

Antihiper glucemiante

Metformina 850 mg

PROMEPAR®

Comprimidos

Vía Oral

El clorhidrato de metformina no causa hipoglucemia por sí sola, sin embargo, se debe tener especial cuidado cuando se administra en combinación con otros hipoglucemiantes orales (sulfonilureas). La metformina puede reducir la absorción de vitamina B 12.

La intoxicación aguda con alcohol produce un aumento del riesgo de acidosis láctica, especialmente en relación con ayuno o desnutrición e insuficiencia hepática. Se debe evitar el consumo de alcohol y los productos medicinales que contengan alcohol.

La administración intravascular de medios de contraste a base de yodo puede producir insuficiencia renal y, por lo tanto, acumulación de metformina, la cual resulta en un aumento del riesgo de acidosis láctica. La metformina debe discontinuarse antes, durante y hasta 48 horas después de la prueba. Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) pueden producir una reducción de la concentración sanguínea de azúcar. Si es necesario, se debe ajustar la dosis del antidiabético durante el tratamiento con la otra medicación así como después de la discontinuación de la misma.

#### **SOBREDOSIS:**

##### **Síntomas y Tratamiento**

La metformina se administró con dosis de hasta 85 g por día, sin encontrar problemas relacionados con la seguridad del medicamento. Sin embargo, la sobredosis con hipoglucemiantes orales puede dar como resultado hipoglucemia, que se manifiesta por aparición de astenia, confusión, palpitaciones, diaforesis y vómitos, se recomienda tener precaución al combinarse con sulfonilureas, o en aquellos pacientes con ingesta baja de calorías en la dieta. En los casos de hipoglucemia leve, bastará con reposo y administración por vía oral de soluciones con glucosa o azúcar.

En casos de hipoglucemia severa, pueden aparecer alteraciones neurológicas manifestadas por crisis convulsivas, confusión y coma. El tratamiento incluye la administración intravenosa de solución glucosada al 50% seguida de una infusión intravenosa de solución glucosada al 10% a una velocidad que logre mantener los niveles de glucosa por arriba de 100 mg/dl.

El paciente debe permanecer hospitalizado y monitorizado estrechamente cuando menos 24 a 48 horas. Puede presentarse acidosis láctica en aquellos pacientes con falla renal o hepática.

En este caso, el paciente deberá ser tratado energicamente, por ser una condición de evolución rápida y pronóstico grave, debiendo 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 sódico, a dosis masivas si es preciso.

Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al Centro Nacional de Toxicología en Emergencias Médicas, sitio ubicado en Avda. Gral. Santos y T. Mongelos. Tel. 220 418. Asunción - Paraguay.

#### **PRESENTACIONES:**

Cajas conteniendo 10 comprimidos.

Cajas conteniendo 30 comprimidos.

#### **CONDICIONES DE CONSERVACIÓN:**

Almacenar a temperatura inferior a 30°C, en lugar seco.

"Mantener fuera del alcance de los niños"

Venta Bajo Receta  
Industria Paraguaya



Elaborado por **Bax Pharma S.A.**

Calle 1 (Jerusalén) e/ Avda. Pastora Céspedes y San Antonio, San Lorenzo

Para **PromePar S.A.**

Gral. Wenceslao López N° 999, Tel.: 511-500, San Lorenzo - Paraguay

D.T.: Q.F. Myriam Cabrizza de Paredes,

Reg. Prof. N° 2.837

Venta autorizada por DINAVISA.

#### **FORMULA:**

Cada comprimido contiene:

Clorhidrato de Metformina..... 850 mg.

Excipientes..... C.S.

#### **MECANISMO DE ACCIÓN**

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. Su efecto antihiper glucemiante es principalmente debido a su mecanismo de acción en sitios extrapancreáticos, potencializando los efectos metabólicos de la insulina en los tejidos periféricos, lo que resulta en un transporte incrementado de la glucosa al interior de la célula, un aumento de la oxidación de la glucosa y un incremento en la incorporación del glucógeno.

#### **FARMACOCINÉTICA:**

Tras la administración por vía oral de una dosis de metformina, el T<sub>max</sub> se alcanza en 2,5 horas. La biodisponibilidad absoluta de un comprimido de 500 u 850 mg 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 %. Después de la administración, 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 usuales de metformina, las concentraciones plasmáticas estables se alcanzan en un periodo de 24 a 48 horas y generalmente son inferiores a 1 µg/ml. La alimentación reduce y retrasa ligeramente la absorción de metformina. La fijación a las proteínas plasmáticas es despreciable. La metformina se excreta inalterada en la orina. En el hombre no se ha identificado ningún metabolito. 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 la administración oral, la vida media aparente de eliminación total es de aproximadamente 6,5 horas. En caso de que la función renal esté alterada, el aclaramiento renal disminuye proporcionalmente al de la creatinina, con lo que se prolonga la vida media de eliminación, conduciendo a un aumento de los niveles de metformina en plasma.

#### **INDICACIONES:**

Tratamiento de la diabetes mellitus tipo II en el adulto, particularmente en pacientes con sobrepeso, cuando la dieta y el ejercicio solos no pueden controlar la glucemia. La metformina puede utilizarse como monoterapia, en combinación con otros agentes antidiabéticos orales, o con insulina. Se ha demostrado una reducción de las complicaciones diabéticas en pacientes con sobrepeso con diabetes tipo II tratados con metformina como primera línea, después del fracaso con dieta.

#### **POSOLOGIA:**

**Adultos:** En general, la dosis promedio de metformina es de un comprimido recubierto de clorhidrato de metformina 500 u 850mg, 2 ó 3 veces al día. Después de 10 a 15 días, la dosis debe ajustarse dependiendo de las determinaciones de la glicemia. El aumento gradual de la dosis tiene un efecto positivo sobre la tolerabilidad gastrointestinal de la medicación. La máxima dosis diaria recomendada es de 3000 mg de clorhidrato de metformina.

#### **-Pasaje de otra terapia antidiabética oral a metformina:**

Cuando se rota 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.

**CARA**

#### **- 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 a dosis plenas de sulfonilurea oral, debe considerarse la discontinuación de la terapia oral y el pasaje a insulino terapia.

#### **- 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.

#### **Poblaciones especiales de pacientes:**

**- Pacientes geriátricos:** Debido al deterioro frecuente de la función renal en los pacientes geriátricos, la dosis de metformina debería depender de la función renal.

**- Niños y adolescentes en monoterapia y combinación con insulina:** La metformina puede usarse en niños desde los 10 años de edad y en adolescentes. En general, la dosis inicial es un comprimido recubierto de 500 mg de clorhidrato de metformina 1 vez al día, con los alimentos o después de los mismos, pudiendo aumentarse gradualmente, dependiendo de las determinaciones de la glucemia. La dosis diaria recomendada como máximo es de 2 g de clorhidrato de metformina al día, dividida en 2 ó 3 tomas individuales.

#### **MODO DE USO**

Este producto se debe administrar por vía oral. Los comprimidos se deben ingerir con líquidos antes o después de los alimentos, recordando que la ingestión simultánea retarda la absorción y reduce la biodisponibilidad.

#### **CONTRAINDICACIONES:**

Hipersensibilidad a la metformina o a cualquiera de los excipientes. Cetoacidosis diabética, pre-coma diabético. Insuficiencia renal (creatinina > 1,5 mg/dl en hombre y > 1,4 mg/dl en mujeres, o alteraciones del clearance de creatinina). Situaciones agudas que pueden alterar la función renal tales como: deshidratación, infección grave, hemorragias importantes, shock, administración intravascular de contrastes yodados. Enfermedades agudas o crónicas que pueden causar hipoxia tisular tales como: insuficiencia cardíaca o respiratoria, infarto de miocardio reciente. Insuficiencia hepática, intoxicación aguda por alcohol, etilismo. Pre y pos operatorio. Embarazo. Lactancia.

#### **REACCIONES ADVERSAS:**

Las reacciones secundarias que se han reportado con el uso de metformina son del tipo gastrointestinal como: diarrea, náuseas, vómito, plenitud abdominal, flatulencia, sabor metálico y anorexia, que se reportaron en aproximadamente 30% de los pacientes. Estos síntomas son generalmente transitorios y se resuelven espontáneamente durante el transcurso del tratamiento, no es necesario suspenderlo y en ocasiones sólo se necesita incrementar la dosis lentamente. Raramente pueden presentarse: anemia megaloblástica (debido a absorción reducida de Vitamina B12), hipoglucemia (por uso concurrente con otro antidiabético), y acidosis láctica, que se presenta sobre todo en pacientes con deterioro de la función renal.

#### **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:**

La acidosis láctica es una complicación metabólica rara, pero grave (de elevada mortalidad si no se inicia pronto el tratamiento), que puede ocurrir por acumulación de metformina. Los casos registrados de acidosis láctica en pacientes que toman metformina se producen principalmente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal significativa. La incidencia de acidosis láctica puede y debería reducirse teniendo en cuenta también otros factores de riesgo asociados, como la diabetes mal controlada, cetosis, ayuno prolongado, ingesta excesiva de alcohol, insuficiencia hepática y cualquier situación asociada con hipoxia. La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal e hipotermia seguida de coma. Los hallazgos de laboratorio son disminución del pH sanguíneo, niveles de lactato plasmático superiores a 5 mmol/L, y un aumento del anión gap y la razón lactato/piruvato. Si se sospecha acidosis metabólica, se debería suspender la administración de metformina y hospitalizar al paciente inmediatamente.

Dado que la metformina se excreta por el riñón, los niveles de creatinina sérica deberían determinarse antes de iniciar el tratamiento y posteriormente de forma periódica:

-al menos anualmente en pacientes con función renal normal,

- al menos dos a cuatro veces al año en pacientes con niveles de creatinina sérica en el límite superior de la normalidad y en ancianos.

Es frecuente encontrar una función renal disminuida y asintomática en ancianos. Debe tenerse precaución especial en situaciones en las que puede alterarse la función renal, por ejemplo cuando se inicia un tratamiento antihipertensivo con diurético y cuando se inicia un tratamiento con AINES.

Dado que la administración intravascular de contraste yodado en los estudios radiológicos puede desencadenar una insuficiencia renal, la metformina debería suspenderse antes de, o en el momento de la prueba y no reanudarse hasta 48 horas después, y únicamente después de haber reevaluado la función renal y haberla encontrado normal.

El clorhidrato de metformina debe suspenderse 48 horas antes de una cirugía programada con anestesia general y normalmente no debería reanudarse hasta que no hayan pasado 48 horas de la cirugía.

Con el uso de la metformina puede ocurrir mala absorción de la vitamina B12, y en casos aislados llevar al desarrollo de anemia megaloblástica.

#### **Otra 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 su dieta de restricción calórica.

-Las pruebas de laboratorio habituales para seguimiento de la diabetes deben realizarse regularmente.

- La metformina sola nunca causa hipoglucemia, aunque se recomienda precaución cuando se utiliza en combinación con insulina o sulfonilureas.

#### **Uso durante el embarazo y lactancia**

**-Embarazo:** La seguridad de metformina no está establecida en mujeres embarazadas. La metformina no presentó teratogenicidad ni datos de infertilidad en ratas y conejos machos o hembras a dosis mayores de 600 mg/kg/día, dos veces más la dosis máxima recomendada en humanos. Se recomienda para el control de la glucosa sanguínea durante el embarazo, dieta sola o combinación de dieta e insulina, mientras el uso de todos los antidiabéticos orales están descartados. El uso de insulina en la diabetes gestacional permite el mantenimiento de niveles de glucosa sanguínea lo más cercano posible a lo normal. Cualquier prescripción de metformina durante el embarazo es valorando el riesgo-beneficio y depende del médico tratante.

**- Lactancia:** Estudios en ratas lactantes muestran que la metformina se excreta por la leche y los niveles son comparables a los del plasma. Estudios similares en humanos no reportaron sustancia activa en los conductos de las madres lactantes, su uso queda bajo la responsabilidad del médico.

#### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria**

La monoterapia con metformina no causa hipoglucemia y por lo tanto no tiene efecto sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinaria. Sin embargo, se debe advertir a los pacientes del riesgo de hipoglucemia cuando se utiliza la combinación de metformina con otros agentes antidiabéticos (sulfonilureas, insulina, repaglinida)

#### **Alteraciones en los resultados de pruebas de laboratorio:**

**Resultados con prueba diagnóstica:** Cetonas urinarias (pueden producir falsos positivos).

**Valores en pruebas de laboratorio y fisiológicas:** Generalmente las concentraciones de colesterol, lipoproteínas de baja densidad y triglicéridos pueden ser disminuidos o mantenerse igual en los usuarios de metformina. Esta es la idea que se tiene independientemente de los efectos hipoglucémicos de metformina; puede producir supresión de la oxidación ácida de la grasa libre y la oxidación lipídica o reducción en los triglicéridos conteniendo fracciones de lipoproteínas de baja densidad y lipoproteínas de muy baja densidad.

**Lactato sérico en ayuno:** Puede incrementar a un nivel arriba de lo normal 2 meq/l (2 mmol/l) o no mostrar cambios a dosis terapéuticas aunque el curso es desconocido y cualquier pequeño incremento se piensa que es debido al metabolismo de la glucosa en el hígado y no en el músculo esquelético.

#### **RESTRICCIONES DE USO:**

Este producto debe utilizarse en forma restringida en pacientes con antecedentes de insuficiencia hepática, renal, respiratoria y cardíaca, coronariopatías o arteriosclerosis avanzada, etilismo, alteraciones del tránsito intestinal, patologías que predispongan a estados de acidosis, alteraciones del hábito alimentario del tipo anorexia, deficiencia de vitamina B12, hierro y ácido fólico, y en enfermos de edad avanzada o muy debilitados.

#### **INTERACCIONES:**

Los corticosteroides, la clorpromazina, hormonas tiroideas, anticonceptivos, diuréticos y simpaticomiméticos, pueden alterar la tolerancia a la glucosa y reducir el efecto normoglucemiante de metformina.

Al administrarse conjuntamente con cimetidina puede incrementar su concentración plasmática y aumentar el riesgo de acidosis láctica. Se recomienda tener precaución en aquellos pacientes que ingieren medicamentos catiónicos (p. ejemplo: amilorida, digoxina, morfina, procainamida, ranitidina, trimetoprima y vancomicina), ya que se eliminan por secreción tubular renal y pueden potencializar el efecto de metformina.