



DIABESIL®

METFORMINA 500 mg

Venta bajo receta
Industria Argentina

Comprimidos recubiertos

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de **DIABESIL®** contiene:

Metformina clorhidrato 500 mg
Excipientes: Almidón de maíz, Povidona, Celulosa microcristalina, Dióxido de silicio coloidal, Croscaramelosa sódica, Estearato de magnesio, Opadry II 85F28751 Blanco, Opaglos GS 2-0700 clear, Vainillina, Sacarina sódicac.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antihiper glucemiante oral del grupo de las biguanidas (Clasificación ATC: A10B A02).

INDICACIONES

Diabetes no insulino dependiente, en especial del obeso.

Diabetes insulino dependiente, asociada a insulinoterapia.

Complementación de la insulinoresistencia. Fracazos primarios o secundarios de las sulfonilureas.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

La metformina es un antihiper glucemiante oral de la familia de las biguanidas. Disminuye la glucemia en el diabético debido a un aumento de la captación y utilización de glucosa por el tejido muscular y adiposo en presencia de insulina; inhibición de la gluconeogénesis hepática; y disminución de la absorción intestinal de la glucosa. La metformina no estimula la secreción de insulina, por lo que no produce hipoglucemia. Reduce el sobrepeso del diabético obeso debido a que disminuye los niveles altos de insulina. Además, ejerce un efecto lipolítico y reduce la sensación de hambre.

Tiene una acción reductora de los lípidos plasmáticos, principalmente de los triglicéridos.

FARMACOCINÉTICA

La metformina se absorbe bien por el tracto digestivo. Tiene una escasa ligadura proteica y no se metaboliza; eliminándose sin modificar por la orina con un aclaramiento de 440 mL/min. Su vida media plasmática es de 3 a 6 horas.

La metformina se administra por vía oral. Su biodisponibilidad es del 50 - 60%. Los alimentos retrasan ligeramente la absorción de los comprimidos convencionales de la metformina. Pese a ello, se recomienda que el fármaco se ingerida con las comidas. La metformina se distribuye rápidamente en los tejidos y fluidos periféricos y más lentamente en los eritrocitos. Las mayores concentraciones del fármaco se encuentran en los riñones, hígado y glándulas salivares. La metformina no es metabolizada en el hígado ni se une a las proteínas plasmáticas o hepáticas.

La metformina se elimina por los riñones, en su mayor parte sin metabolizar, mediante un proceso tubular. Los fármacos catiónicos pueden, por tanto, alterar su secreción tubular. Un 10% de la dosis es excretada en las heces mientras que el 90% lo hace por vía renal en las 24 horas siguientes a la administración. La semi-vida de eliminación es de 17,6 horas.

La metformina se puede acumular en pacientes con CrCl < 60 mL/min, lo que puede aumentar el riesgo de acidosis láctica. Puede también producirse acumulación de metformina en los ancianos, debido a una reducción de la función renal. No se han realizado estudios farmacocinéticos en pacientes con disfunción hepática, aunque en teoría esta condición puede aumentar también el riesgo de acidosis láctica.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

La dosis usual es de 2 a 3 comprimidos por día repartidos con las principales comidas. La dosis máxima es de 2500 mg (5 comprimidos) por día. A las 2 semanas de iniciado el tratamiento podrán ajustarse las dosis en función de los controles glucémicos.

Pasaje de otra terapia anti diabética oral a metformina. Cuando se cambia de agentes hipoglucemiantes orales estándar, excepto clorpropamida, a metformina generalmente no se necesita período de transición. En cambio, con clorpropamida debe tenerse precaución durante las primeras dos semanas debido a la extensa retención de clorpropamida en el organismo, lo que puede llevar a la suma de los efectos de ambas drogas y posible hipoglucemia.

Terapia concomitante con sulfonilureas. Si los pacientes no han respondido a 4 semanas de dosis máximas de metformina como monoterapia, debe considerarse la adición gradual de una sulfonilurea oral mientras se continúa con la metformina a dosis plenas, aún si ha habido resistencia primaria o secundaria previa a las sulfonilureas.

Debe procurarse identificar la dosis mínima eficaz de ambas drogas para obtener la respuesta deseada.





Si los pacientes no responden satisfactoriamente a 1 a 3 meses de terapia concomitante a dosis plenas de metformina y dosis plenas de una sulfonilurea oral, debe considerarse la discontinuación de la terapia oral y el pasaje a insulino terapia.

Uso concomitante de metformina e insulino terapia en Diabetes tipo I. Si la dosis de insulina es inferior a 40 unidades por día, se administrará la dosis habitual de 2 comprimidos por día. Simultáneamente se reducirá la dosis de insulina a razón de 2 a 4 unidades, de acuerdo a los controles glucémicos.

Si la dosis de insulina es mayor a 40 unidades por día, es preferible internar al paciente para efectuar la asociación. De acuerdo a los controles glucémicos obtenidos se disminuirá progresivamente la dosis de la insulina.

CONTRAINDICACIONES

Insuficiencia renal (creatinina $>1,5$ mg/dL en hombre y $>1,4$ mg/dL en mujeres o alteraciones del clearance de creatinina). Insuficiencia hepática. Insuficiencia respiratoria. Insuficiencia cardíaca.

Coronariopatías o arteriosclerosis avanzada. Etilismo. Embarazo. Lactancia. Enfermos de edad avanzada, o muy debilitados o adelgazados. Exploración radiológica con administración intravenosa de medios de contraste.

Patología aguda que implique riesgos de alteraciones de la función renal: deshidratación (diarrea, vómitos), fiebre, estados infecciosos y/o hipóxicos graves (shock, septicemias, infección urinaria, neumopatías), administración intravascular de agentes de contraste yodados.

Cetoacidosis diabética.

Cirugía mayor: estadio pre y post-quirúrgico.

Hipersensibilidad a la metformina.

ADVERTENCIAS

Este medicamento, como todos los derivados de las biguanidas, puede provocar en algunos casos, acidosis láctica como efecto secundario. La gravedad de este cuadro aconseja seguir estrictamente las condiciones de uso del medicamento, así como evitar su utilización en las circunstancias descritas en CONTRAINDICACIONES.

PRECAUCIONES

Este medicamento deberá ser suspendido temporal o definitivamente, si aparece una condición clínica que predisponga a la hipoxia tisular, como infecciones graves (principalmente urinarias), hemorragias importantes, anemia avanzada, etc.

La creatinina sérica debe ser medida antes de iniciar el tratamiento con metformina y vigilada periódicamente (1 ó 2 veces al año). En pacientes con valores aumentados y en ancianos controlar 2 a 4 veces por año. Se deberá prestar atención a situaciones que puedan alterar la función renal, como el inicio de tratamiento con diuréticos o antiinflamatorios no esteroideos.

En caso de exploración radiológica, con administración intravenosa de contraste, se debe suspender el tratamiento con metformina para reinstaurarlo pasados dos días del examen radiológico.

En caso de intervención quirúrgica o de otras posibles causas de descompensación de la diabetes, debe considerarse el tratamiento con insulina. Ciertos medicamentos hiperglucemiantes (corticoides, diuréticos tiazídicos, anovulatorios orales, etc.) pueden modificar la evolución de la diabetes y, por lo tanto, pueden precisar un ajuste de la dosis, o bien la asociación con insulina o sulfonilureas.

La metformina, utilizada sola, no provoca hipoglucemia; es necesario tener precaución en caso de administración concomitante de metformina con insulina o sulfonilureas y etanol debido a una posible potenciación de la acción, cuando la ingesta calórica es deficiente, o cuando el ejercicio físico no es compensado por una suplementación calórica adecuada. Son susceptibles a la hipoglucemia los pacientes ancianos, debilitados o subalimentados, con insuficiencia adrenal o pituitaria, o intoxicación con alcohol. La hipoglucemia puede ser difícil de identificar en los pacientes de edad avanzada y en aquellos tratados con bloqueantes beta-adrenérgicos.

La aparición de fiebre, trauma, infección o cirugía, puede causar la pérdida del control de la glucemia en un paciente diabético estabilizado. Durante estas circunstancias puede ser necesario suspender el tratamiento con metformina y administrar temporalmente insulina.

La efectividad de las drogas antidiabéticas orales en bajar los niveles de glucemia a los niveles deseados puede disminuir en algunos pacientes debido a una progresión de la enfermedad de base o una disminución de la respuesta a la droga. En caso de falta de efecto con esta medicación o con la monoterapia con sulfonilurea, un tratamiento combinado puede resultar efectivo. Si el tratamiento combinado no es exitoso, deberían considerarse alternativas terapéuticas como la administración de insulina.

Todos los pacientes deberán continuar con la dieta e ingesta habitual de carbohidratos y los pacientes con sobrepeso con la dieta restringida en calorías. Además los análisis sanguíneos usuales para el control de la diabetes deben realizarse normalmente.

La Metformina debe discontinuarse 48 hs antes y retomarse 48 hs después de una cirugía mayor.

El paciente deberá evitar el consumo de alcohol durante el tratamiento.

Diagnóstico de acidosis láctica. Los primeros síntomas de acidosis láctica son: náuseas, vómitos, dolor abdominal, pérdida de apetito o alargaramiento. El paciente debe consultar al médico si aparece uno o varios de dichos síntomas y, especialmente, si no tienen relación con el inicio de la medicación, el aumento de dosis, una causa alimenticia o medicamentosa fácilmente identificable (antibióticos, analgésicos, etc.) o una enfermedad ocasional no relacionada con la diabetes. La acidosis láctica se caracteriza por la disnea acidótica, dolor abdominal e hipotermia seguido de coma. Los valores de diagnóstico de laboratorio son disminución del pH sanguíneo, niveles de lactato en plasma por encima de 5 mmol/L, aumento de la bre-

cha aniónica y de la relación lactato/piruvato. Ante la sospecha de acidosis metabólica, se debe suspender el tratamiento con Metformina y hospitalizar al paciente inmediatamente.

Tratamiento de la acidosis láctica. Si pese a todas las precauciones se presenta un cuadro de acidosis láctica, deberá ser tratado enérgicamente por ser una condición de evolución rápida y pronóstico grave. El paciente deberá ser ingresado con la máxima urgencia en un centro asistencial para recibir el tratamiento adecuado, cuya base es la corrección de la acidosis mediante el empleo de infusión intravenosa de bicarbonato de sodio, a dosis masivas si es preciso.

Interacciones Medicamentosas

Alcohol. Existe mayor riesgo de acidosis láctica en intoxicaciones alcohólicas agudas, particularmente en casos de ayuno, de desnutrición o de insuficiencia hepatoceleular. Es necesario evitar el consumo de alcohol o medicamentos que lo contengan. **Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina.** Pueden provocar disminuciones en los niveles de glucemia. Por lo tanto, puede ser necesario un ajuste de la dosis de Metformina durante o después de la adición o discontinuación de esta clase de medicamentos.

Furosemida. Usar con precaución ya que puede aumentar la concentración de Metformina.

Productos de contraste iodados. Dado que la administración intravascular de estos agentes puede causar insuficiencia renal, la Metformina debe discontinuarse antes o en el momento de realizar el estudio radiológico y el tratamiento no debe retomarse antes de transcurridas 48 hs, verificando previamente la normalidad de la función renal.

Nifedipina. En un estudio realizado se observó incremento de la C_{max} plasmática de la Metformina y el AUC en aproximadamente 20 % y 9 %, respectivamente y aumenta la cantidad excretada en la orina sin afectar el T_{max} y la vida media. La nifedipina parece aumentar la absorción de Metformina, aunque la Metformina tiene efectos mínimos sobre la nifedipina.

Drogas catiónicas. Tales como amiloride, digoxina, morfina, procainamida, quinidina, quinina, ranitidina, triamtereno, trimetoprima o vancomicina, que son eliminadas por secreción tubular renal, teóricamente presentan una interacción potencial con la Metformina por competencia en los sistemas comunes de transporte tubular renal. En el caso de cimetidina para esta interacción con Metformina, se observó un 60 % de incremento del pico plasmático de Metformina y de la concentración sanguínea total y 40 % de incremento en plasma y en sangre total del AUC de Metformina. No hubo cambios en la vida media de eliminación en los estudios con dosis simples. La Metformina no tiene efectos sobre la farmacocinética de la cimetidina. Aunque estas interacciones sean teóricas (excepto para la cimetidina), deberá realizarse un cuidadoso monitoreo del paciente y ajustes en la dosificación de las drogas catiónicas administradas.

Ciertos medicamentos pueden producir hiperglucemia y pueden alterar los controles glucémicos de los pacientes diabéticos. Estas drogas incluyen a las tiazidas y otros diuréticos, corticoides, fenotiazinas, hormonas tiroideas, danazol, estrógenos, anovulatorios, fentoina, ácido nicotínico, simpaticomiméticos (agonistas β_1), clorpromazina en dosis elevadas (100 mg/día), bloqueantes de los canales de calcio e isoniazida. Cuando estos se administran conjuntamente con metformina, el paciente deberá ser estrechamente controlado con el fin de mantener un control adecuado de su glucemia.

La metformina puede reducir la absorción de la vitamina B₁₂.

Embarazo y Lactancia. No se recomienda su uso en el embarazo ya que aún no se cuenta con suficientes datos epidemiológicos. Durante este período no debe tratarse la diabetes con Metformina sino con insulina, para disminuir el riesgo de malformaciones fetales provenientes de la hiperglucemia.

La metformina se excreta en la leche según estudios en ratas. No se ha estudiado aún en humanos su excreción en la leche. Debido a la existencia de una potencial hipoglucemia en lactantes, el médico tratante deberá decidir de continuar el tratamiento con Metformina o la lactancia, dependiendo del estado de la madre. En caso de suspenderse el tratamiento y si la dieta sola no es suficiente para un adecuado control de la glucemia, debería considerarse el tratamiento con insulina.

Uso pediátrico y en adolescentes. No se ha establecido la seguridad y eficacia del uso de metformina en niños menores de 10 años. No se dispone de datos a largo plazo de los efectos de la metformina en la pubertad y crecimiento, por lo que se recomienda usar con precaución en los niños tratados y especialmente en los púberes. Confirmar el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 antes de iniciar tratamiento.

Uso en ancianos. Debido a la posibilidad de disminución de la función renal en esta población, se recomienda comenzar con dosis bajas y luego ajustar de acuerdo al clearance renal.

Efectos sobre la habilidad para conducir y manejar máquinas. La monoterapia con Metformina no causa hipoglucemia y por lo tanto, no ejerce efecto alguno sobre la habilidad para conducir y manejar máquinas, aunque se deberá estar alerta cuando metformina se usa en combinación con otros antihiperbólicos.

REACCIONES ADVERSAS

El listado de reacciones adversas clasificadas por aparato y por frecuencia, se presenta a continuación.

Se clasifica como *frecuente* a las que se presentan con una frecuencia mayor al 10%; *ocasionales* a las que se presentan con una frecuencia entre 1 y 10 % y *raras* a las que se presentan con una frecuencia menor al 1 % de los casos.

Sistema nervioso. *Ocasionales:* alteraciones del gusto y debilidad.

Gastrointestinales. *Frecuentes:* Se han descrito casos de intolerancia digestiva (náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y pérdida del apetito) durante los primeros días de tratamiento, de carácter leve y que en general no obligan a la interrupción del mismo. Estos efectos secundarios suelen minimizarse tomando la medicación durante o después de las comidas





principales y administrándolos 2 o 3 veces por día. También puede ayudar a mejorar la tolerancia a la administración progresiva de la posología.

Piel y tejido subcutáneo. *Raras:* Reacciones cutáneas tales como eritema, prurito, urticaria y laxitud.

Nutricionales y metabolismo. *Raras:* Acidosis láctica (Ver Advertencias y Precauciones). Absorción reducida de Vitamina B₁₂ durante tratamientos prolongados con Metformina.

Hepatobiliares. Se han informado aisladamente casos de trastornos hepatobiliares. Los resultados anormales de los estudios de la función hepática o la hepatitis remiten con la suspensión del tratamiento con Metformina.

Raramente pueden presentarse anemia megaloblástica (debido a absorción reducida de Vitamina B₁₂), hipoglucemia (por uso concomitante con otro antidiabético).

SOBREDOSIFICACIÓN

Con dosis, aún mayores, de 85 g de Metformina no se ha reportado hipoglucemia, aunque sí acidosis láctica.

La ingestión masiva accidental debe tratarse con lavado gástrico. Puede inducirse la emesis, si la ingestión ha sido realizada dentro de los 30 minutos previos. Se controlará el balance glucémico, se vigilarán las cifras de urea, creatinina, lactatos y electrolitos en sangre, se controlará la frecuencia cardíaca y la presión arterial y se corregirán los desórdenes electrolíticos.

Se tratará como acidosis láctica si el lactato es superior a 5 mEq/L y la disminución de los aniones cae por debajo de los 7 mEq/L.

La metformina es dializable, con un clearance de hasta 170 mL/min bajo condiciones hemodinámicas normales. Por lo tanto, la hemodilísis es útil para remover la metformina y el lactato acumulados, en pacientes en los que se sospecha sobredosis de esta droga. No utilizar soluciones de diálisis conteniendo lactato.

Tratamiento orientativo inicial de la sobredosis. Luego de la cuidadosa evaluación clínica del paciente, de la valorización del tiempo transcurrido desde la ingesta o administración, de la cantidad de tóxicos ingeridos y descartando la contraindicación de ciertos procedimientos, el profesional decidirá la realización o no del tratamiento general de rescate: vómito provocado o lavado gástrico. Carbón activado. Purgante salino (45 a 60 min. luego del CA)

"Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247.

HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones."

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 30, 60 y 100 comprimidos recubiertos

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original a temperatura menor a 30°C, al abrigo de la luz.

"MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

Gador

Al Cuidado de la Vida

Obtenga mayor información visitando nuestro sitio en internet: www.gador.com.ar

o solicítela por correo electrónico: info@gador.com.ar

Gador

GADOR S.A.
Darwin 429 - C1414CUI, C.A.B.A - Tel: 4858-9000
D.T.: Olga N. Greco - Farmacéutica.
E.M.A.M.S. Certificado N° 52.459.
Fecha última revisión: 01/2012
G00098301-03

