



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número:

Referencia: EX-2021-62442743-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2021-62442743- -APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO INDUSTRIAL FARMACÉUTICO SE solicita nuevo proyecto de prospecto para la Especialidad Medicinal METFORMINA LIF / METFORMINA CLORHIDRATO, forma farmacéutica y concentración: Comprimidos / METFORMINA CLORHIDRATO 500 mg; Certificado N° 54.180.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma LABORATORIO INDUSTRIAL FARMACÉUTICO SE, propietaria de la Especialidad Medicinal denominada METFORMINA LIF / METFORMINA CLORHIDRATO, forma

farmacéutica y concentración: Comprimidos / METFORMINA CLORHIDRATO 500 mg; el nuevo prospecto obrante en el documento IF-2022-123580121-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. –Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 54.180, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. – Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición conjuntamente con el prospecto. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2021-62442743-APN-DGA#ANMAT

mb

ab

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2022.12.12 23:38:26 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.12.12 23:38:29 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

METFORMINA LIF

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido oral ranurado contiene 500 mg de Metformina clorhidrato.

Lista de excipientes

Celulosa microcristalina pH 102 17,7mg; 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; Anhidrido silicio coloidal 1,1 mg; Sorbitol 1,1 mg; celulosa microcristalina PH 102 116,7 mg

3. FORMA FARMACÉUTICA

Los comprimidos recubiertos son de color blanco bicóncavos.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de diabetes mellitus tipo 2, especialmente en pacientes con sobrepeso, cuando la dieta prescrita y el ejercicio por sí solos no sean suficientes para un control glucémico adecuado.

En adultos, Metformina puede utilizarse en monoterapia o en combinación con otros antidiabéticos orales, o con insulina.

Se ha demostrado una reducción de las complicaciones relacionadas con la diabetes en pacientes adultos diabéticos tipo 2 con sobrepeso tratados con metformina como tratamiento de primera línea tras el fracaso de la dieta.

4.2. Posología y forma de administración

Monoterapia y combinación con otros antidiabéticos orales

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 LIF 500 mg puede sustituir otro tratamiento antidiabético oral. Sólo es necesario reemplazar la medicación anterior por METFORMINA LIF 500 mg en la posología indicada por el médico.
Combinación con insulina

Diabetes insulino dependiente tipo 1:

METFORMINA LIF 500 mg no reemplaza 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 < a 40 UI: administrar METFORMINA LIF 500 mg 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 > 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.

4.3. 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).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Acidosis láctica

La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara, pero grave que se produce con mayor frecuencia durante el empeoramiento agudo de la función renal, en caso de enfermedad cardiorrespiratoria o septicemia. La acumulación de metformina se produce durante el empeoramiento agudo de la función renal e incrementa el riesgo de acidosis láctica.

En caso de deshidratación (diarrea o vómitos intensos, fiebre o reducción de la ingesta de líquidos), la metformina se debe interrumpir de forma temporal y se recomienda contactar con un profesional sanitario.

Los medicamentos que puedan alterar de manera aguda la función renal (como antihipertensivos, diuréticos y AINEs) se deben iniciar con precaución en los pacientes tratados con metformina. Otros factores de riesgo para la acidosis láctica son el consumo excesivo de alcohol, la insuficiencia hepática, la diabetes mal controlada, la cetosis, el ayuno prolongado y cualquier proceso asociado a hipoxia, así como el uso concomitante de medicamentos que puedan causar acidosis láctica.

Se debe informar a los pacientes o a los cuidadores acerca del riesgo de acidosis láctica. La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal, calambres musculares, astenia e hipotermia, seguidos de coma. En caso de que se sospeche de la presencia de síntomas, el paciente debe dejar de tomar metformina y buscar atención médica inmediata. Los hallazgos diagnósticos de laboratorio son una disminución del pH sanguíneo ($<7,35$), niveles de lactato plasmático aumentados (>5 mmol/l) y un aumento del desequilibrio aniónico y del cociente lactato/piruvato.

Función renal

Se debe evaluar la TFG antes de iniciar el tratamiento y, de forma regular a partir de entonces. La metformina está contraindicada en pacientes con TFG < 30 ml/min y se debe interrumpir de forma temporal en presencia de trastornos que alteren la función renal.

Función cardíaca

Los pacientes con insuficiencia cardíaca tienen más riesgo de sufrir hipoxia e insuficiencia renal. En pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable, la metformina puede ser usada con una monitorización regular de la función cardíaca y renal.

En pacientes con insuficiencia cardíaca inestable y aguda, la metformina está contraindicada momento de la prueba y no se debe reanudar hasta pasadas al menos 48 horas, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

Cirugía

La metformina se debe suspender en el momento de la cirugía con anestesia general, espinal o epidural. El tratamiento se puede reanudar pasadas 48 horas desde la cirugía o tras la reanudación de la nutrición oral, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

Otras 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 con su dieta hipocalórica.

Deberán realizarse regularmente las pruebas de laboratorio habituales para el control de la diabetes.

La metformina no provoca por sí sola hipoglucemia; no obstante, se recomienda precaución cuando se utiliza en combinación con insulina u otros antidiabéticos orales (ej. sulfonilureas o meglitinidas).

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Uso concomitante no recomendado:

Alcohol:

La intoxicación alcohólica está asociada con un mayor riesgo de acidosis láctica, especialmente en caso de ayuno, desnutrición o insuficiencia hepática.

Medios de contraste yodados:

La administración de metformina se debe interrumpir antes o en el momento de la prueba y no se debe reanudar hasta pasadas al menos 48 horas, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

La diabetes incontrolada durante el embarazo (gestacional o permanente) está asociada con un riesgo aumentado de anomalías congénitas y mortalidad perinatal.

Los datos limitados del uso de metformina en mujeres embarazadas no indican un mayor riesgo de anomalías congénitas. Los estudios llevados a cabo en animales de experimentación no indican efectos peligrosos por lo que se refiere al embarazo, desarrollo embrionario o fetal, desarrollo del parto o desarrollo post-natal.

Cuando la paciente planea un embarazo y durante el embarazo, no se debe tratar la diabetes con metformina, sino con insulina para mantener los niveles de glucosa en sangre lo más cercanos posible al intervalo normal

y así reducir el riesgo de malformaciones fetales asociadas a glucemia alterada.

Lactancia

La metformina se excreta en la leche materna. No se han observado efectos adversos en los recién nacidos/bebés con lactancia materna. Sin embargo, dado que la información disponible es limitada, la lactancia materna no se recomienda durante el tratamiento con metformina. La decisión de retirar la lactancia materna debe tomarse teniendo en cuenta los beneficios de la lactancia y el riesgo potencial de los efectos adversos en el niño.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La metformina en monoterapia no provoca hipoglucemia y por tanto no produce efectos en la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

No obstante, se debe advertir al paciente de los riesgos de aparición de hipoglucemia cuando la metformina se utiliza en combinación con otros antidiabéticos (ej. sulfonilureas, insulina o meglitinidas).

4.8. Reacciones adversas

Durante el inicio del tratamiento, las reacciones adversas más frecuentes son náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal o pérdida de apetito, que se resuelven espontáneamente en la mayoría de los casos. Para prevenirlos, se recomienda tomar metformina en 2 ó 3 tomas al día e incrementar la dosis lentamente.

Trastornos del metabolismo y nutrición

Muy raras

- Acidosis láctica.
- El uso de metformina durante periodos largos reduce la absorción y los niveles en suero de la vitamina B12. Se recomienda considerar esta etiología en pacientes que presenten anemia megaloblástica.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes

- Alteraciones del gusto.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes

- Trastornos gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarreas, dolor abdominal y pérdida de apetito. Estos trastornos aparecen con mayor frecuencia durante el inicio del tratamiento y desaparecen espontáneamente en la mayoría de los casos. Para prevenirlos se recomienda administrar metformina en 2 ó 3 tomas al día, durante o después de las comidas. Un incremento lento de la dosis también contribuye a mejorar la tolerabilidad gastrointestinal

Trastornos hepatobiliares

Muy raras

- Se han descrito casos aislados de alteración de las pruebas de la función hepática o hepatitis, que se resuelven al retirar el tratamiento con metformina.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy raras

Reacciones cutáneas tales como eritema, prurito, urticaria. Población pediátrica

En datos publicados, datos post-comercialización y en estudios clínicos controlados en una población pediátrica limitada con edades comprendidas entre 10-16 años y tratados durante 1 año, las reacciones adversas comunicadas fueron similares en naturaleza y gravedad a las observadas en adultos.

4.9. Sobredosis

No se ha observado hipoglucemia con dosis de hidrocloreuro de metformina de hasta 85 g, aunque en estas condiciones ha aparecido acidosis láctica. Una gran sobredosis de metformina o riesgos concomitantes pueden desembocar en acidosis láctica. La acidosis láctica es una urgencia médica y debe ser tratada en un hospital. El método más eficaz para eliminar los lactatos y la metformina es mediante hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos hipoglucemiantes orales. Biguanida, código ATC: A10BD

Mecanismo de acción

La metformina es una biguanida con efectos antihiper glucemiantes, que reduce la glucosa en plasma postprandial y basal. No estimula la secreción de insulina, por lo que no provoca hipoglucemia.

La metformina actúa por medio de 3 mecanismos:

- reducción de la producción hepática de glucosa mediante la inhibición del gluconeogénesis y la glucogenólisis.
- en el músculo, incrementando la sensibilidad a la insulina, mejorando la captación de glucosa periférica y su utilización.
- y retraso de la absorción intestinal de la glucosa.

La metformina estimula la síntesis intracelular del glucógeno actuando sobre el glucógeno sintetasa. La metformina incrementa la capacidad de transporte de todos los tipos de transportadores de membrana de glucosa (GLUT) conocidos hasta hoy

Efectos farmacodinámicos

En estudios clínicos, el uso de metformina se asoció a un mantenimiento del peso corporal o una ligera disminución del mismo.

En humanos, independientemente de su acción sobre la glucemia, la metformina presenta efectos favorables sobre el metabolismo lipídico. Este hecho se ha demostrado con dosis terapéuticas en estudios clínicos controlados a medio o largo plazo: la metformina reduce el colesterol total, el colesterol LDL y los niveles de triglicéridos.

Población pediátrica

Los estudios clínicos controlados llevados a cabo en una población pediátrica limitada de edades comprendidas entre los 10 y los 16 años tratados durante 1 año, mostraron una respuesta al control glucémico parecida a la observada en adultos.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración por vía oral de un comprimido de metformina clorhidrato, la concentración plasmática máxima ($C_{máx}$) se alcanza aproximadamente en 1 a 3 horas ($t_{máx}$), pudiendo prolongarse hasta 6 horas. La biodisponibilidad absoluta de un comprimido de 500mg de metformina clorhidrato es aproximadamente del 40 al 60 % en sujetos sanos. Tras una dosis oral, la fracción no absorbida recuperada en las heces fue del 20-30 %.

Tras la administración oral, 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 recomendadas de metformina, las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se alcanzan entre las 24 y 48 horas y generalmente son inferiores a 1 microgramo/ml. En los ensayos clínicos controlados, los niveles plasmáticos máximos de metformina ($C_{m\acute{a}x}$) no excedieron los 5 microgramos/ml, incluso con dosis máximas.

Los alimentos reducen y retrasan ligeramente la absorción de metformina. Tras la administración oral de un comprimido de 500 mg, se observa una disminución del pico de concentración plasmática del 40 %, una disminución del 25 % del AUC (área bajo la curva) y una prolongación de 35 minutos en el tiempo hasta alcanzar el pico de concentración plasmática. No se conoce la importancia clínica de estas observaciones.

Distribución

La fijación a las proteínas plasmáticas es despreciable. La metformina se difunde por los eritrocitos. El pico sanguíneo es menor que el pico plasmático y aparece aproximadamente al mismo tiempo. Los glóbulos rojos representan probablemente un compartimento secundario de distribución. El volumen medio de distribución (V_d) osciló entre 63 y 276 l.

Metabolismo:

La metformina se excreta inalterada en la orina. No se han identificado metabolitos en humanos.

Eliminación

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 una dosis oral, la vida media aparente de eliminación total es de aproximadamente 6,5 horas.

En caso de insuficiencia renal, el aclaramiento renal disminuye proporcionalmente al de creatinina, prolongándose la semivida de eliminación y conduciendo a un aumento de los niveles plasmáticos de metformina hidrocloreuro

Características en grupos específicos de pacientes

Insuficiencia renal

Los datos disponibles en pacientes con insuficiencia renal moderada son escasos y no se podría hacer una estimación fiable de la exposición sistémica a la metformina en este subgrupo en comparación con sujetos con función renal normal. Por lo tanto, el ajuste de dosis debe hacerse en base a consideraciones de eficacia/ tolerabilidad clínica.

Población pediátrica:

Estudio a dosis única: Tras una dosis única de hidrocloreuro de metformina de 500 mg, la población pediátrica ha mostrado un perfil farmacocinético similar al observado en adultos sanos.
Estudio a dosis múltiples: La información se limita a un estudio. Tras dosis repetidas de 500 mg, dos veces al día durante 7 días en pacientes pediátricos, la concentración plasmática máxima (C_{máx.}) y la exposición sistémica (AUC_{0-t}) se redujeron aproximadamente un 33% y un 40% respectivamente en comparación a los pacientes diabéticos adultos que recibieron dosis repetidas de 500 mg, dos veces al día durante 14 días. Dado que la dosis se ajusta individualmente según un control glucémico, este hecho posee una relevancia clínica limitada.

5.1. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de seguridad, farmacología, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Incompatibilidades

No aplicable.

6.2. Periodo de validez

2 años.

6.3. Precauciones especiales de conservación

Este Medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Conservar a temperatura ambiente al abrigo de la luz en su estuche original.

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

5.3. Naturaleza y contenido del envase

Envases conteniendo 30 comprimidos ranurados orales de 500 mg

5.4. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con



él,se realizará de acuerdo con la normativa local.

TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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 N°: 12.024
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.
Certificado N°: 54.180



lif@santafe.gov.ar
www.lifsantafe.com.ar

French 4950 (3000)
Página 10 de 10





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Prospecto Metformina LIF EX-2021-62442743-APN-DGA#ANMAT.pdf

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.11.15 23:23:30 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.11.15 23:23:31 -03:00