# *METFORMINA CLORHIDRATO*

Comprimidos ranurados orales de 500 mg
Industria Argentina

MEDICAMENTO GRATUITO
SU VENTA SERÁ PENADA
**Denuncias 0800-666-3300**

**Expendio Bajo Receta**

**Fórmula Cualicuantitativa:**

**Cada comprimido ranurado oral de Metformina contiene:**

- Metformina Clorhidrato ..... 500 mg
- Celulosa microcristalina PH102 ..... 134,4 mg
- Talco ..... 1,4 mg
- Estearato de Magnesio ..... 1,4 mg
- Crospovidona ..... 1,7 mg
- Povidona K90 ..... 8,3 mg
- Glicolato de almidón sódico ..... 3,9 mg
- Almidón pregelatinizado ..... 18,9 mg
- Anhídrido silícico coloidal ..... 1,1 mg
- Sorbitol ..... 1,1 mg

**Farmacocinética y Farmacodinamia:**
Después de su administración por vía bucal, se absorbe parcialmente en un lapso de 1 a 3 horas, pudiendo prolongarse hasta 6 horas. La administración de dosis terapéuticas en el rango de 0.5 y 1.5 g presenta relación inversa entre dosis ingerida y absorción, lo que sugiere que existe un proceso de absorción activo y saturable. El alimento disminuye la extensión y retrasa levemente la absorción de metformina, aunque se desconoce su implicación clínica.
Con la administración oral se alcanza una biodisponibilidad de 40 a 60%. Existe muy poca evidencia de la relación entre la concentración plasmática y los efectos metabólicos. Los niveles terapéuticos parecen estar entre 0.5 y 1.0 mcg/ml en condiciones de ayuno y 1 a 2 mcg/ml después de alimento; sin embargo, las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se alcanzan en 24 a 48 horas y se mantienen alrededor de 1 mcg/ml. En estudios controlados los niveles plasmáticos máximos no exceden de 5 mcg/ml aún a la dosis máxima.
Parte de la metformina se distribuye en los eritrocitos. La ligadura a proteínas plasmáticas es prácticamente nula.
Al administrar metformina la disminución de la glucosa sanguínea sólo se presenta en sujetos diabéticos.

**Mecanismo de Acción:**
Aunque su mecanismo de acción no está del todo aclarado, por los estudios realizados, se sabe que:
Mejora la sensibilidad a la insulina incrementando la captación y utilización periférica de la glucosa.
Potencializa a la insulina endógena, lo que conlleva a aumentar la síntesis de glucógeno nivel del músculo esquelético, sin modificar la síntesis del mismo a nivel hepático.
No afecta la secreción de insulina al no actuar sobre las células beta-pancreáticas.
Disminuye la hiperglucemia postprandial, debido a que aumenta la captación de glucosa a nivel del músculo esquelético.
Aumenta los receptores insulínicos, incrementando con ello la acción de la insulina endógena, por ello reduce la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina.
Retarda o reduce la absorción de glucosa a nivel intestinal.
Aumenta la actividad fibrinolítica por disminución del plasminógeno inhibidor 1 (PAL-1) y disminuye la adhesividad plaquetaria.
Disminuye el colesterol total, los triglicéridos y las lipoproteínas de baja densidad (LDL), lo que significa una reducción del riesgo aterogénico.
Los estudios farmacocinéticos demuestran que la metformina no se metaboliza en el organismo y no se han identificado metabolitos en el humano. No hay excreción biliar.
Se elimina principalmente por vía renal, aproximadamente 90% de la dosis en las primeras 24 horas, presenta una depuración renal 3.5 veces mayor que la de la creatinina, lo que indica que el mecanismo de eliminación es por secreción tubular.
La vida media (t1/2) de eliminación plasmática, en promedio, es de 6.2 horas, sin embargo, en sangre esta t1/2 es de 17.6 horas, lo que sugiere que la masa eritrocitaria puede ser un compartimento de distribución. Una pequeña cantidad de metformina (METFORMINA) se elimina con la saliva.
En sujetos con función renal normal y postadministración de dosis única o múltiple, no hay diferencia entre la farmacocinética en diabéticos tipo 2 e individuos sanos, asimismo, a la dosis recomendada no se presenta acumulamiento del fármaco en estos grupos.
En diabéticos con insuficiencia renal se incrementan las t1/2 plasmática y sanguínea y disminuye la depuración renal en proporción a la depuración renal de creatinina.

**Indicaciones:**
En diabetes no insulino dependiente (diabetes del obeso, la que se manifiesta después de los 50 años, y diabetes pletórica) que no presentan acetonuria donde la estricta aplicación del régimen no permitió la normalización del peso y de la glucemia.
En la complementación de la insulinoterapia en las diabetes tipo, en diabetes inestables, en diabetes insulinorresistentes.
Tratamiento de diabetes tipo 2 del adulto, sobre todo en pacientes con exceso de peso, cuando la dieta indicada y el ejercicio físico no alcanzan para reestablecer el equilibrio glucémico.

**Posología y Modo de Administración:**
La posología será establecida por el médico según el cuadro clínico. Como orientación se sugiere: Diabetes no insulino dependiente tipo II:
La posología media es de 2 o 3 comprimidos de 500 mg por día
• 2 comprimidos por día: 1 a la mañana y 1 a la noche.
• 3 comprimidos por día: 1 a la mañana, 1 a la tarde y 1 a la noche.
Luego de 10 a 15 días de tratamiento, es conveniente ajustar la dosis de acuerdo al nivel de glucemia.
Esta posología puede eventualmente aumentarse sin inconvenientes a 4 comprimidos por día. METFORMINA 500 puede sustituir otro tratamiento antidiabético oral. Sólo es necesario reemplazar la medicación anterior por METFORMINA 500 en la posología indicada por el médico.
*Diabetes insulino dependiente tipo 1:*
METFORMINA 500 no reemplaza Jamás a la insulina, pero asociado a ella puede permitir la reducción de la dosis y lograr mejor estabilización de la glucemia.
Si la dosis de insulina es menor a 40 UI, administrar METFORMINA 500 en su dosis habitual de 2 comprimidos por día, y si es necesario puede aumentarse a 3 comprimidos por día. Simultáneamente reducir la dosis de insulina a razón de 2 a 4 UI cada 2 días.
Si la dosis de insulina es mayor a 40 UI, es preferible hospitalizar al paciente mientras se establece la asociación; en esas condiciones la insulina puede reducirse el primer día en un 30-50% y seguir disminuyéndose de acuerdo a los niveles de glucemia monitoreados. El control metabólico serviría de guía para una disminución progresiva en la dosis de insulina.
Dosis máxima: 2.55 g/día.

**Modo de empleo:**
Ingerir los comprimidos enteros durante o después de las comidas, sin masticar, con líquido suficiente.

**Contraindicaciones:**
• Hipersensibilidad a la metformina, así como a otras biguanidas y cualquiera de los componentes de la fórmula.
• Estados hipoglucémicos.
• Toda condición que curse o provoque un estado de hipoxia como: edad avanzada, alteraciones cardiovasculares o cardiorrespiratorias, infecciones intercurrentes serias (bacterianas, neumopatías, septicemias), insuficiencia suprarrenal, y patologías agudas que cursen con deshidratación severa (diarrea, vómito); ya que todas ellas son factores que pueden inducir lactoacidosis.
• Cetosis diabética con o sin estado comatoso.
• Acidosis metabólica de cualquier etiología.
• Insuficiencia cardíaca bajo terapia farmacológica.
• Insuficiencia hepática y/o renal severas.
• Ingesta de bebidas alcohólicas.
• Diabetes tipo 1 como sustituto de la insulina.
• Intervenciones quirúrgicas.
• No emplearla durante el embarazo y la lactancia (véase Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia).

**Precauciones Generales:**
Las biguanidas están relacionadas con el desencadenamiento de acidosis láctica. Sin embargo, los estudios han revelado que la metformina tiene un índice inductor muy bajo de esta complicación (0.24 por cada 10,000 pacientes tratados).

Para evitarla se deben tener presentes las contraindicaciones, precauciones y dosis máxima (3,000 mg/día). Esta baja incidencia de lactoacidosis se debe a que la cadena lateral de la molécula de metformina es pequeña, no se liga a proteínas (no requiere ser metabolizada en hígado, tiene vida media corta y se elimina por vía renal.
En pacientes con insuficiencia hepática y/o renal sin importar su grado de gravedad se recomienda efectuar pruebas funcionales con frecuencia.
Pacientes bajo terapia con metformina y que vayan a ser sometidos a estudios radiológicos en los que se empleen medios de contraste iodados, se recomienda suspender la administración del medicamento 48 horas antes del estudio y reanudar su administración 48 horas después de haberlo terminado, a fin de prevenir una lactoacidosis.
En caso de cirugía planeada, suspender la administración de Metformina el día de la cirugía e instaurar terapia insulínica, cuando el paciente esté en condiciones de volver a emplear la vía bucal y no exista contraindicación posquirúrgica, se reiniciará la administración del medicamento de acuerdo a las condiciones metabólicas y posteriormente se ajustará la dosis a lo mínimo necesario para el adecuado control.
Pacientes con mucosa gastroduodenal sensible o inflamada, iniciar la terapia con dosis bajas e ir incrementándolas cada 2 a 3 semanas, administrando siempre el medicamento con los alimentos o inmediatamente después de ellos.
Las biguanidas impiden a largo plazo la absorción de vitamina B12, la disminución ocasionada responde rápidamente a la suplementación externa de vitamina B12.
Se deberá evaluar al paciente medicado que presente alteraciones de laboratorio o cuadro clínico vago o mal definido, ante la posibilidad de estar desarrollándose cetoacidosis metabólica o lactoacidosis, de ser así, suspender de inmediato la administración.
La hipoglucemia no ocurre en pacientes bajo terapia con METFORMINA, a menos que haya deficiencia calórica (ocasionada por la falta de ingesta o exceso de demanda no cubierta) o sea asociada a sulfonilureas o insulina.

**Restricciones de Uso:**
**Embarazo y la Lactancia:**
Existe evidencia de que el mal control metabólico en la embarazada está asociado a anormalidades congénitas. Aunque la metformina no posee efecto teratogénico, no se recomienda su uso en la embarazada, salvo mejor opinión médica, sustentada en una evaluación de riesgo-beneficio del binomio feto-materno.
Si el criterio médico es emplear el medicamento, la administración se debe suspender por lo menos 2 semanas antes de la fecha probable de parto, para evitar hipoglucemia en el recién nacido, esto como precaución a pesar de que la metformina no causa hipoglucemia en sujetos sanos.
No hay evidencia de que la metformina se elimine con la leche materna, por precaución no se recomienda administrar METFORMINA durante la lactancia.
Durante este periodo está recomendado el uso de insulina y no de hipoglucemiantes orales.
Uso en pacientes pediátricos:
La seguridad y eficacia en niños no han sido establecidas. Uso en pacientes geriátricos.
Se recomienda empezar con dosis bajas, debido a la posibilidad de intolerancia gastrointestinal, y luego ajustar la dosis de acuerdo al clearance renal.
Controlar los factores de riesgo.
Uso en pacientes con insuficiencia renal o hepática está contraindicado.

**Reacciones Secundarias y Adversas:**
Gastrointestinales: Náusea, vómito, malestar abdominal, sensación de plenitud gástrica, anorexia, diarrea, sabor metálico o amargo; estas reacciones secundarias y adversas se observan con más frecuencia al inicio del tratamiento y generalmente son leves y ceden espontáneamente. Sólo en el 3% de quienes las presentan requieren tratamiento sintomático. Para reducir estos efectos adversos se recomienda iniciar la terapia con dosis bajas y cada 2 a 3 semanas incrementar la dosis si es necesario.
Acidosis láctica en forma esporádica, ya que, de todas las biguanidas, la metformina es la que tiene el menor índice productor de acidosis láctica (0.24 por cada 10,000 pacientes), lo cual se debe a su estructura química y a su farmacocinética (véase Precauciones generales y Manifestaciones y manejo de la sobredosificación o ingesta accidental).

**Interacciones Medicamentosas y de otro género:**
El alcohol asociado a METFORMINA potencializa el efecto metabólico incrementando los lactatos, lo que conduce a una lactoacidosis.
METFORMINA por sí solo no causa hipoglucemias, pero si se asocia con insulina, hipoglucemiantes orales sulfonilureicos o tiazolidinedionas, antimicóticos azólicos como itraconazol, miconazol y fluconazol e inhibidores de la MAO, se puede desarrollar hipoglucemia aún a dosis terapéuticas.
Algunos fármacos como tiazidas, corticosteroides, fenotiazinas, productos tiroideos, estrógenos, contraceptivos orales, fenitoína, ácido nicotínico, simpaticomiméticos, bloqueadores de canales de calcio e isoniazida tienden a producir hiperglucemia (per-se) conduciendo en el diabético a falta de control glucémico, por ello cuando se asocian a la terapia de METFORMINA, los pacientes deben ser vigilados muy de cerca.
METFORMINA per-se aumenta la actividad fibrinolítica y disminuye la actividad plaquetaria, por ello la asociación de fármacos con similares efectos se puede realizar bajo vigilancia médica para ajustar dosis conservando el control metabólico de la glucosa.
El empleo de METFORMINA asociado a medios de contraste iodados, AINEs, nifedipina, METFORMINA y fármacos llamados catiónicos como amilorida, clotrimazol, cimetidina, digoxina, morfina, procainamida, quinidina, quinina, ranitidina, triamtereno, trimetoprim y vancomicina compiten con metformina por un mismo sistema de secreción tubular renal, alterando la eliminación de metformina. Esto ocasiona incremento en la concentración plasmática de METFORMINA y predispone de forma importante al desarrollo de una lactoacidosis.
Si durante la terapia con METFORMINA se requiere emplear betabloqueadores, éstos disminuyen el control metabólico, causan y ocultan los síntomas de hipoglucemia. Los cardioselectivos (Beta-1) como atenolol, propanolol, betaxolol causan menos alteraciones en el control metabólico y oculta menos los síntomas de hipoglucemia.
METFORMINA al no unirse a las proteínas plasmáticas (a diferencia de las sulfonilureas), no interactúa con salicilatos, sulfonamidas, cloranfenicol y probenecid.

**Alteraciones en los Resultados de Pruebas de Laboratorio:**
En tratamientos prolongados puede haber disminución de la absorción de vitamina B12 que puede llevar al desarrollo de anemia megaloblástica. Disminuyen los parámetros de triglicéridos, colesterol total y LDL. No modifica las HDL. Excepcionalmente puede haber incremento en los niveles séricos de lactato, en pacientes predispuestos.

**Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad:**
Los estudios preclínicos no demostraron efectos carcinogénicos, mutagénicos, teratogénicos, ni sobre la fertilidad.
Manifestaciones y manejo de la sobredosificación o ingesta accidental:
La administración de metformina habitualmente no ocasiona reacciones hipoglucémicas aun a dosis tan altas como 85 g. La metformina es dializable con una depuración por arriba de 170 ml/min bajo buenas condiciones hemodinámicas, por lo tanto, la hemodiálisis puede ser de utilidad para remover la metformina, cuando se sospeche sobredosis. Las biguanidas como la metformina o la fenformina pueden llegar a causar un cuadro grave denominado lactoacidosis principalmente al sobrepasar la dosis máxima al día o incluso a dosis terapéuticas administradas a pacientes con trastornos hipóxicos.
La lactoacidosis no es exclusiva de las biguanidas, puede ocurrir en aquellas condiciones patológicas que ocasionan disminución de la circulación arterial, insuficiencia renal, insuficiencia cardiaca congestiva, así como por la edad avanzada.
Es una contraindicación absoluta administrar biguanidas a personas de 80 años o más.
La lactoacidosis es un cuadro grave que requiere ser tratada a nivel hospitalario.
El cuadro premonitorio de lactoacidosis se caracteriza por dolores musculares, dolor abdominal y lactacidemia por arriba de 5 mmol/l y elevación de creatinina; ante tal cuadro suspender la administración de metformina y vigilar al paciente, aplicando terapia de acuerdo a los síntomas que se presentan.
El cuadro franco de lactoacidosis se caracteriza por los síntomas y signos de cuadro premonitorio, acompañado de hiperventilación, hipotermia, colapso cardiovascular y coma. El laboratorio muestra disminución del pH sanguíneo (menor de 7.2), lactacidemia superior a 5 mmol/l, creatinina y elevación de la relación lactato-piruvato; ante tal cuadro hospitalizar al paciente, suspender la administración de metformina, corregir la acidosis y hemodializar al paciente.

**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 A. Posadas: (011) 4654-6648/658-7777.**
**Centro Nacional de Intoxicaciones: 0800-333-0160**

**Presentación:**
Envases conteniendo 30 comprimidos ranurados orales de 500 mg.
Este Medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.
Conservar entre 15 y 30 °C al abrigo de la luz en su estuche original.

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**LABORATORIO INDUSTRIAL FARMACEUTICO SE**
French 4950 - Pcia. de Santa Fe - CP.:3000 - Tel./Fax:0342 4579233/31
Dirección Técnica: Farm. María Cecilia Selis
Matrícula Nacional Nº: 12.024
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.
Certificado Nº: 54.180

Fecha de última revisión autorizada por ANMAT:14/07/2014.