN/RISIDON 850 mg, comprimido con cubierta pelicular.

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada comprimido con cubierta pelicular contiene 850 mg de clorhidrato de metformina correspondientes a 662,9 mg de metformina base

Para los excipientes, ver 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Comprimido con cubierta pelicular

## **4. DATOS CLINICOS**

### **4.1. Indicaciones terapéuticas**

Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en adultos, especialmente en pacientes con sobrepeso, cuando la dieta prescrito y el ejercicio por si solos no sean suficientes para un control glucémico adecuado. GLUCOPHAGE/GLUCOPHAGE FORTE/DIANBEN/RISIDON puede utilizarse en monoterapia o en asociación con otros antidiabéticos orales, o con insulina.

Se ha demostrado 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 5.1. Propiedades farmacodinámicas).

### **4.2. Posología y forma de administración**

#### *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 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 al día.
- Si se pretende sustituir a otro antidiabético oral: suspender la terapia anterior e iniciar la terapia con metformina a la posología indicada anteriormente.

#### *Combinación con insulina*

La metformina y la insulina pueden ser utilizadas en terapia combinada para lograr un mejor control de la glucosa en sangre. La 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.

*Pacientes de edad avanzada:* debido al potencial de 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).

*Niños:* En ausencia de datos, GLUCOPHAGE / GLUCOPHAGE FORTE / DIANBEN / RISIDON no debe administrarse a niños.



### 4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al clorhidrato de metformina o a alguno de los excipientes.
- Cetoacidosis diabética, precoma diabético.
- Insuficiencia o disfunción renal (p. ej., niveles de creatinina en suero > 135  $\mu\text{mol/L}$  en el hombre y > 110  $\mu\text{mol/L}$  en la mujer).
- 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 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).
- 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 descritos de acidosis láctica en pacientes tratados con metformina, han aparecido principalmente en pacientes diabéticos con una insuficiencia renal marcada. 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 acidósica, 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 desequilibrio aniónico (anion gap) y de la relación lactatos/piruvatos. 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 antihipertensora o una terapia diurética y al iniciar una terapia con fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

#### 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.

## **Cirugía**

El tratamiento con clorhidrato de metformina debe interrumpirse 48 horas antes de una cirugía programada con anestesia general, y normalmente no debe reanudarse hasta pasadas 48 horas.

### **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.
- La metformina sola no provoca jamás 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**

### **Asociaciones desaconsejadas**

#### **Alcohol**

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

- ayuno o desnutrición,
- insuficiencia hepática.

Evitar el consumo de alcohol y medicamentos que contengan alcohol.

#### **Productos de contraste yodados**

La administración intravascular de productos de contraste yodados puede producir un fracaso 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 reanudar hasta pasadas 48 horas y sólo tras haber re-evaluado la función renal y comprobar 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. 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 (ACE)* pueden reducir los niveles de glucosa en sangre. Si es necesario, ajustar la posología del antidiabético durante la terapia con el otro medicamento y tras su suspensión.

## **4.6. Embarazo y lactancia**

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 posnatal (ver también la sección 5.3)

Cuando la paciente proyecte tener un hijo 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.

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 compuesto para la madre.

#### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

GLUCOPHAGE / GLUCOPHAGE FORTE / DIANBEN / RISIDON 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**

- Son muy comunes síntomas gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarreas, dolor abdominal y pérdida de apetito (>10 %): estos trastornos aparecen con mayor frecuencia durante el inicio del tratamiento y desaparecen espontáneamente en la mayoría de los casos. Para prevenir estos síntomas gastrointestinales 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 tolerancia gastrointestinal.
- Es común la sensación de un sabor metálico (3 %)
- Se han observado casos de eritema leve en individuos hipersensibles. La incidencia de dichos efectos se considera muy rara (<0,01 %)
- Se ha observado una reducción de la absorción de vitamina B12 con reducción de los niveles en suero en pacientes tratados con metformina durante un largo periodo, y generalmente no parece tener relevancia clínica (<0,01 %).
- La acidosis láctica (0,03 casos/1.000 pacientes-año) es muy rara (ver 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo).

#### **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 o riesgos concomitantes de la 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 la metformina es mediante hemodiálisis.

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

##### **ANTIDIABÉTICOS ORALES**

(A10BA02: Tracto gastrointestinal y metabolismo)

La metformina es una biguanida con efectos antihiperoglucemiantes, que reduce la glucosa en plasma posprandial 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 glucogenólisis (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 demostrado con dosis terapéuticas en estudios controlados a medio o largo plazo: la metformina reduce el colesterol total, el LDL-colesterol 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 sangre en la 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 los 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.

## **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 u 850 mg 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 la metformina es saturable e incompleta. Esto sugiere que la farmacocinética de la absorción de la metformina es no lineal.

Con las dosis y las posologías usuales de metformina, las concentraciones plasmáticas estables 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 exceden los 4  $\mu\text{g/mL}$ , incluso con dosis máximas.

La alimentación reduce y retrasa ligeramente la absorción 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 tiempo hasta alcanzar el pico de concentración plasmática. No se conoce la importancia clínica de las reducciones de estos parámetros.

### *Distribución:*

La fijación a las proteínas plasmáticas es despreciable. La 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  $V_d$  medio 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 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, conduciendo a un aumento de los niveles de metformina en plasma.

### **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, reproducción de la toxicidad.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Núcleo del comprimido:

Povidona K 30

Estearato de magnesio

Cubierta:

Hipromellosa

### **6.2. Incompatibilidades**

No aplicable

### **6.3. Periodo de validez**

5 años

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Ninguna especial.

### **6.5. Naturaleza y contenido del recipiente**

### **6.6. Instrucciones de uso y manipulación <y eliminación>**

Ninguna especial

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**