

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA
Departamento Control Nacional
Sección Registro
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

METFORMINA CLORHIDRATO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 850mg

COMPOSICIÓN:

Cada comprimido recubierto contiene:

Metformina clorhidrato 850 mg
Excipientes C.S.

(Almidón de maíz, celulosa microcristalina, polividona, estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal, almidón glicolato de sodio, hipromelosa, dióxido de titanio, talco, lauril sulfato de sodio, cera carnauba, cera blanca de abejas)

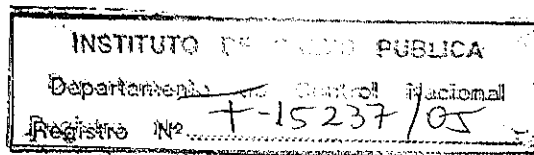
DEPARTAMENTO CONTROL NACIONAL

Nº Ref: 21815/05

SECCIÓN REGISTRO

CLASIFICACIÓN:

Hipoglicemiante oral



DESCRIPCIÓN:

11 NOV 2005

Metformina clorhidrato es un agente antidiabético derivado de la biguanida capaz de mejorar la tolerancia a la glucosa en la diabetes tipo II, disminuyendo tanto la glicemia basal como la post-prandial.

En general, los estudios han demostrado que esta biguanida es capaz de producir disminuciones significativas en los promedios netos de glicemia post-prandial y hemoglobina glicosilada en comparación con placebo.

La monoterapia con Metformina clorhidrato puede ser muy efectiva en pacientes que no han mostrado respuesta al tratamiento con sulfonilureas o cuya respuesta ha sido sólo parcial, además cuando no se logra un buen control de la glicemia con la monoterapia en base a la administración de Metformina, es posible recurrir a una terapia asociada con sulfonilureas ya que ambos agentes actúan mejorando la tolerancia a la glucosa por distintos mecanismos. El éxito de la asociación de Metformina con Glibenclamida quedó demostrada en un estudio clínico en que el uso concomitante de ambos productos en pacientes obesos con diabetes tipo II produjo una reducción estadísticamente significativa de la glicemia basal y post-prandial así como de la hemoglobina glicosilada.

La Metformina tiene un modesto efecto sobre los lípidos séricos los que a menudo están sobre los límites aceptables en sujetos diabéticos, en ciertos estudios clínicos se demostró que la administración de Metformina sola o asociada con una sulfonilurea fue capaz de disminuir los niveles séricos de triglicéridos, colesterol y LDL sin afectar negativamente los niveles de HDL. En conclusión, la administración de Metformina ha demostrado producir una mejoría significativa de todos los parámetros de control glicémico (glicemia

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

basal, glicemia post-prandial y hemoglobina glicosilada), una disminución o estabilización del peso corporal y una tendencia a la mejoría del perfil lipídico.

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción difiere del de las sulfonilureas en que la Metformina no estimula la secreción de insulina, lo que significa que tanto en individuos diabéticos como en no diabéticos no hay riesgo de hipoglicemia aguda salvo en condiciones especiales en que, por ejemplo, hay un efecto sinérgico; además, no produce hiperinsulinemia.

Los mecanismos de acción de la Metformina son:

- Inhibición de la gluconeogénesis hepática
- Disminución de la absorción de glucosa
- Incrementa la recaptación y utilización periférica de glucosa.

DESTINO EN EL ORGANISMO (Farmacocinética):

Absorción y biodisponibilidad:

La biodisponibilidad media de un comprimido de Metformina es alrededor de un 50-60%, estudios en que se usó comprimidos de 500, 850, 1500 y 2550 mg indicaron que en la medida que se incrementan las dosis no hay una proporcionalidad en la absorción, lo anterior debido a una absorción disminuida más que a una alteración en la eliminación, se cree además que la absorción intestinal está controlada por un mecanismo de saturación. Los alimentos disminuyen la extensión de la absorción, a la vez que retardan levemente la absorción. En efecto, se ha demostrado que la administración de alimentos produce una disminución de alrededor de un 40 % en el peak de concentración plasmática, una disminución de un 25 % en el AUC y una prolongación de 35 minutos en el tiempo necesario para la obtención del peak en la concentración plasmática luego de la administración de un comprimido de 850 mg. La relevancia clínica de estos efectos es desconocida.

Distribución:

La unión a proteínas plasmáticas de la Metformina es insignificante en contraste con las sulfonilureas cuya unión a proteínas plasmáticas bordea el 90 %. En los esquemas usuales de dosificación de Metformina, el estado estable se alcanza dentro de las 24 -48 hrs.

Metabolismo y Eliminación:

Los estudios han demostrado que la Metformina es excretada sin cambio por la orina en un 90% dentro de las siguientes 24 horas que siguen a la

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

administración oral, el clearance renal es 3,5 veces mayor al clearance de creatinina lo que indica que la secreción tubular es la mayor vía de eliminación de esta droga. La vida media para la principal vía de eliminación, es de 2 horas. En la sangre la vida media de eliminación es aproximadamente de 17,6 hrs. lo que indica que los eritrocitos pueden ser un compartimento de distribución.

En los pacientes diabéticos con una función renal normal no hubo diferencias entre la farmacocinética de una dosis simple y de dosis múltiple con respecto a los sujetos no diabéticos, no hubo acumulación en ninguno de los 2 grupos a las dosis clínicas.

Insuficiencia renal:

En personas con función renal deteriorada la vida media plasmática y en sangre se prolonga y el clearance disminuye en forma proporcional al clearance de creatinina.

Insuficiencia hepática:

No se han conducido estudios farmacocinéticos en sujetos con insuficiencia hepática

Ancianos:

Existe información bastante limitada respecto a estudios farmacocinéticos controlados en sujetos ancianos sanos, éstos sugieren que el clearance total del plasma está disminuido, la vida media y la $C_{m\acute{a}x}$ está prolongada en comparación con sujetos jóvenes saludables. De lo anterior se deduce que los cambios en la farmacocinética de la Metformina en los sujetos de la tercera edad, están íntimamente relacionados con los cambios que ocurren en la función renal en esta etapa de la vida.

Niños: No existen informes de estudios farmacocinéticos realizados en niños.

INDICACIONES Y USO CLINICO:

~~Diabetes tipo II o no insulino dependiente.~~

~~Diabetes tipo I en una terapia combinada con Insulina.~~

Tratamiento de la diabetes mellitus no dependiente de insulina en pacientes cuya hiperglicemia no puede ser controlada solo con dieta, ejercicio o reducción de peso, o cuando la terapia insulínica no se necesita o no es practicable. Se usa como monoterapia o en combinación con sulfonilureas en pacientes con diabetes mellitus tipo II cuando estas no se alcanza un adecuado control de la glicemia. Como coadyuvante en terapia insulínica en pacientes tipo I; diabetes inestable, diabetes insulinoresistente.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

CONTRAINDICACIONES:

Metformina no debe ser administrado en los siguientes casos:

1. Enfermedad renal o insuficiencia renal (creatinina sérica de 15 mg/L en adultos).
2. Patologías agudas en que se altera la función renal, por ejemplo, infarto al miocardio, deshidratación aguda, shock.
3. Falla cardíaca congestiva.
4. Metformina está contraindicado en forma temporal en aquellos pacientes que serán sometidos a estudios radiológicos que impliquen la administración intravascular de un medio de contraste debido a que el uso de estos productos puede producir una alteración aguda de la función renal. En estos casos la ingesta de Metformina debe ser suspendida 48 horas antes del examen y restaurada luego de 48 hrs de terminado éste.
5. Hipersensibilidad a la Metformina.
6. Acidosis metabólica aguda o crónica, incluyendo cetoacidosis diabética, con o sin coma.
7. No administrar durante el embarazo ni en el periodo de Lactancia.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:

Glibenclamida: En estudios realizados en pacientes con diabetes tipo II, la co-administración de Metformina y Glibenclamida produjo disminución en el AUC y $C_{m\acute{a}x}$ de la última, pero estos resultados fueron altamente variables, esta variación en los resultados, además de la falta de correlación entre los niveles séricos de Glibenclamida con los efectos farmacodinámicos hacen que la significancia clínica de esta interacción sea incierta.

Furosemida: Un estudio a dosis simple para evaluar la interacción Metformina-Furosemida en sujetos saludables, demostró que los parámetros farmacocinéticos de ambos productos fueron alterados por la co-administración. La Furosemida aumentó los niveles plasmáticos y $C_{m\acute{a}x}$ de Metformina en un 22% y el AUC en un 15% sin producir modificaciones en el clearance renal de Metformina. Cuando la Furosemida se administró concomitantemente con Metformina, la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC fue respectivamente 31% y 12 % menor que cuando fue administrada sola y la vida media disminuyó en un 32% sin modificaciones en el clearance renal de Furosemida.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

Nifedipino: Un estudio de dosis simple para estudiar la interacción de Metformina-Nifedipino en voluntarios normales demostró que la co-administración de Nifedipino aumentó la $C_{m\acute{a}x}$ y AUC de Metformina en un 20% y 9% respectivamente y aumentó la cantidad excretada por la orina. La vida media no fue afectada. Nifedipino parece mejorar la absorción de Metformina en tanto ésta última tiene mínimos efectos sobre Nifedipino.

Drogas catiónicas: Drogas catiónicas como Digoxina, Morfina, Quinidina, Procainamida, Ranitidina, Trimetroprima, Triamtereno, Amilorida que son eliminados por secreción tubular renal, tienen una potencial interacción con Metformina al competir por el sistema de transporte renal tubular. Este tipo de interacción se observó en un estudio realizado en sujetos sanos bajo régimen de dosis simple y múltiple para estudiar la interacción Metformina-Cimetidina, produciéndose un 60% de aumento en el peak de concentración plasmática de Metformina y un 40% de incremento en el AUC para la misma droga. La Metformina no afectó los parámetros farmacocinéticos de Cimetidina. Aunque la mayoría de estas interacciones permanecen en la teoría, (excepto para la Cimetidina), se recomienda un monitoreo cuidadoso y ajuste de dosis para aquellos pacientes que están sometidos a tratamiento concomitante de Metformina y productos catiónicos

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Advertencias

La acidosis láctica es una rara pero seria complicación metabólica que puede ocurrir por acumulación de Metformina durante el tratamiento con esta droga, cuando esta condición ocurre es fatal en el 50 % de los casos. La acidosis láctica se caracteriza por niveles elevados de lactato en sangre ($> 5 \text{ mmol/L}$), pH sanguíneo disminuido, disturbios electrolíticos y una razón lactato/piruvato aumentada. Cuando la Metformina está implicada en este cuadro, los niveles séricos de Metformina generalmente son mayores a 5 mg/mL. La incidencia de acidosis láctica en pacientes tratados con Metformina es muy baja, aproximadamente 0,03 casos por 1000 pacientes-año. Los casos reportados han ocurrido primariamente en pacientes diabéticos con una insuficiencia renal significativa que incluyen falla renal intrínseca e hipoperfusión renal, a menudo complicados con múltiples problemas concomitantes y medicaciones. Los pacientes con falla cardíaca congestiva aguda o inestable, que requieren manejo farmacológico, tienen un riesgo incrementado de acidosis láctica, este riesgo también aumenta con el grado de insuficiencia renal y en los pacientes de mayor edad. Para evitar esta complicación debe evitarse administrar un tratamiento con Metformina en personas mayores a 80 años a menos que el clearance de creatinina demuestre que la función renal no está reducida, además, el tratamiento con este producto debe ser suspendido en condiciones que se asocian a deshidratación, hipoxemia o sepsis o cuando el paciente va a ser sometido a una cirugía o a un examen radiológico que utilice medio de contraste por vía intravascular.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

El inicio de la acidosis láctica es súbito y se acompaña de síntomas no específicos como somnolencia, molestias respiratorias y abdominales, debilidad, mialgias, puede haber hipotermia, hipotensión y arritmias. La acidosis láctica constituye una emergencia médica que debe ser tratada en una unidad médica de tratamiento intensivo. La ingesta de Metformina debe ser suspendida inmediatamente y deben instituirse las medidas de soporte. Debido a que la Metformina clorhidrato es dializable, se recomienda la hemodiálisis para corregir la acidosis y eliminar la droga acumulada. Cabe señalar que la detección precoz y el manejo oportuno de esta condición, a menudo resulta en la reversión del problema metabólico y en la recuperación del paciente.

Embarazo

La seguridad del uso de Metformina durante el embarazo no ha sido establecida, esta droga no produjo efectos teratogénicos en ratas ni conejos a dosis de 600 mg/Kg/día o cerca de 2 veces la máxima dosis diaria recomendada a humanos sobre una base de área de superficie corporal. La Metformina atraviesa parcialmente la barrera placentaria. Debido a que los estudios sobre la reproducción en animales no siempre predicen con exactitud la respuesta humana, cualquier decisión sobre el uso de este producto en el embarazo debe ser tomada después de sopesar la relación riesgo/beneficio

Lactancia

Estudios realizados en ratas en período de amamantamiento demostraron que la Metformina es excretada a la leche materna y alcanza niveles comparables con los plasmáticos. No se han realizado estudios en humanos, pero se debe decidir si se debe discontinuar la lactancia o la ingesta de Metformina, considerando la importancia de la droga para la salud de la madre.

Uso pediátrico

No se han realizado estudios de eficacia y seguridad en pacientes pediátricos por lo que su uso en niños no se recomienda.

Uso geriátrico

Los estudios controlados realizados con Metformina no incluyeron suficiente número de pacientes geriátricos para determinar si ellos responden de manera diferente a los sujetos jóvenes, la experiencia clínica no ha reportado mayores diferencias en la respuesta al medicamento entre personas jóvenes y ancianos, sin embargo para la administración a ancianos es muy importante considerar la evaluación y monitoreo de la función renal de éstos ya que esta droga se elimina principalmente por esta vía y la acumulación de la droga puede producir la condición de acidosis láctica descrita anteriormente.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

Precauciones

1. *Monitoreo de la función renal:* Se sabe que la Metformina es principalmente excretada por los riñones y el riesgo de acumulación de esta droga y producción de acidosis láctica aumenta con el grado de insuficiencia renal. Debido a que el envejecimiento está asociado con una disminución gradual de la función renal, en aquellos pacientes de edad avanzada debe establecerse la dosis de Metformina de manera que se consiga el efecto reductor de la glicemia, sin aumentar el riesgo de acidosis láctica por acumulación de la droga. Además se debe monitorear periódicamente la función renal durante el tratamiento, tanto en sujetos cuya función renal es normal, como en aquellos en que hay una disminución de ésta. En los pacientes con función renal normal, se recomienda realizar un chequeo de ésta 1-2 veces al año y en los pacientes con deterioro renal y ancianos, debe monitorearse la funcionalidad de los riñones 3-4 veces al año.
2. La administración de Metformina debe ser suspendida 48 hrs antes de realizar exámenes radiológicos que impliquen la administración intravascular de medios de contraste y restaurada sólo 48 hrs después de terminado el procedimiento radiológico.
3. Estados de hipoxia: Condiciones como colapso cardiovascular o shock de cualquier etiología, falla cardíaca congestiva aguda e infarto agudo al miocardio han sido asociadas a acidosis láctica y pueden ocasionar azotemia pre-renal, por lo que en aquellos pacientes sometidos a tratamiento con Metformina que presenten cualquiera de estas condiciones, la terapia con Metformina debe ser suspendida de inmediato.
4. Procedimientos quirúrgicos: La terapia con Metformina debe ser suspendida previo a aquellas intervenciones quirúrgicas que implican restricciones alimentarias y de la ingesta de fluidos, hasta que la alimentación sea restituida y se haya evaluado la función renal.
5. Alcohol: Se sabe que el alcohol potencia el efecto de la Metformina sobre el metabolismo del lactato, por lo que debe evitarse la ingesta excesiva aguda o crónica de alcohol, mientras se está en terapia con Metformina.
6. Insuficiencia hepática: Debido a que la falla hepática se ha asociado con algunos casos de acidosis láctica, debe evitarse el uso de Metformina en pacientes en que hay evidencia clínica o de laboratorio de insuficiencia hepática.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

7. Niveles de vitamina B₁₂: En estudios clínicos controlados de 29 semanas de duración se observó una disminución en los niveles séricos de vitamina B₁₂ de alrededor de un 7 - 9%, esta disminución no se acompañó de sintomatología clínica, y se cree que se debe posiblemente a una interferencia en la absorción de la vitamina B₁₂ desde el complejo factor intrínseco-vitamina B₁₂, esta alteración muy raramente se asoció a anemia, además demostró ser rápidamente revertida por la suspensión de la administración de Metformina o por la suplementación con vitamina B₁₂, por lo tanto se recomienda realizar un examen hematológico anual para pesquisar cualquier alteración en aquellos individuos con una ingesta inadecuada de vitamina B₁₂ o calcio, o con problemas en la absorción de éstos, estos sujetos deben ser monitoreados más frecuentemente en sus parámetros sanguíneos.
8. Aquellos pacientes cuya diabetes ha sido bien controlada con el tratamiento con Metformina y que repentinamente comienzan a tener síntomas clínicos inespecíficos de enfermedad o cuyos análisis de laboratorio aparecen alterados, deben ser evaluados con prontitud para descartar una cetoacidosis o acidosis láctica, si se verifica la presencia de cualquiera de estas condiciones, debe procederse a la suspensión inmediata de la administración de Metformina y aplicar las medidas correctivas correspondientes.
9. Hipoglicemia: La hipoglicemia no ocurre en pacientes bajo tratamiento con Metformina, sin embargo puede ocurrir cuando la ingesta calórica es insuficiente, cuando se realiza un ejercicio físico sin la adecuada suplementación de calorías o durante el uso concomitante con otros agente hipoglicemiantes como las sulfonilureas o insulina, los pacientes ancianos, desnutridos, alcohólicos, con deficiencia hipofisiaria o adrenal, son más susceptibles a la hipoglicemia. En aquellos pacientes con una diabetes estable bajo tratamiento con Metformina que están sometidos a alguna condición de estrés como cirugía, fiebre, infecciones, puede producirse una pérdida temporal del control de la diabetes, lo que puede obligar al retiro del tratamiento oral y a un suministro temporal de insulina, en este caso la terapia con Metformina puede ser restituida una vez superado el episodio agudo.

REACCIONES ADVERSAS:

Reacciones gastrointestinales:

Síntomas gastrointestinales como náuseas, diarrea, vómitos, hinchazón abdominal, flatulencia y anorexia son las reacciones adversas más comunes del tratamiento con Metformina, estos hallazgos fueron un 30 % más frecuentemente encontrados en los estudios clínicos en el grupo de pacientes tratados con Metformina (monoterapia) que en el grupo placebo,

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

se presentan especialmente al inicio de la terapia y suelen ser transitorios. Debido a que estos efectos son dosis dependientes, usualmente una reducción de la dosis es suficiente para resolver el problema. En caso que la diarrea sea seria y con riesgo de deshidratación, la terapia con Metformina debe ser suspendida de inmediato. Al inicio de la terapia, un 3 % de los pacientes describen un sabor metálico en la boca que desaparece espontáneamente.

Reacciones hematológicas:

En estudios clínicos de 29 semanas de duración, se encontró que aproximadamente el 9% de los pacientes en tratamiento con Metformina desarrollaron ni veles plasmáticos subnormales de vitamina B₁₂ que no se acompañaron de ningún tipo de sintomatología.

SINTOMAS Y TRATAMIENTO DE DOSIS EXCESIVAS:

Sobredosis

No se ha observado hipoglicemia luego de la ingestión de 850 g de Metformina, aunque sí ha ocurrido acidosis láctica en esas circunstancias. En una situación de Sobredosis se debe recurrir a la hemodiálisis y a las medidas de soporte para superar la acidosis.

VIA DE ADMINISTRACION Y DOSIFICACION:

Vía oral.

Dosis usual:

Diabetes tipo II: 1 comprimidos 2 veces al día (1,7 g) cada 12 horas durante o después de las comidas. Dependiendo de la respuesta y de la evaluación de la función renal, se puede aumentar la dosis diaria a 3 ó 4 comprimidos.

Diabetes tipo I: 1 comprimido cada 12 horas si la dosis de insulina es inferior a 40U/día, simultáneamente se debe ir disminuyendo la dosis de insulina a razón de 2-4 U cada 2 días, de acuerdo a la respuesta del paciente.

Si la dosis diaria de Insulina es mayor de 40U, se debe hospitalizar al paciente para instaurar la terapia combinada.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

BIBLIOGRAFIA:

1. DEF. Diccionario de especialidades farmacéuticas.
Versión electronica.50ª edición, México, 2004.
2. Martindale
The complete drug reference,
USA,32 Ed.1999.pág. 330
3. PDR
Physican's Desk Reference
Medical Economics Company, USA,53 Ed. 1999, pp:833 – 837.
4. Vidal
Le Dictionnaire VIDAL
Edition Du Vidal, Paris, Francia, 76 Ed.2000,pp:900 - 901.
5. Medline Plus Drug Information. Metformina clorhidrato
<http://www.nlm.nih.gov>
6. <http://www.vademecum.medicom.es>
7. <http://www.rxlist.com>
8. <http://www.drugs.com>

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL