

DIABESIL® AP 850 - 1000 METFORMINA CLORHIDRATO 850 - 1000 mg



Comprimidos recubiertos de liberación modificada

Venta bajo receta. Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de liberación modificada de DIABESIL® AP 850 contiene:

Metformina clorhidrato	850 mg
(Equivalente a Metformina CD 90 944,444 mg).	
FD&C azul N°2 laca aluminica	0,053 mg
Hidroxiopropilmetilcelulosa ⁽¹⁾	11,898 mg
Triacetina ⁽¹⁾	2,455 mg
Dióxido de titanio ⁽¹⁾	4,532 mg
Vainillina	0,314 mg
Povidona ⁽³⁾	28,333 mg
Celulosa microcristalina PH 102 ⁽³⁾	42,5 mg
Estearato de magnesio ⁽³⁾	3,778 mg
Almidón de maíz ⁽³⁾	11,333 mg
Dióxido de silicio coloidal ⁽³⁾	8,5 mg
Hidroxiopropilmetilcelulosa	206,75 mg
Hidroxiopropilcelulosa	75 mg
Celulosa microcristalina	23,806 mg
Sacarina sódica	0,628 mg
Goma laca ⁽²⁾	0,06 mg
Cera blanca ⁽²⁾	0,03 mg
Cera carnauba ⁽²⁾	0,03 mg

(1) Componentes de Aquarius Prime BAT 218006 White, total 18,885 mg.

(2) Componentes de Opaglos GS-2-0700, total 0,120 mg.

(3) Componentes de Metformina clorhidrato CD 90%, total 944,444 mg.

Cada comprimido recubierto de liberación modificada de DIABESIL® AP 1000 contiene:

Metformina clorhidrato	1000 mg
(Equivalente a Metformina CD 90 1111,111 mg).	
Hidroxiopropilmetilcelulosa ⁽¹⁾	12,121 mg
Triacetina ⁽¹⁾	2,367 mg
Dióxido de titanio ⁽¹⁾	4,450 mg
Vainillina	0,314 mg
Povidona ⁽³⁾	33,333 mg
Celulosa microcristalina PH 102 ⁽³⁾	50,0 mg
Estearato de magnesio ⁽³⁾	4,444 mg
Almidón de maíz ⁽³⁾	13,333 mg
Dióxido de silicio coloidal ⁽³⁾	10 mg
Hidroxiopropilmetilcelulosa	234,0 mg
Hidroxiopropilcelulosa	87 mg
Celulosa microcristalina	17,889 mg
Sacarina sódica	0,628 mg
Goma laca ⁽²⁾	0,06 mg
Cera blanca ⁽²⁾	0,03 mg
Cera carnauba ⁽²⁾	0,03 mg

(1) Componentes de Aquarius Prime BAT 218006 White, total 18,938 mg.

(2) Componentes de Opaglos GS-2-0700, total 0,120 mg.

(3) Componentes de Metformina clorhidrato CD 90%, total 1111,111 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

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

INDICACIONES

Diabetes no insulino dependiente, en especial del obeso.
Diabetes insulino dependiente, asociada a insulino terapia.
Complementación de la insulino resistencia. Fracasos primarios o secundarios de las sulfonilureas.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

La metformina es un antihiperglucemiante 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 administra por vía oral. Su biodisponibilidad es del 50-60%. Después de una dosis oral de metformina (de liberación retardada) las concentraciones máximas se consiguen a las 7 horas y los niveles plasmáticos son un 20% más bajos que los obtenidos después de la misma dosis del fármaco no retardado. La absorción del fármaco es idéntica si se administra 2000 mg en una sola dosis de liberación retardada que si se administra la misma dosis en dos comprimidos normales.

Los alimentos retrasan ligeramente la absorción de los comprimidos convencionales de la metformina. Pese a ello, se

recomienda que el fármaco se ingiera con las comidas. Por el contrario, los alimentos aumentan la extensión de la absorción de metformina en comprimidos de liberación retardada (a partir de medidas de la AUC) en un 50% aunque no se modifican el $T_{m\acute{a}x}$ y la $C_{m\acute{a}x}$.

La metformina se distribuye rápidamente en los tejidos y líquidos 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

DIABESIL® AP 850

La dosis usual es de 2 comprimidos recubiertos por día. Esta dosis puede eventualmente aumentarse sin inconvenientes a 3 comprimidos recubiertos por día.

La dosis máxima aconsejada no debe ser superior a 3000 mg por día.

DIABESIL® AP 1000

La dosis usual es de 1 a 2 comprimidos recubiertos por día.

La dosis máxima aconsejada es de 3 comprimidos recubiertos diarios (3000 mg).

Pasaje de otra terapia antidiabética 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 dos primeras 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 las 4 semanas de tratamiento con la dosis máxima 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 en 1 a 3 meses de terapia concomitante a dosis plenas de metformina y dosis plenas de sulfonilurea oral, debe considerarse la discontinuación de la terapia oral y el pasaje a insulinoterapia.

Uso concomitante de metformina e insulina en Diabetes tipo I

Si la dosis de insulina es inferior a 40 unidades por día, se administrará la dosis habitual de 2 comprimidos recubiertos 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. 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). Cetoacidosis diabética. Estado 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 caso de exploración radiológica, con administración intravenosa de contraste, se debe suspender el tratamiento 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, debido a una posible potenciación de la acción.

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

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. Los primeros síntomas de acidosis láctica son: náuseas, vómitos, dolor abdominal, pérdida de apetito o aletargamiento.

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.

Interacciones medicamentosas

La metformina puede reducir la absorción de la vitamina B12. 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, estrógenos, anovulatorios, fenitoína, ácido nicotínico, simpaticomiméticos, 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.

REACCIONES ADVERSAS

Se han descrito ocasionalmente algunos casos de intolerancia digestiva (náuseas, vómitos, diarrea) 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.

Ocasionalmente se pueden presentar gusto metálico, debilidad, laxitud, urticaria.

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

Notificación de sospecha de reacciones adversas

Es importante notificar la sospecha 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 través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:

<https://vigiflow-eforms.who-umc.org/ar/medicamentos> y/o al Departamento de Farmacovigilancia de Gador S.A. vía e-mail a farmacovigilancia@gador.com o telefónicamente al 0800-220-2273.

SOBREDOSIFICACIÓN

La ingestión masiva accidental debe tratarse con lavado gástrico. 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 hemodiálisis es útil para remover la metformina acumulada, en pacientes en los que se sospecha sobredosis de esta droga. No utilizar soluciones de diálisis conteniendo lactato.

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

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ:
(011) 4962-6666/2247

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

Optativamente otros centros de intoxicaciones".

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).

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

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

PRESENTACIONES

DIABESIL® AP 850 y DIABESIL® AP 1000: Envases conteniendo 30, 60 y 100 comprimidos recubiertos de liberación modificada.

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Para mayor información sobre nuestros productos

Visitá nuestro sitio: www.gador.com/productos

O envíanos tu consulta a: info@gador.com

Gador S.A. Darwin 429, C1414CUI, C.A.B.A., Tel.: 4858-9000.

D.T.: Jorge N. Naquit, Farmacéutico y Licenciado en Ciencias Farmacéuticas.

E.M.A.M.S.: Certificado N° 52.459.

Fecha de última revisión: 04/2009

G00099203-04

