

Anexo III

Enmiendas a las secciones relevantes de la información del producto

Nota:

Estas enmiendas a las secciones relevantes de la información del producto son el resultado de un procedimiento de arbitraje.

Las autoridades competentes de los Estados Miembros pueden actualizar posteriormente la información del producto en colaboración con el Estado Miembro de referencia, según corresponda, de acuerdo con los procedimientos establecidos en el Capítulo 4 del Título III de la Directiva 2001/83/CE.

Enmiendas a las secciones relevantes de la información del producto

La información del producto existente se debe modificar (inserción, sustitución o eliminación del texto, según corresponda) para reflejar el texto acordado como se proporciona a continuación.

A. Resumen de las características del producto

4.2 Posología y forma de administración

[Esta sección se debe revisar del siguiente modo:]

Para productos que contengan metformina como único fármaco:

Posología

[...]

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

[...]

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.

[...]

[La tabla anterior de posología se debe adaptar para los productos de liberación prolongada que contengan metformina como único fármaco, del siguiente modo:

- La dosis diaria máxima total para los pacientes con TFG de 60-89 ml/min debe ser la misma que la dosis aprobada en la actualidad en adultos con función renal normal.*
- Se debe omitir el texto «(a dividir en 2-3 dosis diarias)».*

Para productos de combinación a dosis fija que contengan metformina:

Posología

[...]

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

[...]

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.

La dosis diaria máxima diaria de metformina se debe dividir preferiblemente en 2-3 dosis diarias. Se deben revisar los factores que puedan incrementar el riesgo de acidosis láctica (ver sección 4.4) antes de considerar el inicio con metformina en pacientes con TFG < 60 ml/min.

Si no se dispone de la dosis adecuada de [nombre del producto], se deben utilizar los monocomponentes individuales en lugar de la combinación de dosis fija.

[...]

TFG ml/min	Metformina	[otro monocomponente]
60-89	La dosis máxima diaria es de 3.000 mg Se puede considerar la reducción de la dosis en relación al deterioro de la función renal.	[texto pertinente]
45-59	La dosis máxima diaria es de 2.000 mg La dosis inicial es, a lo sumo, la mitad de la dosis máxima.	
30-44	La dosis máxima diaria es de 1.000 mg La dosis inicial es, a lo sumo, la mitad de la dosis máxima.	
< 30	Metformina está contraindicada.	

[...]

Tanto para productos que contengan metformina como único fármaco como para los de combinación a dosis fija que contengan metformina:

4.3 Contraindicaciones

[Esta sección se debe revisar del siguiente modo:]

[...]

- Cualquier tipo de acidosis metabólica aguda (como acidosis láctica, cetoacidosis diabética)
- Insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/min)

[...]

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

[Las advertencias se deben revisar del siguiente modo:]

[...]

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 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 mmol/l) y un aumento del desequilibrio aniónico y del cociente lactato/piruvato.

[...]

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.

[...]

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.
[...]

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.
[...]

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

[El texto se debe revisar del siguiente modo:]

[...]

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 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.
[...]

B. Prospecto

[Se deben añadir los textos siguientes o reemplazar los existentes, según corresponda:]

- **Sección 2: Qué necesita saber antes de empezar a <tomar><usar> <Nombre del producto>**

- No <tome><use> <Nombre del producto> :

[...]

- si tiene una reducción grave de la función renal;

[...]

- si tiene diabetes no controlada con, por ejemplo, hiperglucemia grave (glucosa alta en sangre), náuseas, vómitos, diarrea, pérdida rápida de peso, acidosis láctica (ver "Riesgo de acidosis láctica" a continuación) o cetoacidosis. La cetoacidosis es un trastorno en el que las sustancias llamadas "cuerpos cetónicos" se acumulan en la sangre, lo que puede conducir a un pre-coma diabético. Los síntomas incluyen dolor de estómago, respiración rápida y profunda, somnolencia o que su aliento desarrolle un aroma afrutado poco habitual.

[...]

- Advertencias y precauciones

Riesgo de acidosis láctica

<Nombre del producto> puede ocasionar un efecto adverso muy raro, pero muy grave, llamado acidosis láctica, en especial si sus riñones no funcionan de forma adecuada. El riesgo de desarrollar acidosis láctica también se ve aumentado con la diabetes descontrolada, infecciones graves, el ayuno prolongado o la ingesta de alcohol, la deshidratación (ver más información a continuación), problemas en el hígado y cualquier trastorno médico en el que una parte del cuerpo tenga un suministro reducido de oxígeno (como enfermedades agudas y graves del corazón).

Si cualquiera de lo anterior es aplicable a usted, consulte a su médico para obtener más instrucciones.

[...]

Deje de tomar <Nombre del producto> durante un corto periodo de tiempo si tiene un trastorno que pueda estar asociado con la deshidratación (pérdida significativa de líquidos corporales), como vómitos intensos, diarrea, fiebre, exposición al calor o si bebe menos líquido de lo normal. Consulte con su médico para obtener más instrucciones.

[...]

Deje de tomar <Nombre del producto> y póngase en contacto con un médico o con el hospital más cercano inmediatamente si experimenta cualquiera de los síntomas que produce la acidosis láctica, ya que este trastorno puede dar lugar a coma.

Los síntomas de la acidosis láctica incluyen:

- vómitos
- dolor de estómago (dolor abdominal)
- calambres musculares
- sensación general de malestar, con un cansancio intenso
- dificultad para respirar
- reducción de la temperatura corporal y de la frecuencia de los latidos del corazón

[...]

La acidosis láctica es una urgencia médica y se debe tratar en un hospital.

[...]

Si necesita someterse a una cirugía mayor debe dejar de tomar <Nombre del producto> mientras se le realice el procedimiento y durante un tiempo después del mismo. Su médico decidirá cuándo debe

interrumpir el tratamiento con <Nombre del producto> y cuándo reiniciarlo.

[...]

Durante el tratamiento con <Nombre del producto>, su médico comprobará la función de sus riñones, al menos una vez al año o de manera más frecuente si usted es una persona de edad avanzada y/o si su función renal está empeorando.

[...]

- Otros medicamentos y <Nombre del producto>

Si necesita que se le administre en su torrente sanguíneo una inyección de un medio de contraste que contiene yodo, por ejemplo, en el contexto de una radiografía o de una exploración, debe dejar de tomar <Nombre del producto> antes de la inyección o en el momento de la misma. Su médico decidirá cuándo debe interrumpir el tratamiento con <Nombre del producto> y cuándo reiniciarlo.

[...]

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Puede que necesite análisis más frecuentes de la glucosa en sangre y de la función renal, o puede que su médico tenga que ajustar la dosis de <Nombre del producto>. Es especialmente importante mencionar lo siguiente:

[...]

- medicamentos que incrementan la producción de orina (diuréticos)
- medicamentos utilizados para tratar el dolor y la inflamación (AINEs e inhibidores de la COX-2, como ibuprofeno y celecoxib)
- ciertos medicamentos para tratar la hipertensión (inhibidores de la ECA y antagonistas del receptor de la angiotensina II)

- Toma de <Nombre del producto> con alcohol

Evite la ingesta excesiva de alcohol mientras toma <Nombre del producto>, ya que esto puede incrementar el riesgo de acidosis láctica (ver sección "Advertencias y precauciones").

- **Sección 3: Cómo <tomar><usar> <Nombre del producto>**

[...]

<Si usted tiene una función renal reducida, su médico le puede recetar una dosis menor.> *[Texto a incluir para los productos en los que se recomienda la reducción de la dosis, solamente si el prospecto proporciona información específica acerca de la dosis]*

[...]

- **Sección 4: Posibles efectos adversos**

[Incluir entre los efectos adversos más graves en la parte superior de la sección 4:]

[...]

<Nombre del producto> puede causar un efecto adverso muy raro (puede afectar hasta 1 usuario de cada 10.000), pero muy grave, llamado acidosis láctica (ver sección "Advertencias y precauciones"), Si esto le ocurre, **debe dejar de tomar <Nombre del producto> y ponerse en contacto con un médico o el hospital más cercano inmediatamente**, ya que la acidosis láctica puede conducir al

coma.

[...]