

PROYECTO DE PROSPECTO

MEDOBIS® MEDOBIS® AP

METFORMINA CLORHIDRATO

Comprimidos de 500 mg, 850 mg y 1000 mg

Comprimidos recubiertos de liberación prolongada 850 mg y 1000 mg

Industria Argentina

Venta bajo receta

Fórmula cuali-cuantitativa

Cada comprimido de 500 mg contiene:

Metformina HCl 500,000 mg; Povidona 18,420 mg; Almidón Pregelatinizado 5,260 mg;
Estearato de magnesio 2,630 mg

Cada comprimido de 850 mg contiene:

Metformina HCl 850,000 mg; Povidona 31,310 mg; Almidón Pregelatinizado 8,950 mg;
Estearato de magnesio 4,470 mg

Cada comprimido de 1000 mg contiene:

Metformina HCl 1000,000 mg; Povidona 36,840 mg; Almidón Pregelatinizado 10,530 mg;
Estearato de magnesio 5,260 mg

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada de 850 mg contiene:

Metformina clorhidrato (*) 850,00 mg; Povidona K30 (*) 11,63 mg; Povidona K90 (*) 17,89 mg; Crospovidona (*) 1,79 mg; Almidón pregelatinizado (*) 8,95 mg; Estearato de magnesio (*) 4,47 mg; Estearato de magnesio 5,00 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa K100 365,00 mg; Celulosa microcristalina PH200 30,26 mg; Dióxido de silicio coloidal 5,00 mg; Laca recubrimiento APV (**) 24,91 mg; Polietilenglicol 6000 0,16 mg; Propilenglicol 0,37 mg; Vainilla Polvo 0,06 mg; Sacarina sódica 0,37 mg; Laca azul brillante 0,13 mg. (*) Composición Metformina HCL CD 95%: Metformina HCL 95,00%; almidón pregelatinizado 1,00%; Povidona K30 1,30%; Povidona K90 2,00%; Crospovidona 0,20%; Estearato de magnesio 0,50 %. (**) Composición Laca recubrimiento APV: Alcohol polivinílico: 40,0 % Polietilenglicol 3350: 20,3 % Talco: 14,7 % Dióxido de titanio: 25 %.

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada de 1000 mg contiene:

Metformina clorhidrato (*) 1000,000 mg; Povidona K30 (*) 13,684 mg; Povidona K90 (*) 21,053 mg; Crospovidona (*) 2,105 mg; Almidón pregelatinizado (*) 10,526 mg; Estearato de magnesio (*) 5,260 mg; Estearato de magnesio 5,000 mg;

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industria


DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA


ELENA RUT ZIFFER
APODERADA

Hidroxipropilmetilcelulosa K100 365,000 mg; Celulosa microcristalina PH200 72,370 mg; Dióxido de silicio coloidal 5,000 mg; Laca recubrimiento APV (**) 28,86 mg; Polietilenglicol 6000 0,187 mg; Propilenglicol 0,444 mg; Vainilla Polvo 0,070 mg; Sacarina sódica 0,439 mg. (*) Composición Metformina HCL CD 95%: Metformina HCL 95,00%; Almidón pregelatinizado 1,00%; Povidona K30 1,30%; Povidona K90 2,00%; Crospovidona 0,20%; Estearato de magnesio 0,50 %. (**) Composición Laca recubrimiento APV: Alcohol polivinílico 40,0 %; Polietilenglicol 3350 20,3 %; Talco 14,7 %; Dióxido de titanio 25 %.

Acción terapéutica

Grupo farmacoterapéutico: fármacos hipoglucemiantes orales. Biguanidas; Código ATC: A10BA02.

Indicaciones terapéuticas

Para los comprimidos liberación inmediata Medobis 500, 850 y 1000 mg:

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 se puede utilizar en monoterapia o en combinación con otros antidiabéticos orales, o con insulina.
- En población pediátrica a partir de 10 años de edad y adolescentes, metformina se puede utilizar en monoterapia o en combinación con insulina.

Para los comprimidos de liberación prolongada Medobis AP 850 y 1000 mg:

Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, particularmente en pacientes con sobrepeso, cuando una dieta adecuada y el ejercicio físico solo no logran un control adecuado de la glucemia:

- En adultos, puede utilizarse como monoterapia o en combinación con otros hipoglucemiantes orales, o 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.

Posología y forma de administración

Posología Para los comprimidos liberación inmediata Medobis 500, 850 y 1000 mg:

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

Monoterapia y combinación con otros antidiabéticos orales

La dosis de inicio recomendada es 500 mg u 850 mg de hidrocloreuro de

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industria


DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA


ELENA RUT ZIFFER
APODERADA

metformina 2 o 3 veces al día administrados durante o después de las comidas.

Tras 10 - 15 días, la posología se debe ajustar 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 hidrocloreuro de metformina al día, dividida en 3 tomas.

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

La metformina y la insulina pueden ser utilizadas en terapia combinada para lograr un mejor control de la glucosa en sangre. El hidrocloreuro de metformina se administra a la dosis de inicio recomendada de 500 mg u 850 mg 2 o 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 de edad avanzada, la posología de metformina se debe ajustar según la función renal. Es necesaria una evaluación regular de la función renal.

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 antes de considerar el inicio con metformina. La dosis de inicio es, a lo sumo, la mitad de la dosis máxima.
30-44	1.000 mg	
< 30	-	Metformina está contraindicada.

Población pediátrica

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industria


DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA


ELENA RUT ZIFFER
APODERADA

Monoterapia y combinación con insulina:

- Metformina se puede administrar a la población pediátrica a partir de 10 años de edad y a adolescentes.
- La dosis de inicio recomendada es de 500 mg u 850 mg de hidrocloreto de metformina una vez al día, administrada durante o después de las comidas.

Tras 10-15 días de tratamiento, la dosis se debe ajustar en función de los valores de glucosa en sangre. Un aumento lento de la dosis, puede mejorar la tolerabilidad gastrointestinal. La dosis máxima recomendada de hidrocloreto de metformina es de 2 g al día, administrados en 2 o 3 tomas.

Para comprimidos de liberación prolongada Medobis AP 850 y 100 mg:

En pacientes que ya han sido tratados con comprimidos de metformina, la dosis inicial de comprimidos de liberación prolongada debe ser equivalente a la dosis diaria de los comprimidos de liberación inmediata. En pacientes con una dosis superior a 2000 mg por día, no se recomienda cambiar a los comprimidos de liberación prolongada de metformina. Si se está bajo tratamiento con otro antidiabético oral, se debe suspender e iniciar los comprimidos de liberación prolongada de metformina a la dosis indicada anteriormente. Para pacientes nuevos en el tratamiento con metformina, la dosis inicial habitual de los comprimidos de liberación prolongada de metformina es de 500 mg una vez al día, administrada con la cena. Después de 10 a 15 días, la dosis debe ajustarse en función de las mediciones de glucosa en sangre. Un aumento lento de la dosis puede mejorar la tolerabilidad gastrointestinal. La metformina de liberación prolongada 850 mg está destinada a pacientes que ya han sido tratados previamente con comprimidos de metformina (AP o inmediata). La dosis de metformina de 850 mg AP debe ser equivalente a la dosis diaria de comprimidos de metformina (AP o inmediata), hasta una dosis máxima de 1700 mg, una vez por día, con la cena. Después de 10 a 15 días, se recomienda verificar que la dosis de comprimidos de metformina 850 mg AP sea adecuada sobre la base de las mediciones de glucosa en sangre.

Medobis 1000 mg AP en pacientes que ya han sido tratados con comprimidos de metformina, la dosis inicial debe ser equivalente a la dosis diaria de los comprimidos de liberación inmediata. En pacientes con una dosis superior a 2000 mg por día, no se recomienda cambiar a los comprimidos de liberación prolongada de metformina. Si se está bajo tratamiento con otro antidiabético oral, se debe suspender e iniciar los comprimidos de liberación prolongada de metformina a la dosis indicada anteriormente. Para pacientes nuevos en el tratamiento con metformina, la dosis inicial habitual de los comprimidos de liberación prolongada de metformina es de 500 mg una vez al día, administrada con la cena. Después de 10 a 15 días, la dosis debe ajustarse en función de las mediciones de glucosa en sangre. Un aumento

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industria


DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA


ELENA RUT ZIFFER
APODERADA

lento de la dosis puede mejorar la tolerabilidad gastrointestinal. Medobis 1.000 mg AP está destinada a pacientes que ya han sido tratados previamente con comprimidos de metformina (AP o inmediata). La dosis de Medobis 1.000 mg AP debe ser equivalente a la dosis diaria de comprimidos de metformina (AP o inmediata), hasta una dosis máxima de 2.000 mg, en una toma diaria (con la cena).

Forma de administración: Vía oral.

Se puede administrar durante o después de las comidas.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo 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).
- Situaciones agudas con potencial para alterar la función renal tales como:
 - deshidratación,
 - infección grave,
 - shock.
- Enfermedad que puede provocar hipoxia tisular (especialmente enfermedad aguda o empeoramiento de una enfermedad crónica), como:
 - insuficiencia cardíaca descompensada, insuficiencia respiratoria,
 - infarto de miocardio reciente,
 - shock.
- Insuficiencia hepática, intoxicación alcohólica aguda, alcoholismo.

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

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industria


DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA


ELENA RUT ZIFFER
APODERADA

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. 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.

Pacientes con enfermedades mitocondriales conocidas o con sospecha de enfermedades mitocondriales

En los pacientes con enfermedades mitocondriales conocidas, como el síndrome de encefalopatía mitocondrial con acidosis láctica y episodios similares a ictus (MELAS) y la diabetes de herencia materna y sordera (MIDD), no se recomienda el uso de metformina debido al riesgo de exacerbación de la acidosis láctica y de complicaciones neurológicas que pueden provocar un empeoramiento de la enfermedad.

En caso de signos y síntomas indicativos de síndrome de MELAS o de MIDD tras la toma de metformina, se debe retirar inmediatamente el tratamiento con metformina y realizar una rápida evaluación diagnóstica.

Función renal

Se debe evaluar la TFG antes de iniciar el tratamiento y, de forma regular a partir de entonces. 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.

Función cardíaca

Los pacientes con insuficiencia cardíaca tienen más riesgo de sufrir hipoxia e insuficiencia renal. En pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable, la metformina puede ser usada con una monitorización regular de la función cardíaca y renal.

En pacientes con insuficiencia cardíaca inestable y aguda, la metformina está contraindicada.

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

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industria


DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA


ELENA RUT ZIFFER
APODERADA

haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

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.

Población pediátrica

Comprimidos de liberación inmediata METFORMINA PROFARSE 500, 850 y 1000 mg:

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

Durante los 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 casos específicos. Por consiguiente, se recomienda un seguimiento cuidadoso sobre los efectos de la metformina en la población pediátrica, especialmente en niños en edades comprendidas entre 10 y 12 años.

Población pediátrica 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 de metformina en estos niños no difirieron de la eficacia y seguridad en niños mayores y adolescentes, se recomienda especial precaución al prescribir metformina a niños con edades comprendidas entre 10 y 12 años.

Comprimidos de liberación prolongada METFORMINA PROFARSE AP 850 y 1000 mg:

Dado que no se dispone de información para esta población, se recomienda no administrar este producto en niños.

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.
- Se deben realizar regularmente las pruebas de laboratorio habituales para el control de la diabetes. La metformina no provoca, por sí sola, hipoglucemia; no obstante, se recomienda precaución cuando se utiliza en combinación con insulina u otros antidiabéticos orales (ej. sulfonilureas o meglitinidas).
- Se recomienda monitorear los niveles de vitamina B12 en suero anualmente, El riesgo de niveles altos de vitamina B12 aumenta al elevar la dosis de metformina, la duración del tratamiento/o en pacientes con factores de riesgo conocidos que causan deficiencia de vitamina B12.

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industria


DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA


ELENA RUT ZIFFER
APODERADA

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.

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 medicamentos en combinación con metformina, es necesario supervisar de manera estrecha la función renal.

Medicamentos con actividad hiperglucémica intrínseca (ej. glucocorticoides (vías sistémica y local), y simpaticomiméticos)

Puede requerirse realizar un control más frecuente de la glucosa en sangre, especialmente al principio del tratamiento. Si es necesario, ajustar la posología de la metformina durante la terapia con el respectivo medicamento y tras su suspensión.

Transportadores de cationes orgánicos (OCT)

La metformina es sustrato de los transportadores OCT1 y OCT2. La coadministración de metformina con:

- Inhibidores de OCT1 (como verapamilo) puede reducir la eficacia de metformina.
- Inductores de OCT1 (como rifampicina) puede incrementar la absorción gastrointestinal y la eficacia de la metformina.
- Inhibidores de OCT2 (como cimetidina, dolutegravir, ranolazina, trimetoprim, vandetanib, isavuconazol) puede disminuir la eliminación de metformina y esto puede provocar un aumento de la concentración plasmática de metformina.
- Inhibidores de OCT1 y OCT2 (como crizotinib, olaparib) puede alterar la eficacia y la eliminación renal de metformina.

Por lo tanto, se recomienda precaución, especialmente en pacientes con

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industria


DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA


ELENA RUT ZIFFER
APODERADA

insuficiencia renal, cuando estos medicamentos se administran conjuntamente con metformina, ya que la concentración plasmática de metformina puede aumentar. Si es necesario, puede considerarse un ajuste de dosis de metformina, ya que los inhibidores/inductores de OCT pueden alterar la eficacia de metformina.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

La diabetes no controlada durante el embarazo (gestacional o permanente) se asocia a un mayor riesgo de anormalidades congénitas y mortalidad perinatal.

La información limitada sobre el uso de metformina en mujeres embarazadas no indica un mayor riesgo de anormalidades congénitas. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos sobre el embarazo, el desarrollo embrionario o fetal, el parto o el desarrollo posnatal. Cuando la paciente planifique quedarse embarazada y durante el embarazo, se recomienda que la diabetes no se trate con metformina, sino con 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.

Lactancia

La metformina se excreta en la leche materna. No se han observado efectos adversos en los recién nacidos/bebés con lactancia materna. Sin embargo, dado que la información disponible es limitada, la lactancia materna no se recomienda durante el tratamiento con metformina. La decisión de retirar la lactancia materna debe tomarse teniendo en cuenta los beneficios de la lactancia y el riesgo potencial de los efectos adversos en el niño.

Fertilidad

La fertilidad de ratas machos y hembras no se vio afectada por la metformina cuando ésta se administró a dosis tan altas como 600 mg/Kg/día, que es aproximadamente tres veces la dosis máxima diaria recomendada en humanos basándose en la comparación de la superficie corporal.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Metformina en monoterapia no produce hipoglucemia y por lo 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 metformina se utiliza en combinación con otros antidiabéticos (ej. sulfonilureas, insulina o meglitinidas).

Reacciones adversas

Durante el inicio del tratamiento, las reacciones adversas más frecuentes son náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal o pérdida de apetito, que se resuelven espontáneamente en la mayoría de los casos. Para prevenirlos, se recomienda tomar metformina en 2 o 3 tomas al día e incrementar la dosis lentamente.

Durante el tratamiento con metformina pueden ocurrir las siguientes reacciones

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industria


DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA


ELENA RUT ZIFFER
APODERADA

adversas. Las frecuencias se definen de la siguiente forma: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) y de 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. El uso de metformina durante periodos largos reduce la absorción y los niveles en suero de la vitamina B12. 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 la metformina en 2 o 3 dosis al día, durante o después de las comidas. Un incremento lento de la dosis también contribuye a mejorar la tolerabilidad gastrointestinal.

Trastornos hepatobiliares:

Muy raras: se han descrito casos aislados de alteración de las pruebas de la función hepática o hepatitis, que se resuelven al retirar el tratamiento con metformina.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

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

Población pediátrica

En datos publicados, datos poscomercialización y en estudios clínicos controlados en una población pediátrica limitada con edades comprendidas entre 10-16 años y tratados durante 1 año, las reacciones adversas comunicadas fueron similares en naturaleza y gravedad a las observadas en adultos.

Comunicación de efectos adversos

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: Laboratorio Dr. Lazar

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industria


DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA


ELENA RUT ZIFFER
APODERADA

011-5550-2900

www.lazar.com.ar

ANMAT

<https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos>

0800-333-1234

Sobredosis

No se ha observado hipoglucemia con dosis de hidrocloreto de metformina de hasta 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 un hospital. El método más eficaz para eliminar los lactatos y la metformina es mediante hemodiálisis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación llame por teléfono a un Centro de Intoxicaciones, o vaya al lugar más cercano de asistencia médica.

Hospital de Pediatría "Ricardo Gutiérrez" : (011) 4962-6666 / 2247

Hospital A. Posadas : (011) 4654-6648 / 4658-7777

Hospital de Pediatría Dr. Garrahan: (011) 4941-8650

Hospital de Clínicas Gral. San Martín: (011) 4961-6001

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: fármacos hipoglucemiantes orales. Biguanidas; Código ATC: A10BA02.

Mecanismo de acción

La metformina es una biguanida con efectos antihiper glucemiantes, 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:

- reducción de la producción hepática de glucosa mediante la inhibición de la gluconeogénesis y la glucogenólisis.
- en el músculo, incrementando la sensibilidad a la insulina, mejorando la captación de glucosa periférica y su utilización
- 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.

Efectos farmacodinámicos

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industria


DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA


ELENA RUT ZIFFER
APODERADA

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, la metformina presenta efectos favorables sobre el metabolismo lipídico. Este hecho se ha demostrado con dosis terapéuticas en estudios clínicos 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 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 metformina tras el fracaso de la dieta sola, muestra:

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

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

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.

Población pediátrica

Los estudios clínicos controlados llevados a cabo en una población pediátrica limitada, de edades comprendidas entre los 10 y los 16 años tratados durante 1 año,

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industria


DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA


ELENA RUT ZIFFER
APODERADA

mostraron una respuesta al control glucémico parecida a la observada en adultos.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración por vía oral de un comprimido de hidrocloreto de metformina, la concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) se alcanza aproximadamente en 2,5 horas ($t_{m\acute{a}x}$). 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 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 recomendadas de metformina, las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se alcanzan entre las 24 y 48 horas y generalmente son inferiores a 1 microgramo/ml. En los ensayos clínicos controlados, los niveles plasmáticos máximos de metformina ($C_{m\acute{a}x}$) no excedieron los 5 microgramos /ml, incluso con dosis máximas.

Los alimentos reducen y retrasan ligeramente la absorción 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. 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 volumen medio de distribución (V_d) osciló entre 63 y 276 litros.

Biotransformación

La metformina se excreta inalterada en la orina. No se han identificado metabolitos en humanos.

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 una dosis oral, la vida media aparente de eliminación total es de aproximadamente 6,5 horas.

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industria


DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA


ELENA RUT ZIFFER
APODERADA

En caso de que la función renal esté alterada, el aclaramiento renal disminuye proporcionalmente al de creatinina, con lo que se prolonga la vida media de eliminación, dando lugar a un aumento de los niveles de metformina en plasma.

Características en grupos específicos de pacientes.

Insuficiencia renal

Los datos disponibles en pacientes con insuficiencia renal moderada son escasos y no se podría hacer una estimación fiable de la exposición sistémica a la metformina en este subgrupo en comparación con sujetos con función renal normal. Por lo tanto, el ajuste de dosis se debe hacer en base a consideraciones de eficacia / tolerabilidad clínica .

Población pediátrica:

Estudio a dosis única: tras una dosis única de hidrocloreto de metformina de 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 40% 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.

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 a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción.

Conservación:

Conservar a temperatura entre 15°C y 30°C, en lugar seco y en su envase original.

Presentaciones:

Envases con 10, 15, 20, 30, 50, 60, 100, 500 y 1000 comprimidos siendo los dos últimos de uso exclusivo hospitalario.

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industria:


DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA


ELENA RUT ZIFFER
APODERADA



MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por
el Ministerio de Salud. Certificado N° 52.088

DR. LAZAR y Cía S.A. Q. e I.
Av. Vélez Sársfield 5853/5855 - B1605EPI – Munro – Buenos Aires
Directora Técnica: Daniela A. Casas, Farmacéutica y Bioquímica.

Fecha última revisión prospecto: / /

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industria:


DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA


ELENA RUT ZIFFER
APODERADA



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Año de la Grandeza Argentina

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2026-17086099- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 15 pagina/s.