



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2019-93379595-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el Expediente EX-2019-93379595-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma QUÍMICA MONTPELLIER S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada DBI AP 500 METFORMINA, DBI AP METFORMINA y DBI AP FORTE METFORMINA / METFORMINA CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE ACCIÓN PROLONGADA / METFORMINA CLORHIDRATO 500 mg, 850 mg y 1000 mg; aprobada por Certificado N° 42483.

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 1º. – Autorízase a la firma QUÍMICA MONTPELLIER S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada DBI AP 500 METFORMINA, DBI AP METFORMINA y DBI AP FORTE METFORMINA / METFORMINA CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE ACCIÓN PROLONGADA / METFORMINA CLORHIDRATO 500 mg, 850 mg y 1000 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-30545822-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-30545986-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 42483, 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, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

Expediente EX-2019-93379595-APN-DGA#ANMAT

Js

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa  
Date: 2020.05.14 12:48:42 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRÓNICA - GDE  
Date: 2020.05.14 12:49:42 -03:00

**PROYECTO DE  
INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE  
D.B.I.® AP 500 - D.B.I.® AP - D.B.I.® AP FORTE  
METFORMINA CLORHIDRATO**

**500 - 850 - 1000 mg**

Comprimidos recubiertos de acción prolongada

Industria Argentina

Venta bajo receta

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a utilizar

**D.B.I.® AP 500 - D.B.I.® AP - D.B.I.® AP FORTE**

Si tiene alguna duda, CONSULTE A SU MÉDICO Y/O FARMACÉUTICO.

**"Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas"**

**COMPOSICIÓN**

**D.B.I.® AP 500:** cada comprimido recubierto de acción prolongada contiene: metformina clorhidrato 500 mg.

Excipientes: estearato de magnesio 3,5 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 2208 64,5 mg; povidona 70,5 mg; lactosa c.s.p. 700 mg; hidroximetilcelulosa 2,57 mg; copovidona 2,31 mg; polidextrosa 1,63 mg; polietilenglicol 1,05 mg; triglicérido cáprico/caprílico 470 mcg; dióxido de titanio 2,52 mg; sacarina sódica 287 mcg; azul brillante 17 mcg; vainillina 20 mcg.

**D.B.I.® AP:** cada comprimido recubierto de acción prolongada contiene: metformina Clorhidrato 850 mg.

Excipientes: estearato de magnesio 6,0 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 2208 110 mg, povidona 120 mg, lactosa c.s.p 1,2 g, hidroxipropilmetilcelulosa 4,41 mg, copovidona 3,87 mg, polidextrosa 2,79 mg, polietilenglicol 1,8 mg, triglicérido cáprico/caprílico 810 mcg, dióxido de titanio 4,32 mg, sacarina sódica 483 mcg, azul brillante 56 mcg, vainillina 33 mcg.

**D.B.I.® AP FORTE:** cada comprimido recubierto de acción prolongada contiene: metformina clorhidrato 1000 mg.

Excipientes: estearato de magnesio 7 mg, lactosa c.s.p 1,4 g, hidroxipropilmetilcelulosa 2208 129 mg, povidona 141 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 5,15 mg, copovidona 4,495 mg, polidextrosa 3,27 mg, polietilenglicol 2,1 mg, triglicérido cáprico/caprílico 945 mcg, dióxido de titanio 5,04 mg, sacarina sódica 550 mcg, vainillina 33 mcg.



## 1.- ¿QUÉ ES D.B.I.® AP 500 - D.B.I.® AP - D.B.I.® AP FORTE Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

D.B.I.® AP 500 - D.B.I.® AP - D.B.I.® AP FORTE contienen el ingrediente activo, clorhidrato de metformina, que pertenece al grupo de medicamentos llamados biguanidas utilizados en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (no dependiente de la insulina).

D.B.I.® AP 500 - D.B.I.® AP - D.B.I.® AP FORTE se usan junto con la dieta y el ejercicio para reducir el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 en adultos con sobrepeso o cuando la dieta junto con el ejercicio durante 3 a 6 meses no ha sido suficiente para controlar la glucosa (azúcar) en la sangre. Usted tiene alto riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 si tiene afecciones adicionales tal como la presión arterial alta, edad superior a 40 años, una cantidad anormal de lípidos (grasa) en la sangre o antecedentes de diabetes en el embarazo.

El medicamento es particularmente eficaz si tiene menos de 45 años, sobrepeso, niveles altos de glucosa en la sangre después de una comida o desarrolló diabetes durante el embarazo.

D.B.I.® AP 500 - D.B.I.® AP - D.B.I.® AP FORTE se usan para el tratamiento de la diabetes tipo 2 cuando los cambios en la dieta y el ejercicio por sí solos no han sido suficientes para controlar la glucosa en la sangre (azúcar).

Las personas con diabetes tipo 2 no producen suficiente insulina en el páncreas o su cuerpo no responde adecuadamente a la insulina que produce. Esto causa: una acumulación de glucosa en la sangre que puede causar una serie de problemas graves a largo plazo, por lo que es importante que continúe tomando su medicamento, aunque no tenga ningún síntoma evidente.

D.B.I.® AP 500 - D.B.I.® AP - D.B.I.® AP FORTE hacen que el cuerpo sea más sensible a la insulina y de esta forma, ayuda a normalizar los niveles de glucosa para su utilización.

D.B.I.® AP 500 - D.B.I.® AP - D.B.I.® AP FORTE se asocian con un peso corporal estable o con una modesta pérdida de peso.

Los comprimidos de absorción programada de metformina están especialmente diseñados para liberar el medicamento lentamente en su cuerpo y, por lo tanto, son diferentes a otros tipos de comprimidos que contienen metformina.

## 2.- ANTES DE TOMAR D.B.I.® AP 500 - D.B.I.® AP - D.B.I.® AP FORTE

No tome D.B.I.® AP 500 - D.B.I.® AP - D.B.I.® AP FORTE si:

- Es alérgico a la metformina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento. Una reacción alérgica puede causar una erupción, picazón o dificultad para respirar.
- Tiene problemas en el hígado.
- Tiene función renal gravemente reducida.

- tiene diabetes no controlada, con, por ejemplo, hiperglucemias severas (altos niveles de glucosa en la sangre), náuseas, vómitos, diarrea, pérdida rápida de peso, acidosis láctica (ver "Riesgo de acidosis láctica" más adelante) o cetoacidosis. La cetoacidosis es una afección en la que se acumulan sustancias llamadas "cuerpos cetónicos" en la sangre y que pueden llevar a un pre-coma diabético. Los síntomas incluyen dolor de estómago, respiración rápida y profunda, somnolencia y aliento con un olor a fruta inusual.
- Perdió abundante cantidad de agua de su cuerpo (deshidratación). La deshidratación puede provocar problemas renales, que pueden ponerlo en riesgo de acidosis láctica (consulte "Advertencias y precauciones").
- Tiene una infección grave, que pudiera afectar a su sistema pulmonar o bronquial o a su riñón. Las infecciones graves pueden provocar problemas renales, que pueden ponerlo en riesgo de acidosis láctica (consulte en "Advertencias y precauciones").
- Usted ha sido tratado por problemas cardíacos agudos o recientemente ha tenido un ataque cardíaco o tiene problemas circulatorios graves o dificultades para respirar. Esto puede llevar a una falta de suministro de oxígeno al tejido, lo que puede ponerlo en riesgo de acidosis láctica (consulte "Advertencias y precauciones").
- Usted es consumidor habitual de bebidas alcohólicas.
- Es menor de 18 años.

*Tenga especial cuidado con D.B.I.® AP 500 - D.B.I.® AP - D.B.I.® AP FORTE:*

### *Advertencias y precauciones*

Riesgo de acidosis láctica:

Los comprimidos de metformina pueden causar un efecto secundario muy raro pero muy grave, llamado acidosis láctica, especialmente si sus riñones no funcionan correctamente.

El riesgo de desarrollar acidosis láctica también se incrementa con la diabetes descontrolada, infecciones graves, ayuno prolongado o ingesta de alcohol, deshidratación (consulte la información adicional a continuación), problemas hepáticos y cualquier condición médica en la que una parte del cuerpo tenga un suministro reducido de oxígeno (como cardiopatía aguda grave).

Si alguna de las situaciones anteriores se aplica a usted, hable con su médico.

Deje de tomar D.B.I.® AP 500 - D.B.I.® AP - D.B.I.® AP FORTE durante un breve tiempo si usted tiene una condición que puede estar asociada con la deshidratación (pérdida importante de líquidos corporales), tales como vómitos, diarrea, fiebre, exposición al calor o si usted bebe menos líquido de lo normal. Si experimenta algunos de los síntomas de la acidosis láctica, deje de tomar los comprimidos de D.B.I.® AP 500 - D.B.I.® AP - D.B.I.® AP FORTE y comuníquese con un médico o con el hospital más cercano, ya que esta afección puede provocar el coma.

Los síntomas de la acidosis láctica incluyen:

IF-2019-95049044-APN/DGA#ANMAT  
QUÍMICA MONTPELLIER S.A.



- Vómitos.
- Dolor abdominal.
- Calambres musculares.
- Cansancio muy importante.
- Dificultad para respirar.
- Reducción de la temperatura corporal y de los latidos del corazón.

La acidosis láctica es una emergencia médica y debe tratarse en un entorno hospitalario. Si necesita someterse a una cirugía mayor, deje de tomar D.B.I.® AP 500 - D.B.I.® AP - D.B.I.® AP FORTE durante y luego del procedimiento. Su médico decidirá cuándo debe interrumpir su tratamiento y cuándo reiniciar su tratamiento con metformina.

Durante el tratamiento con D.B.I.® AP 500 - D.B.I.® AP - D.B.I.® AP FORTE, su médico revisará su función renal al menos una vez al año o con mayor frecuencia si es una persona mayor y / o si tiene un empeoramiento de la función renal.

Si tiene más de 75 años, el tratamiento con D.B.I.® AP 500 - D.B.I.® AP - D.B.I.® AP FORTE no debe iniciarse para reducir el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2. Debe seguir los consejos dietéticos que su médico le haya dado y asegúrese de comer hidratos de carbono regularmente durante el día.

No deje de tomar este medicamento sin consultar a su médico.

#### *Toma o uso de otros medicamentos:*

Si necesita recibir una inyección de contraste que contenga yodo en el torrente sanguíneo, en el contexto de una radiografía o una exploración, debe dejar de tomar D.B.I.® AP 500 - D.B.I.® AP - D.B.I.® AP FORTE antes o en el momento de la inyección. Su médico decidirá cuándo debe interrumpir su tratamiento y cuándo reiniciar su tratamiento con D.B.I.® AP 500 - D.B.I.® AP - D.B.I.® AP FORTE

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta. Algunos medicamentos pueden influir sobre el uso de D.B.I.® AP 500 - D.B.I.® AP - D.B.I.® AP FORTE o viceversa.

Es posible que necesite pruebas de función renal y mediciones de la glucemia (azúcar en la sangre) más frecuentes y, o su médico puede necesitar ajustar la dosis de metformina.

Es especialmente importante mencionar lo siguiente:

- Medicamentos que aumentan la producción de orina (diuréticos, tal como la furosemida).
- Medicamentos que se usan para tratar el dolor y la inflamación (antiinflamatorios no esteroides como el ibuprofeno, e inhibidores de la COX-2 como el celecoxib)
- Ciertos medicamentos para el tratamiento de la presión arterial alta (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina II)
- Corticosteroides como la prednisolona, la mometasona o la beclometasona.



- Medicamentos simpaticomiméticos que incluyen la epinefrina y la dopamina para tratar ataques cardíacos y presión arterial baja. La epinefrina también se incluye en algunos anestésicos dentales.
- Medicamentos que pueden cambiar la cantidad de metformina en la sangre, especialmente si tiene su función renal reducida (como verapamilo, rifampicina, cimetidina, dolutegravir, ranolazina, trimetoprim, vandetanib, isavuconazol, crizotinib, olaparib).

*D.B.I.® AP 500 - D.B.I.® AP - D.B.I.® AP FORTE con alcohol:*

Evite el consumo excesivo de alcohol mientras esté tomando D.B.I.® AP 500 - D.B.I.® AP - D.B.I.® AP FORTE ya que esto puede aumentar el riesgo de desarrollar acidosis láctica (consulte la sección "Advertencias y precauciones").

*Niños y adolescentes:*

D.B.I.® AP 500 - D.B.I.® AP - D.B.I.® AP FORTE no deben usarse en niños menores de 18 años de edad.

*Fertilidad, embarazo y lactancia:*

Si está embarazada o en período de lactancia no tome D.B.I.® AP 500 - D.B.I.® AP - D.B.I.® AP FORTE. Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento.

*Pacientes con problemas del riñón:*

Su médico podrá ajustar la dosis de la metformina de acuerdo a la función renal. Se debe evaluar la función de los riñones antes de iniciar el tratamiento metformina y luego al menos una vez al año. En pacientes con un mayor riesgo de insuficiencia renal y en los ancianos, el funcionamiento renal debe evaluarse con más frecuencia, por ejemplo cada 3-6 meses.

*Pacientes con problemas del hígado:*

D.B.I.® AP 500 - D.B.I.® AP - D.B.I.® AP FORTE no se encuentra indicado en casos de insuficiencia hepática.

*Pacientes de edad avanzada:*

Debido a la posibilidad de disminución del funcionamiento de los riñones en ancianos, la dosis de metformina debe ajustarse según de la función renal. Es necesaria la valoración periódica de la función renal.

*Conducción y uso de máquinas:*



D.B.I.® AP 500 - D.B.I.® AP - D.B.I.® AP FORTE si se toman solos, no causan "hipoglucemia" (síntomas de niveles bajos de glucosa en la sangre como desmayos, confusión y aumento de la sudoración) y, por lo tanto, no deben afectar su capacidad para conducir o usar maquinaria. Sin embargo, debe tener en cuenta que si D.B.I.® AP 500 - D.B.I.® AP - D.B.I.® AP FORTE se toman junto con otros medicamentos antidiabéticos (por ejemplo, las sulfonilureas o la insulina) pueden causar hipoglucemia, por lo que en este caso debe tener mucho cuidado al conducir u operar maquinaria.

### 3.- ¿CÓMO TOMAR D.B.I.® AP 500 - D.B.I.® AP - D.B.I.® AP FORTE?

Su médico puede recetarle D.B.I.® AP 500 - D.B.I.® AP - D.B.I.® AP FORTE como único tratamiento, o en combinación con otros antidiabéticos orales o insulina.

Siempre tome los comprimidos de D.B.I.® AP 500 - D.B.I.® AP - D.B.I.® AP FORTE exactamente como su médico le haya indicado. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

Trague los comprimidos enteros, con un vaso con agua y no los mastique. Ocasionalmente, los excipientes pueden aparecer en las heces como una masa blanda hidratada.

#### Dosis recomendada:

Por lo general, se comenzará el tratamiento con metformina comprimidos de 500 mg por día. Después de tomarlos durante aproximadamente 2 semanas, su médico puede medir el azúcar en la sangre y ajustar la dosis.

La dosis máxima diaria es de 2.000 mg, con las comidas principales.

Si tiene la función renal reducida, su médico puede recetarle una dosis más baja.

Normalmente, debe tomar los comprimidos una vez al día, con la cena.

En algunos casos, su médico puede recomendar que tome los comprimidos 2 veces por día. Siempre tome los comprimidos con los alimentos.

Tome este medicamento exactamente como se describe en este prospecto o como su médico o farmacéutico le haya dicho.

#### *Toma de D.B.I.® AP 500 - D.B.I.® AP - D.B.I.® AP FORTE con los alimentos y bebidas:*

Los comprimidos se deben tomar una vez al día, con la cena. En algunos casos, su médico puede recomendarle que tome los comprimidos dos veces al día. Siempre tome los comprimidos con alimentos.

#### *Si usa más D.B.I.® AP 500 - D.B.I.® AP - D.B.I.® AP FORTE del que debiera:*

Si toma comprimidos adicionales por error, no debe preocuparse, pero si tiene síntomas inusuales, comuníquese con su médico. Si la sobredosis es grande, el riesgo de acidosis láctica es mayor. Los síntomas de la acidosis láctica son inespecíficos, como vómitos, dolor de estómago, calambres musculares, una sensación general de malestar, con





cansancio severo y dificultad para respirar. Otros síntomas son la reducción de la temperatura corporal y de los latidos del corazón.

Si experimenta algunos de estos síntomas, debe buscar atención médica de inmediato, ya que la acidosis láctica puede conducir al coma. Deje de tomar D.B.I.® AP 500 - D.B.I.® AP - D.B.I.® AP FORTE inmediatamente y póngase en contacto con un médico o con el hospital más cercano.

*Si olvidó tomar D.B.I.® AP 500 - D.B.I.® AP - D.B.I.® AP FORTE:*

Tómela tan pronto como lo recuerde.

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si tiene alguna otra duda sobre el uso de este medicamento, consulte a su médico o farmacéutico.

*Si deja de usar D.B.I.® AP 500 - D.B.I.® AP - D.B.I.® AP FORTE:*

No suspenda el tratamiento antes de lo indicado por su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

#### **4.- POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

Al igual que todos los medicamentos, D.B.I.® AP 500 - D.B.I.® AP - D.B.I.® AP FORTE pueden causar efectos secundarios, aunque no todas las personas los sufran.

D.B.I.® AP 500 - D.B.I.® AP - D.B.I.® AP FORTE pueden causar un efecto secundario muy raro (que puede afectar hasta 1 paciente de cada 10.000) pero muy grave llamado acidosis láctica (consulte la sección "advertencias y precauciones"). Si esto sucede, debe dejar de tomar los comprimidos de metformina y ponerse en contacto con un médico o el hospital más cercano de inmediato, ya que la acidosis láctica puede provocar un coma.

D.B.I.® AP 500 - D.B.I.® AP - D.B.I.® AP FORTE pueden causar pruebas anormales de la función hepática y hepatitis (inflamación del hígado) que puede causar ictericia puede afectar hasta 1 paciente en 10.000). Si presenta coloración amarillenta de los ojos y / o la piel, contacte a su médico inmediatamente.

Otros posibles efectos secundarios se enumeran por frecuencia de la siguiente manera:

*Muy comunes (afecta a más de 1 persona en 10):*

- Diarrea, náuseas, vómitos, dolor de estómago o pérdida de apetito. Si presenta alguno de estos síntomas, no deje de tomar los comprimidos, ya que estos síntomas desaparecerán en aproximadamente 2 semanas. Los síntomas pueden mejorar si toma los comprimidos junto o inmediatamente después de una comida.

*Comunes (afecta a menos de 1 persona en 10, pero más de 1 en 100):*

- Alteración del gusto.

*Muy raros (afecta a menos de 1 persona en 10.000):*

- Disminución de los niveles de vitamina B12.
- Erupciones en la piel que incluyen enrojecimiento, picazón y urticaria.

Si nota algún otro efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico. Esto también se aplica a los efectos adversos que no se encuentren en este prospecto.

Ante la eventualidad de una sobredosificación comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 - Hospital General de Niños Pedro de Elizalde: (011) 4300-2115 - Hospital Nacional Prof. Alejandro Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 o concurra al hospital más cercano.

#### **5.- CONSERVACIÓN DE D.B.I.® AP 500 - D.B.I.® AP - D.B.I.® AP FORTE**

**Conservar en lugar seco, a temperatura ambiente de 25°C.  
Variación admitida entre 15°C y 30°C. Proteger de la luz.  
No retirar del envase hasta el momento de su uso.**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

#### **6.- PRESENTACIÓN**

**D.B.I.® AP 500:** envases conteniendo 30, 60 y 100 comprimidos recubiertos de acción prolongada.

**D.B.I.® AP:** envases conteniendo 30, 60 100 y 1000 comprimidos recubiertos de acción prolongada.

**D.B.I.® AP FORTE:** envases conteniendo 30, 60, 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos de acción prolongada, siendo las dos últimas exclusivas para uso hospitalario.

***"Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud"***

***"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:***

***<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234".***

**Certificado N°: 42.483**

**Fecha de última revisión: ..../.../....**

Elaborado en Avenida Márquez N° 691 (Villa Loma Hermosa) provincia de Buenos Aires.

QUÍMICA MONTPELLIER S. A.

M. GUADALUPE ABOYCO MOLAS  
CO-DIRECTORA TÉCNICA

IF-2019-95049044-APN-DGA#ANMAT

QUÍMICA MONTPELLIER S. A.

Página 30 de 227

ROSANA LAURA KELMAN  
APODERADA



**QUÍMICA MONTEPELLIER S.A.**

Virrey Liniers 673 (C1220AAC), Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Directora Técnica: Rosana L. Kelman, Farmacéutica y Bioquímica.

QUÍMICA MONTEPELLIER S.A.

M. GUADALUPE ARROYO MOLAS  
CO-DIRECTORA TÉCNICA

IF-2019-95049044-APN-MDGA#ANMAT. S.A.

ROSANA LAURA KELMAN  
APODERADA



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2019-93379595 INF PAC

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.05.07 14:30:51 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.05.07 14:30:05 -03:00



**PROYECTO DE PROSPECTO**  
**D.B.I.® AP 500 - D.B.I.® AP - D.B.I.® AP FORTE**  
**METFORMINA CLORHIDRATO**  
**500 - 850 - 1000 mg**

Comprimidos recubiertos de acción prolongada

Industria Argentina

Venta bajo receta

**COMPOSICIÓN**

**D.B.I.® AP 500:** cada comprimido recubierto de acción prolongada contiene: metformina clorhidrato 500 mg.

Excipientes: estearato de magnesio 3,5 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 2208 64,5 mg; povidona 70,5 mg; lactosa c.s.p 700 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 2,57 mg; copovidona 2,31 mg; polidextrosa 1,63 mg; polietilenglicol 1,05 mg; triglicérido cáprico/caprílico 470 mcg; dióxido de titanio 2,52 mg; sacarina sódica 287 mcg; azul brillante 17 mcg; vainillina 20 mcg.

**D.B.I.® AP:** cada comprimido recubierto de acción prolongada contiene: metformina Clorhidrato 850 mg.

Excipientes: estearato de magnesio 6,0 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 2208 110 mg, povidona 120 mg, lactosa c.s.p 1,2 g, hidroxipropilmetilcelulosa 4,41 mg, copovidona 3,87 mg, polidextrosa 2,79 mg, polietilenglicol 1,8 mg, triglicérido cáprico/caprílico 810 mcg, dióxido de titanio 4,32 mg, sacarina sódica 483 mcg, azul brillante 56 mcg, vainillina 33 mcg.

**D.B.I.® AP FORTE:** cada comprimido recubierto de acción prolongada contiene: metformina clorhidrato 1000 mg.

Excipientes: estearato de magnesio 7 mg, lactosa c.s.p 1,4 g, hidroxipropilmetilcelulosa 2208 129 mg, povidona 141 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 5,15 mg, copovidona 4,495 mg, polidextrosa 3,27 mg, polietilenglicol 2,10 mg, triglicérido cáprico/caprílico 945 mcg, dióxido de titanio 5,04 mg, sacarina sódica 550 mcg, vainillina 33 mcg.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Antihiper glucemiante oral. (A10BA).

## INDICACIONES

- Reducción del riesgo o retraso del inicio de la diabetes mellitus tipo 2 en pacientes adultos con sobrepeso y tolerancia a la glucosa alterada y/o glucosa en ayunas alterada, y/o aumento de HbA1c que presentan:
  - Alto riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 manifiesta.
  - Progresión hacia la diabetes mellitus tipo 2 a pesar de la implementación de cambios intensivos en el estilo de vida durante 3 a 6 meses.

Las modificaciones en el estilo de vida deben continuarse cuando se inicia el tratamiento con metformina, a menos que el paciente no pueda hacerlo por razones médicas.

- Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en adultos, especialmente en pacientes con sobrepeso, cuando el manejo dietético y el ejercicio por sí solos no logran un control glucémico adecuado. Los comprimidos de absorción programada de D.B.I.® AP 500 - D.B.I.® AP - D.B.I.® AP FORTE se pueden usar como monoterapia o en combinación con otros antidiabéticos orales o con insulina.

## CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

### Acción Farmacológica:

La metformina es una biguanida con efectos antihiper glucémicos, que reduce tanto la glucosa plasmática basal como la posprandial. No estimula la secreción de insulina y, por lo tanto, no produce hipoglucemia.

### Mecanismo de acción:

La metformina puede actuar a través de 3 mecanismos:

- Reduciendo la producción hepática de glucosa mediante la inhibición de la gluconeogénesis y la glucogenólisis.
- Aumentado la sensibilidad a la insulina en los tejidos insulino dependientes como el músculo, y mejorando la captación y utilización de la glucosa periférica.
- Retrasando la absorción intestinal de glucosa.

La metformina estimula la síntesis intracelular de glucógeno al actuar sobre la enzima glucógeno sintetasa. Aumenta la capacidad de transporte de todos los tipos de transportadores de glucosa de membrana (GLUT).

### Propiedades farmacodinámicas:

En estudios clínicos, el principal efecto no glucémico de la metformina es la estabilidad o una modesta pérdida de peso.

En los seres humanos, independientemente de su acción sobre la glucemia, la metformina de liberación inmediata tiene efectos favorables en el metabolismo de los lípidos. Esto se ha

demostrado en dosis terapéuticas en estudios clínicos controlados, a mediano o largo plazo: La metformina de liberación inmediata reduce los niveles de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos. No se ha demostrado una acción similar con la formulación de liberación prolongada, posiblemente por la administración por la noche, y puede ocurrir un aumento de los triglicéridos.

#### Eficacia clínica:

-Reducción del riesgo o retraso de la diabetes mellitus tipo 2

El Programa de Prevención de la Diabetes (DPP, por sus siglas en inglés) fue un ensayo clínico controlado, aleatorizado, multicéntrico en adultos, que evaluó la eficacia de una intervención intensiva en el estilo de vida o metformina para prevenir o retrasar el desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2. Los criterios de inclusión fueron edad  $\geq 25$  años, IMC (índice de masa corporal)  $\geq 24$  kg/m<sup>2</sup> ( $\geq 22$  kg/m<sup>2</sup> para los asiático-americanos), tolerancia a la glucosa alterada más glucosa en plasma en ayunas de 95 a 125 mg/dl (o  $\leq 125$  mg/dl para indo-americanos). Los pacientes fueron tratados con una intervención intensiva en el estilo de vida, metformina 850 mg 2 dosis por día y cambios en el estilo de vida estándar, o placebo más cambios en el estilo de vida estándar.

Los valores basales promedio de los participantes en el DPP (n = 3,234 para 2,8 años) fueron 50,6  $\pm$  10,7 años, 106,5  $\pm$  8,3 mg/dl de glucosa plasmática en ayunas, 164,6  $\pm$  17,0 mg/dl de glucosa en plasma dos horas después de una carga de glucosa oral y 34,0  $\pm$  6,7 kg/m<sup>2</sup> de IMC. La intervención intensiva en el estilo de vida y la metformina redujeron significativamente el riesgo de desarrollar diabetes manifiesta en comparación con el placebo, 58% (95% IC 48-66%) vs 31% (95% IC 17-43%), respectivamente.

La ventaja de la intervención de estilo de vida sobre la metformina fue mayor en las personas de mayor edad.

Los pacientes que más se beneficiaron con el tratamiento con metformina tenían una edad inferior a 45 años, un IMC igual o superior a 35 kg/m<sup>2</sup>, valores basales de glucosa a las 2 h de 172-198 mg/dl, HbA1c basal igual o superior a 6,0% o historia de diabetes gestacional.

Para prevenir un caso de diabetes manifiesta durante los tres años en toda la población del DPP, 6,9 pacientes tuvieron que participar en el grupo de estilo de vida intensivo y 13,9 en el grupo de metformina. El punto en el que se alcanza una incidencia acumulativa de diabetes igual al 50% se retrasó aproximadamente tres años en el grupo de metformina, en comparación con el placebo.

El Estudio de los Resultados del Programa de Prevención de la Diabetes (DPPOS, por sus siglas en inglés) fue un trabajo de seguimiento a largo plazo del DPP, que incluyó más del 87% de la población del DPP original.



Entre los participantes de DPPOS (n = 2,776), la incidencia acumulada de diabetes al año 15 fue de 62% en el grupo de placebo, 56% en el grupo de metformina y 55% en el grupo de intervención de estilo de vida intensivo. Las tasas brutas de diabetes son 7,0, 5,7 y 5,2 casos por cada 100 personas/año entre los participantes con placebo, metformina y estilo de vida intensivo, respectivamente. Las reducciones en el riesgo de diabetes fueron del 18% (índice de riesgo (HR) 0,82; IC del 95%: 0,72 a 0,93; p = 0,001) para el grupo metformina y 27% (HR 0,73; IC del 95%: 0,65 a 0,83; p <0,0001) para el grupo de intervención de estilo de vida intensivo, en comparación con el grupo de placebo. Para un criterio de valoración microvascular agregado de nefropatía, retinopatía y neuropatía, el resultado no fue significativamente diferente entre los grupos de tratamiento, pero entre los participantes que no habían desarrollado diabetes durante DPP/DPPOS la prevalencia del resultado microvascular agregado fue 28% menor en comparación con aquellos que desarrollaron diabetes (índice de riesgo 0,72; IC del 95%: 0,63 a 0,83; p <0,0001). No hay datos comparativos prospectivos para la metformina sobre resultados macrovasculares en pacientes con tolerancia alterada a la glucosa y/o glucosa alterada en ayunas y/o aumento de HbA1c.

Los factores de riesgo publicados para la diabetes tipo 2 incluyen: antecedentes étnicos asiáticos o negros, edad superior a 40 años, dislipemia, hipertensión, obesidad o sobrepeso, edad, antecedentes familiares de diabetes en primer grado, antecedentes de diabetes mellitus gestacional y síndrome de ovario poliquístico (SOP).

-Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

Un estudio prospectivo aleatorizado (UKPDS) ha establecido el beneficio a largo plazo del control intensivo de la glucosa en pacientes diabéticos tipo 2 con sobrepeso, tratados con metformina como tratamiento de primera línea después del fracaso de la dieta. El análisis de los resultados de estos pacientes mostró:

- Reducción significativa del riesgo absoluto de cualquier complicación relacionada con la diabetes en el grupo de metformina (29,8 eventos / 1000 pacientes-año) versus dieta sola (43,3 eventos/1.000 paciente-años), p = 0,0023, y frente a grupos combinados de monoterapia con sulfonilurea e insulina (40,1 eventos/1.000 pacientes-años), p = 0,0034.
- Reducción significativa del riesgo absoluto de mortalidad relacionada con la diabetes: metformina 7,5 eventos/1.000 pacientes-año, dieta sola 12,7 eventos/1.000 pacientes-año, p = 0,017.
- Reducción significativa del riesgo absoluto de mortalidad general: metformina 13,5 eventos/1.000 pacientes-año frente a dieta sola 20,6 eventos/1.000 paciente-año (p = 0,011) y frente a los grupos combinados de monoterapia con sulfonilurea e insulina 18,9 eventos/1.000 paciente-años (p = 0,021).



- Reducción significativa en el riesgo absoluto de infarto de miocardio: con metformina los eventos fueron 11 eventos/1.000 pacientes-año, dieta sola 18 eventos/1.000 pacientes-año ( $p = 0,01$ )

Para la metformina utilizada como terapia de segunda línea, en combinación con una sulfonilurea, no se ha demostrado el beneficio con respecto a los resultados clínicos.

En la diabetes tipo 1, la combinación de metformina e insulina se ha utilizado en pacientes seleccionados, pero el beneficio clínico de esta combinación no se ha establecido formalmente.

### Propiedades farmacocinéticas

#### Absorción:

Después de una dosis oral de un comprimido de absorción programada, la absorción de metformina se retrasa significativamente en comparación con el comprimido de liberación inmediata, con un Tmax de 7 horas (el Tmax para el comprimido de liberación inmediata es de 2,5 horas).

En estado estable, similar a la formulación de liberación inmediata, la Cmáx y el AUC (área bajo la curva) no se incrementan proporcionalmente a la dosis administrada. El AUC después de la administración oral única de comprimidos de absorción programada de 2000 mg de metformina es similar al observado después de la administración de comprimidos de liberación inmediata de 1000 mg de metformina, dado 2 veces por día.

La variabilidad intraindividual de la Cmax y el AUC de los comprimidos de metformina de absorción programada es comparable a la observada con los de liberación inmediata.

Cuando el comprimido de absorción programada se administra en condiciones de ayuno, el AUC disminuye en un 30% (sin afectar a Cmax y Tmax).

La absorción media de metformina de la formulación de absorción programada casi no se altera por la composición de la comida.

No se observa acumulación después de la administración repetida de hasta 2000 mg de metformina como comprimidos de absorción programada.

#### Distribución:

La unión a proteínas plasmáticas es despreciable. La metformina se divide en los eritrocitos en un porcentaje variable. El pico en sangre es más bajo que el pico en plasma y aparece aproximadamente al mismo tiempo. Los glóbulos rojos probablemente representan un compartimento secundario de distribución de metformina. El volumen de distribución medio osciló entre 63-276 L.

#### Metabolismo:

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

**Eliminación:**

El aclaramiento renal de metformina es  $> 400$  ml/min, lo que indica que la metformina se elimina por filtración glomerular y secreción tubular. Después de una dosis oral, la semivida de eliminación es de aproximadamente 6,5 horas.

Cuando la función renal está alterada, el aclaramiento renal disminuye en proporción a la creatinina y, por lo tanto, la vida media de eliminación se prolonga, lo que lleva a un aumento en los niveles de metformina en el plasma.

**Poblaciones especiales.**

**Insuficiencia renal:**

Los datos disponibles en sujetos con insuficiencia renal moderada son escasos y no se puede realizar una estimación confiable de la exposición sistémica a la metformina en este subgrupo, en comparación con los sujetos con función renal normal. Por lo tanto, la adaptación de la dosis debe realizarse según las consideraciones de eficacia / tolerabilidad clínica.

**POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**Adultos con función renal normal (Tasa de Filtrado Glomerular  $\geq 90$  ml/min):**

- Reducción del riesgo o retraso de la aparición de diabetes tipo 2:

La metformina sólo debe considerarse cuando las modificaciones intensivas en el estilo de vida durante 3 a 6 meses no han dado como resultado un adecuado control glucémico.

La terapia debe iniciarse con un comprimido de absorción programada de metformina 500 mg una vez al día con la cena. Después de 10 a 15 días, se recomienda ajustar la dosis en función de las mediciones de glucosa en sangre (los valores de la curva de tolerancia oral a la glucosa y/o la glucosa plasmática en ayunas y/o HbA1c están dentro del rango normal). Un aumento lento de la dosis puede mejorar la tolerabilidad gastrointestinal. La dosis máxima recomendada es de 2.000 mg una vez al día, con la cena.

Se recomienda controlar regularmente (cada 3-6 meses) el estado glucémico (curva de tolerancia oral y/o glucemia en ayunas y/o el valor de HbA1c), así como los factores de riesgo para evaluar si el tratamiento debe continuar, modificarse o suspenderse.

Es posible que se necesite reevaluar el tratamiento si el paciente muestra mejoría con la dieta y/o el ejercicio, o si los cambios en su condición médica permitieran mayores intervenciones en el estilo de vida.

- Monoterapia en la diabetes mellitus tipo 2 y en combinación con otros antidiabéticos orales:

**D.B.I.® AP 500**

La dosis inicial habitual es un comprimido de absorción programada de metformina 500 mg una vez al día.

Después de 10 a 15 días, la dosis debe ajustarse en función de las mediciones de glucosa en sangre. Un aumento lento de la dosis puede mejorar la tolerabilidad gastrointestinal.

La dosis máxima recomendada es de 4 comprimidos al día.

Los aumentos de dosis se deben hacer en incrementos de 500 mg cada 10 a 15 días, hasta un máximo de 2.000 mg, con la cena. Si no se logra el control glucémico con metformina de 2.000 mg una vez al día, se debe considerar la administración de metformina 1000 mg dos veces por día, y ambas dosis se administrarán con alimentos. Si aún no se logra el control glucémico los pacientes pueden cambiarse a comprimidos de metformina estándar a una dosis máxima de 3.000 mg al día.

En pacientes que ya han sido tratados con comprimidos de metformina, la dosis inicial de los comprimidos de D.B.I.® AP 500 debe ser equivalente a la dosis diaria de los comprimidos de liberación inmediata de metformina. En pacientes tratados con metformina a una dosis superior a 2.000 mg por día, no se recomienda cambiar a los comprimidos de absorción programada de metformina.

Si se está bajo tratamiento con otro antidiabético oral, se debe suspender e iniciar los comprimidos de absorción programada de metformina a la dosis indicada anteriormente.

- Combinación con insulina:

La metformina y la insulina pueden usarse en terapia combinada para lograr un mejor control de la glucosa en sangre. La dosis inicial de metformina de absorción programada es de 500 mg una vez al día, mientras que la dosis de insulina se ajusta en base a las mediciones de glucosa en sangre.

**D.B.I.® AP**

En pacientes que ya han sido tratados con comprimidos de metformina, la dosis inicial de D.B.I.® AP debe ser equivalente a la dosis diaria de los comprimidos de liberación inmediata. En pacientes con una dosis superior a 2000 mg por día, no se recomienda cambiar a los comprimidos de absorción programada de metformina. Si se está bajo tratamiento con otro antidiabético oral, se debe suspender e iniciar los comprimidos de absorción programada de metformina a la dosis indicada anteriormente.

Para pacientes nuevos en el tratamiento con metformina, la dosis inicial habitual de los comprimidos de absorción programada de metformina es de 500 mg una vez al día,

administrada con la cena. Después de 10 a 15 días, la dosis debe ajustarse en función de las mediciones de glucosa en sangre. Un aumento lento de la dosis puede mejorar la tolerabilidad gastrointestinal.

La metformina de absorción programada 850 mg está destinada a pacientes que ya han sido tratados previamente con comprimidos de metformina (absorción programada o inmediata).

La dosis de metformina de absorción programada de 850 mg debe ser equivalente a la dosis diaria de comprimidos de metformina (absorción programada o inmediata), hasta una dosis máxima de 1700 mg, una vez por día, con la cena.

Después de 10 a 15 días, se recomienda verificar que la dosis de comprimidos de absorción programada de metformina 850 mg sea adecuada sobre la base de las mediciones de glucosa en sangre.

- Combinación con insulina:

La dosis inicial habitual de metformina es un comprimido de absorción programada de 500 mg una vez al día, mientras que la dosis de insulina se ajusta en función de las mediciones de glucosa en sangre.

Para pacientes ya tratados con metformina e insulina en terapia combinada, la dosis de metformina de absorción programada de 850 mg debe ser equivalente a la dosis diaria de metformina hasta un máximo de 1700 mg administrado con la cena, mientras que la dosis de insulina se ajusta en base de las mediciones de glucosa en sangre.

**D.B.I.® AP FORTE**

En pacientes que ya han sido tratados con comprimidos de metformina, la dosis inicial de D.B.I.® AP FORTE debe ser equivalente a la dosis diaria de los comprimidos de liberación inmediata. En pacientes con una dosis superior a 2000 mg por día, no se recomienda cambiar a los comprimidos de absorción programada de metformina. Si se está bajo tratamiento con otro antidiabético oral, se debe suspender e iniciar los comprimidos de absorción programada de metformina a la dosis indicada anteriormente.

Para pacientes nuevos en el tratamiento con metformina, la dosis inicial habitual de los comprimidos de absorción programada de metformina es de 500 mg una vez al día, administrada con la cena. Después de 10 a 15 días, la dosis debe ajustarse en función de las mediciones de glucosa en sangre. Un aumento lento de la dosis puede mejorar la tolerabilidad gastrointestinal.

La metformina de absorción programada de 1.000 mg está destinada a pacientes que ya han sido tratados previamente con comprimidos de metformina (absorción programada o inmediata).



La dosis de metformina de absorción programada de 1.000 mg debe ser equivalente a la dosis diaria de comprimidos de metformina (absorción programada o inmediata), hasta una dosis máxima de 2.000 mg, en una toma diaria (con la cena).

**- Combinación con insulina:**

La metformina y la insulina pueden usarse en terapia combinada para lograr un mejor control de la glucosa en sangre. La dosis inicial de metformina de absorción programada es de 500 mg una vez al día, mientras que la dosis de insulina se ajusta en base a las mediciones de glucosa en sangre.

Para pacientes ya tratados con metformina e insulina en terapia combinada, la dosis de metformina de absorción programada de 1.000 mg debe ser equivalente a la dosis diaria de comprimidos de metformina hasta un máximo de 2.000 mg, administrada con la cena, mientras que la dosis de insulina es ajustada en base a las mediciones de glucosa en sangre.

**Pacientes de edad avanzada:**

Debido a la posibilidad de disminución de la función renal en sujetos ancianos, la dosis de metformina debe ajustarse según la función renal. Es necesaria la evaluación frecuente de la función renal.

No se ha establecido el beneficio en la reducción del riesgo o el retraso de la aparición de la diabetes mellitus tipo 2 en pacientes de 75 años o más y, por lo tanto, no se recomienda el inicio de la metformina en estos pacientes.

**Pacientes con insuficiencia renal:**

Se debe evaluar la tasa de filtrado glomerular antes de iniciar el tratamiento con productos que contienen metformina y al menos una vez al año. En pacientes con un mayor riesgo de progresión de la insuficiencia renal y en los ancianos, la función renal debe evaluarse con más frecuencia, por ejemplo cada 3-6 meses.

Tasa de filtrado glomerular (ml/min)	Dosis máxima diaria	Consideraciones adicionales
60 - 89	2.000 mg	La reducción de la dosis puede considerarse en relación con la disminución de la función renal.
45 - 59	2.000 mg	Los factores que pueden aumentar el riesgo de acidosis láctica deben

30 - 44	1.000 mg	revisarse antes de considerar el inicio de la metformina. La dosis inicial es, como máximo, la mitad de la dosis máxima
< 30	NO	Metformina está contraindicada.

#### - Población pediátrica:

En ausencia de datos disponibles, metformina de absorción programada no debe usarse en niños menores de 18 años.

#### Forma de administración:

Para uso oral.

Los comprimidos se deben tomar con un vaso de agua y no se deben masticar. Ocasionalmente, los excipientes pueden aparecer en las heces como una masa blanda hidratada.

#### CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquier otro componente del medicamento.
- Cualquier tipo de acidosis metabólica aguda (como acidosis láctica y cetoacidosis diabética).
- Pre-coma diabético.
- Insuficiencia renal grave (TFG <30 ml/min).
- Condiciones agudas con el potencial de alterar la función renal, tales como:
  - deshidratación,
  - infección severa,
  - shock.
- Enfermedad que puede causar hipoxia tisular (especialmente enfermedad aguda o empeoramiento de la enfermedad crónica) tal como:
  - insuficiencia cardíaca descompensada,
  - insuficiencia respiratoria,
  - infarto de miocardio reciente,
  - shock.
- Insuficiencia hepática, intoxicación aguda por alcohol, alcoholismo.

#### ADVERTENCIAS

Acidosis láctica:

La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara pero grave, que ocurre con mayor frecuencia con el deterioro agudo de la función renal o enfermedad cardiorrespiratoria o sepsis, lo cual lleva a la acumulación de metformina y aumenta el riesgo de acidosis láctica.

En caso de deshidratación (diarrea o vómitos intensos, fiebre o reducción de la ingesta de líquidos), se debe suspender temporalmente la metformina y se recomienda el contacto con un profesional de la salud.

Los medicamentos que pueden alterar de manera aguda la función renal (como los antihipertensivos, los diuréticos y los AINES) deben iniciarse con precaución en pacientes tratados con metformina. Otros factores de riesgo para la acidosis láctica son el consumo excesivo de alcohol, insuficiencia hepática, diabetes inadecuadamente controlada, cetosis, ayuno prolongado y cualquier afección asociada con hipoxia, así como el uso concomitante de medicamentos que puedan causar acidosis láctica.

Los pacientes deben ser informados del riesgo de acidosis láctica. La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal, calambres musculares, astenia e hipotermia seguida de coma. En caso de sospecha de síntomas, el paciente debe dejar de tomar metformina y buscar atención médica inmediata. Los hallazgos diagnósticos de laboratorio son una disminución del pH en la sangre ( $<7,35$ ), un aumento en los niveles de lactato en plasma ( $> 5$  mmol/L) y un aumento de la brecha aniónica y de la relación lactato / piruvato.

#### Función renal:

El filtrado renal glomerular debe evaluarse antes del inicio del tratamiento y posteriormente de forma regular. La metformina está contraindicada en pacientes con tasa de filtrado glomerular  $<30$  ml/min y debe suspenderse temporalmente en presencia de afecciones que alteren la función renal.

#### Función cardíaca:

Los pacientes con insuficiencia cardíaca tienen mayor riesgo de hipoxia e insuficiencia renal. En pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable, la metformina puede usarse con un control regular de la función cardíaca y renal.

En aquellos pacientes con insuficiencia cardíaca aguda e inestable, la metformina está contraindicada.

#### Pacientes ancianos:

Debido a los datos limitados de eficacia terapéutica en la reducción del riesgo o retraso de la diabetes tipo 2 en pacientes de 75 años o más, no se recomienda el inicio de la metformina en estos pacientes.

#### Administración de agentes de contraste yodados:

La administración intravascular de agentes de contraste yodados puede conducir a una nefropatía por contraste, lo que resulta en la acumulación de metformina y un mayor riesgo de acidosis láctica. La metformina debe suspenderse antes o en el momento del procedimiento de imagen y no reiniciarse hasta, al menos 48 horas después, siempre que la función renal haya sido reevaluada y se haya encontrado estable.

Cirugía:

La metformina debe interrumpirse en el momento de la cirugía bajo anestesia general, espinal o epidural. La terapia puede reiniciarse pasadas las 48 horas después de la cirugía o tras la reanudación de la nutrición oral y siempre que la función renal se haya reevaluado y se encuentre estable.

### 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 restringida en energía.

Las pruebas de laboratorio habituales para el control de la diabetes deben realizarse con regularidad.

La metformina como monoterapia nunca causa hipoglucemia, aunque se recomienda precaución cuando se usa en combinación con insulina u otros antidiabéticos orales (por ejemplo, sulfonilureas o meglitinidas).

### INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Uso concomitante no recomendado:

- Alcohol: la intoxicación por alcohol se asocia con un mayor riesgo de acidosis láctica, especialmente en caso de ayuno, malnutrición o insuficiencia hepática.
- Agentes de contraste yodados: la metformina debe interrumpirse antes o en el momento del procedimiento de imagen y no reiniciarse hasta al menos 48 horas después, siempre que la función renal se haya reevaluado y que esté estable.

Combinaciones que requieren precauciones de uso:

Algunos medicamentos pueden afectar negativamente la función renal, lo que puede aumentar el riesgo de acidosis láctica, por ej. antiinflamatorios no esteroides, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa (COX) II, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, los antagonistas de los receptores de la angiotensina II y los diuréticos, especialmente los diuréticos de asa. Al iniciar o utilizar dichos productos en combinación con metformina, es necesaria una estrecha vigilancia de la función renal.



Productos medicinales con actividad hiperglucémica intrínseca (por ejemplo, glucocorticoides - rutas sistémicas y locales- y simpaticomiméticos).

Es posible que se requiera un control más frecuente de la glucosa en la sangre, especialmente al inicio del tratamiento. Si es necesario, su médico ajustará la dosis de metformina durante la terapia con el otro medicamento y después de su suspensión.

Transportadores de cationes orgánicos (OCT): la metformina es un sustrato de ambos transportadores OCT1 y OCT2. La administración conjunta de metformina con:

Inhibidores de la OCT1 (como el verapamilo) pueden reducir la eficacia de la metformina.

Inductores de la OCT1 (como la rifampicina) pueden aumentar la absorción gastrointestinal y la eficacia de la metformina.

Inhibidores de la OCT2 (como cimetidina, dolutegravir, ranolazina, trimetoprima, vandetanib, isavuconazol) pueden disminuir la eliminación renal de metformina y, por lo tanto, conducir a un aumento de la concentración plasmática de metformina.

Inhibidores de la OCT1 y la OCT2 (como crizotinib, olaparib) pueden alterar la eficacia y la eliminación renal de la metformina.

Por lo tanto, se recomienda precaución, especialmente en pacientes con insuficiencia renal, cuando estos medicamentos se administran conjuntamente con metformina, ya que la concentración plasmática de metformina puede aumentar. Si es necesario, se puede considerar el ajuste de la dosis de metformina ya que los inhibidores/inductores de la OCT pueden alterar la eficacia de metformina.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Embarazo: la diabetes no controlada durante el embarazo (gestacional o permanente) se asocia con un mayor riesgo de anomalías congénitas y mortalidad perinatal.

Una cantidad limitada de datos sobre el uso de metformina en mujeres embarazadas no indica un mayor riesgo de anomalías congénitas. Los estudios en animales no indican efectos nocivos con respecto al embarazo, el desarrollo embrionario o fetal, el parto o el desarrollo postnatal.

Cuando la paciente planea quedar embarazada y durante el embarazo, se recomienda que el control glucémico deteriorado o la diabetes no se traten con metformina. Para la diabetes, se recomienda el uso de insulina con el objetivo de mantener los niveles de glucosa en la sangre lo más cerca posible de lo normal y reducir el riesgo de malformaciones del feto.

Lactancia: la metformina se excreta en la leche materna humana. No se observaron efectos adversos en los recién nacidos amamantados / lactantes. Sin embargo, como sólo se dispone de datos limitados, no se recomienda la lactancia durante el tratamiento con metformina. Se debe tomar una decisión sobre si interrumpir la lactancia, teniendo en

cuenta el beneficio de la lactancia materna y el riesgo potencial de efectos adversos para el niño.

Fertilidad: la fertilidad de ratas macho o hembra no se vio afectada por la metformina cuando se administró en dosis tan altas como 600 mg/kg/día, que es aproximadamente tres veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos según las comparaciones de área de superficie corporal.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

La monoterapia con metformina no causa hipoglucemia y, por lo tanto, no tiene ningún efecto sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

Sin embargo, se debe alertar a los pacientes sobre el riesgo de hipoglucemia cuando se usa metformina en combinación con otros agentes antidiabéticos (por ejemplo, sulfonilureas, insulina o meglinitidas).

### REACCIONES ADVERSAS

En los datos posteriores a la comercialización y en estudios clínicos controlados, el informe de eventos adversos en pacientes tratados con metformina de absorción programada fue similar en naturaleza y gravedad a lo informado en pacientes tratados con metformina de liberación inmediata.

Durante el inicio del tratamiento, las reacciones adversas más comunes son náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y pérdida de apetito, que desaparecen espontáneamente en la mayoría de los casos.

Las siguientes reacciones adversas pueden ocurrir con los comprimidos de absorción programada de metformina.

Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy común: > 1/10; común  $\geq 1 / 100$ , <1/10; poco frecuente  $\geq 1 / 1.000$ , <1/100; raro  $\geq 1 / 10.000$ , <1 / 1.000; muy raro <1 / 10.000.

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición.

Muy raros:

- Acidosis láctica (ver Advertencias y precauciones).
- Disminución de la absorción de vitamina B12 con disminución de sus niveles séricos durante el uso a largo plazo de metformina. Se recomienda considerar dicha etiología si un paciente presenta anemia megaloblástica.



Trastornos del sistema nervioso.

Común:

- Alteración del gusto.

Trastornos gastrointestinales.

Muy comunes:

- Trastornos gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y pérdida de apetito. Estos efectos indeseables ocurren con mayor frecuencia durante el inicio de la terapia y se resuelven espontáneamente en la mayoría de los casos. Un aumento lento de la dosis también puede mejorar la tolerabilidad gastrointestinal.

Trastornos hepatobiliares.

Muy raros:

- Informes aislados de anomalías en las pruebas de función hepática o resolución de la hepatitis tras la interrupción de la metformina.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.

Muy raros:

- Reacciones cutáneas como eritema, prurito, urticaria.

Notificación de sospechas de reacciones adversas.

Si tiene efectos secundarios, hable con su médico o farmacéutico. Esto incluye los posibles efectos secundarios que no se encuentren en este prospecto.

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

No se ha observado hipoglucemia con dosis de metformina de hasta 85 g, aunque se ha producido acidosis láctica en tales circunstancias. Una sobredosis de gran magnitud o los riesgos concomitantes de metformina pueden conducir a la acidosis láctica. La acidosis láctica es una emergencia médica y debe tratarse en un entorno hospitalario. El método más eficaz para eliminar el lactato y la metformina es la hemodiálisis.

Ante cualquier eventualidad comunicarse con un hospital o unidad de toxicología, por ejemplo:

**Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247**

**Hospital General de Niños Pedro de Elizalde: (011) 4300-2115**

**Hospital Nacional Prof. Alejandro Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777**



**PRESENTACIONES**

**D.B.I.® AP 500:** envases conteniendo 30, 60 y 100 comprimidos recubiertos de acción prolongada.

**D.B.I.® AP:** envases conteniendo 30, 60 100 y 1000 comprimidos recubiertos de acción prolongada.

**D.B.I.® AP FORTE:** envases conteniendo 30, 60, 100, 500 y 100 comprimidos recubiertos de acción prolongada; siendo los dos últimos de uso exclusivo hospitalario.

**CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:**

**Conservar en lugar seco, a temperatura ambiente de 25°C.**

**Variación admitida entre 15°C y 30°C. Proteger de la luz.**

**No retirar del envase hasta el momento de su uso.**

**Mantener fuera del alcance de los niños.**

Fecha de última revisión:

Industria Argentina.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nº 42.483

Química Montpellier S.A. Virrey Liniers 673, Buenos Aires.

Director Técnico: Rosana L. Kelman, Farmacéutica y Bioquímica.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2019-93379595 PROSP

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 16 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.05.07 14:30:40 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.05.07 14:30:42 -03:00