

FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL**METFORMINA CLORHIDRATO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 850 mg****COMPOSICIÓN:**

Cada comprimido recubierto contiene:

Metformina clorhidrato 850 mg

Excipientes, c.s.: Povidona(K 30), Almidón de maíz, Gelatina, Talco Purificado, Estearato de Magnesio, Hipromelosa, Dióxido de Titanio, PEG 6000. **Macrogol 6000.**

CLASIFICACIÓN:

Hipoglicemiante oral.

Código ATC: Biguanidas.

Otórguese la condición de Equivalente terapéutico

MODO DE ACCIÓN Y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

Tratamiento fisiológico de la diabetes no insulino dependiente, DNID. Disminuye la insulinoresistencia que es la causa de este tipo de diabetes. Además, a diferencia de las sulfonilureas no estimula la secreción de la insulina. Por lo tanto, no agrava la hiperinsulinemia con riesgo de shock hipoglucémico. Es un derivado del grupo de las biguanidas, que se caracteriza por un mecanismo de acción único: disminución de la insulinoresistencia, demostrada in vitro, sobre las células aisladas musculares, hepáticas y adiposas. Es importante considerar que metformina actúa solamente si la célula es insulinoresistente y en presencia de insulina restaura su eficacia en el nivel de las células musculares, hepáticas y adiposas, lo que se traduce en un aumento del consumo de glucosa. En consecuencia, este mecanismo de acción, la disminución de la insulinoresistencia producto de un aumento del número de receptores funcionales a la insulina (efecto receptor) y la restauración de la eficacia de la insulina al interior de las células (efecto posreceptor) se traduce en: aumento del transporte y de la penetración intracelular de la glucosa; aumento del catabolismo de la glucosa; aumento de la glucogénesis muscular y hepática (acumulación) y disminución de la gluconeogénesis hepática (producción). La restauración de la eficacia de la insulina permite una adaptación de la secreción pancreática hacia una normoinsulinemia, lo que explica la ausencia de hipoglucemia con metformina. Además, posee acción vascular, independiente de su acción sobre la glucemia. Se traduce en una mejora de las perturbaciones lipídicas de la diabetes: disminución del porcentaje de triglicéridos y colesterol LDL y aumento del porcentaje de colesterol HDL. Metformina posee un efecto intestinal, retardando la absorción intestinal de la glucosa, lo que refuerza su eficacia sobre la glucemia posprandial. Antiagregante plaquetario y fibrinolítico, lo que disminuye el riesgo de aterotrombosis.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS SIMILARES

20 FEB. 2014

N° Ref.: RF499458/13
N° Registro: F-20937/14
Firma Profesional: 

FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL

METFORMINA CLORHIDRATO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 850 mg

Por sus características farmacocinéticas, no presenta riesgo de acidosis láctica, ya que no existe acumulación de metformina cuando la función renal de los pacientes es normal.

FARMACOCINÉTICA:

La Absorción intestinal: *Es incompleta:* entre 20 y 30% de la dosis oral se recupera intacta en las heces.

Proporcionalmente se absorbe más después de una dosis de 0,5g que después de 1,5 g, posiblemente por un proceso de absorción activo y saturable. La administración de metformina con los alimentos disminuye la proporción y extensión de la absorción.

Las Concentraciones plasmáticas tienen relación significativa con los niveles sanguíneos medios de lactato, la unión de insulina a monocitos y relación inversa con los niveles plasmáticos de glucosa. El clearance pre-sistémico y las uniones a la pared intestinal causarían la diferencia entre la cantidad de droga administrada y la cantidad disponible de ella.

La Distribución es rápida y se acumula en el esófago, estómago, duodeno, glándulas salivales y riñones. No se une a proteínas plasmáticas. El peak sanguíneo es menor al peak plasmático y aparece aproximadamente al mismo tiempo. Los glóbulos rojos son los que con mayor probabilidad representan el compartimento secundario de distribución. **El Vd medio** varía entre 63-276 L.

Metabolismo: La metformina es excretada sin alteración en la orina. No se han identificado metabolitos en humanos.

La Eliminación: El clearance renal de metformina es $> 400 \text{ mL/min}$, lo que indica que metformina es eliminada mediante filtración glomerular y secreción tubular. Luego de una dosis oral, **la vida-media de eliminación terminal aparente** es de aproximadamente 6,5 horas. Cuando existe disfunción renal, el clearance renal disminuye en proporción al de creatinina y, por lo tanto, la vida media de eliminación se prolonga, aumentando los niveles de metformina en el plasma.

INDICACIONES:

Tratamiento de la diabetes mellitus no dependiente de la 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 adultos y niños mayores de 10 años** con diabetes tipo II cuando con estas no se alcanza un adecuado control de la glicemia.

Como coadyudante en terapia insulínica en pacientes tipo I: diabetes inestable, diabetes insulinoresistente.

FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL**METFORMINA CLORHIDRATO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 850 mg****DOSIS Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN:**

Dosis usual: La dosis inicial usual es de 500mg , 2 – 3 veces al día o 850 mg a 1000 mg una a dos veces al día, con o después de las comidas. En niños mayores de 10 años y adolescentes la dosis inicial usual es de un comprimido de 500 mg de metformina o uno de 850 mg de clorhidrato de metformina una vez al día, con los alimentos o después de los mismos.

Después de 10 - 15 días, la dosis debe ajustarse dependiendo de las determinaciones de la glicemia.

Se aconseja una instauración progresiva del tratamiento, **el aumento gradual de la dosis tiene un efecto positivo sobre la tolerabilidad gastrointestinal del fármaco.** Un comprimido a la mañana durante la primera semana; un comprimido cada 12 horas a partir de la segunda semana; un tercer comprimido puede darse en el transcurso del almuerzo en ciertos casos, antes de pasar a una asociación demasiado precoz con sulfonilureas. En pacientes de edad avanzada, se recomienda 1 comprimido por día.

Dosis máxima: 2.500 mg/día en adultos y de 2000 mg/día en pacientes pediátricos (10 -16 años)

~~A las 2 semanas es conveniente ajustar las dosis en función de los controles glucémicos.~~

CONTRAINDICACIONES:

Pacientes con insuficiencia renal o **disfunción renal (aclaramiento de creatinina < 60mL/min)**, insuficiencia hepática grave e intoxicación alcohólica aguda, estados de hipoxia severa: angor inestable, infarto reciente (menos de 6 meses), insuficiencia cardiorrespiratoria descompensada. Diabetes insulino dependiente y la diabetes no insulino dependiente descompensada con cetoacidosis. Embarazo y **lactancia, acidosis metabólica crónica o aguda.**

Hipersensibilidad conocida a metformina.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

REACCIONES ADVERSAS:

Los síntomas gastrointestinales, tales como náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y pérdida del apetito (> 10%) son muy comunes: estos ocurren con mayor frecuencia durante el inicio de la terapia desaparecen espontáneamente en la mayoría de los casos. Sabor metálico (3%) es común. Eritema leve se ha registrado en algunos individuos hipersensibles. La incidencia de dichos efectos se considera como muy raro (<0,01%). Se ha observado una reducción en la absorción de vitamina B₁₂ con la reducción de los niveles séricos en pacientes tratados con metformina en el largo plazo y, generalmente, parece no tener significancia clínica (0,01%), **se** recomienda la consideración de esa etiología si el

FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL**METFORMINA CLORHIDRATO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 850 mg**

paciente presenta anemia megaloblástica. . Acidosis láctica es muy rara (0,02 casos/1.000 paciente-años) (ver Advertencias).

Muy raro: anomalías en los ensayos de función hepática o hepatitis que requiere de la discontinuación del tratamiento.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Las drogas hipoglucemiantes orales están indicadas en el tratamiento de la diabetes que comienza en la edad adulta, no cetogénica, sólo cuando la condición no puede ser controlada adecuadamente con dieta y reducción del exceso de peso solamente. A causa del aumento del riesgo cardiovascular que **aparece** asociado a las drogas hipoglucemiantes orales, estas drogas podrían ser usadas sólo después de plena consideración de esta especial advertencia.

Embarazo y lactancia:

Hasta ahora no existe disponibilidad de datos epidemiológicos relevantes. Estudios en animales no indican efectos dañinos en relación al embarazo, desarrollo embrionario o fetal, parto o desarrollo posnatal. Cuando una paciente está planificando quedar embarazada o durante un embarazo la diabetes no debe ser tratada con metformina, pero se debe utilizar insulina para mantener los niveles de glucosa sanguínea lo más cercanos a los normales que sea posible, para así reducir el riesgo de malformaciones fetales asociadas con niveles anormales de glucosa sanguínea. Metformina es excretada en la leche de ratas en período de lactancia. No existe disponibilidad de datos similares en humanos, por lo que debe tomarse la decisión si discontinuar la lactancia o discontinuar metformina, considerando la importancia del compuesto para la madre.

Acidosis láctica: la acidosis láctica es una complicación metabólica rara pero grave (alta mortalidad en ausencia de un tratamiento inmediato) que puede ocurrir debido a la acumulación de metformina. Los casos informados de acidosis láctica en pacientes en tratamiento con metformina han ocurrido principalmente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal significativa. La incidencia de acidosis láctica puede y debe reducirse evaluando también otros factores de riesgo asociados, como diabetes insuficientemente controlada, cetosis, ayuno prolongado, ingestión excesiva de alcohol, insuficiencia hepática y cualquier condición asociada con hipoxia.

Diagnóstico: la acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal e hipotermia, seguido de coma. Los hallazgos de laboratorio son pH sanguíneo reducido, niveles plasmáticos de lactato sobre los 5 mmol/L y un aumento en el gap aniónico y de la proporción lactato/piruvato. Si se sospecha de acidosis láctica, metformina debe discontinuarse y el paciente debe ser hospitalizado inmediatamente.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL**METFORMINA CLORHIDRATO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 850 mg**

Función renal: dado que metformina es excretada por el riñón, los niveles séricos de creatinina deben ser determinados antes de iniciar el tratamiento y, posteriormente, en forma regular: al menos anualmente en pacientes con función renal normal; al menos dos a cuatro veces al año en pacientes con niveles séricos de creatinina en el límite superior normal y en sujetos ancianos. La reducción de la función renal en ancianos es frecuente y asintomática. Se debe tener especial cuidado en situaciones en las cuales la función renal puede reducirse, por ejemplo, al iniciar una terapia antihipertensiva o terapia diurética y al iniciar una terapia con una droga antiinflamatoria no esteroidea.

Administración de agente de contraste yodado: dado que la administración intravascular de materiales de contraste yodados en estudios radiológicos pueden producir insuficiencia renal, metformina debe discontinuarse antes del estudio, o durante su realización, y no reinstituirse antes de transcurridas 48 horas, sólo después de reevaluar la función renal y confirmar su normalidad.

Cirugía: metformina clorhidrato debe discontinuarse 48 horas antes de una cirugía electiva con anestesia general y, usualmente, no debe reinstituirse antes de transcurridas 48 horas.

Otras precauciones: todos los pacientes deben continuar su dieta con una distribución regular de la ingestión de carbohidratos durante el día. Los pacientes con sobrepeso deben continuar su dieta restringida en calorías. Los análisis de laboratorio usuales para el monitoreo de la diabetes deben ser realizados en forma regular. Metformina por sí sola nunca causa hipoglicemia; sin embargo, se recomienda tener precaución al utilizarla en combinación con insulina o sulfonilureas.

Efectos en la habilidad de manejar y utilizar maquinaria: la monoterapia con Metformina no causa hipoglicemia y, por lo tanto, no tiene efectos sobre la capacidad de manejar o utilizar maquinaria. Sin embargo, los pacientes deben ser alertados ante el riesgo de hipoglicemia cuando metformina se utiliza en combinación con otros agentes antidiabéticos (sulfonilureas, insulina, repaglinida).

INTERACCIONES:

La metformina puede reducir la absorción de vitamina B₁₂.

Combinaciones no recomendadas: alcohol: mayor riesgo de acidosis láctica en caso de intoxicación alcohólica aguda, especialmente en el caso de ayuno o desnutrición, insuficiencia hepática. Evitar el consumo de alcohol o de medicamentos que contengan alcohol.

Agentes de contraste yodados: la administración intravascular de agentes de contraste yodados puede producir insuficiencia renal, resultando en acumulación de metformina y riesgo de acidosis láctica. Metformina debe discontinuarse antes

FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL**METFORMINA CLORHIDRATO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 850 mg**

de un análisis, o durante su realización, y no reinstituirse antes de transcurridas 48 horas, sólo después de reevaluar la función renal y confirmar su normalidad.

Asociaciones que requieren precaución en su uso: los glucocorticoides (ruta sistémica y local), beta-2-agonistas y diuréticos tienen actividad hiperglicemiante intrínseca. Se debe informar al paciente y realizar un monitoreo de la glucosa sanguínea con mayor frecuencia, especialmente al inicio del tratamiento. En caso necesario, ajustar la dosis de la droga antidiabética durante la terapia con la otra droga y basta su discontinuación.

Los inhibidores de ECA pueden reducir los niveles de glucosa sanguínea. En caso necesario, ajustar la dosis de la droga antidiabética durante la terapia con la otra droga y hasta su discontinuación.

El uso concomitante con corticoides, diuréticos tiazídicos y anticonceptivos orales pueden requerir aumento de la dosis de metformina o combinarlo con sulfonilureas o insulinas.

SINTOMAS CONOCIDOS DE SOBREDOSIFICACIÓN Y TRATAMIENTO:

No se ha observado hipoglicemia con dosis de metformina de hasta 85 g, aunque sí ha ocurrido acidosis láctica en dichas circunstancias. Una alta sobredosis o los riesgos concomitantes de metformina pueden producir acidosis láctica. La acidosis láctica es una emergencia médica y debe ser tratada en el hospital. El método más efectivo para eliminar lactato y metformina es la hemodiálisis.

ALMACENAMIENTO:

Almacenar a menos de 30° C, en lugar seco y protegido de la luz.

Venta bajo receta médica en Establecimientos Tipo A.

BIBLIOGRAFIA:

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus>

<http://www.safemedication.com>

<http://www.prvademecum.com>

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**