



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

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-93382403-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2019-93382403-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 METFORMINA / METFORMINA CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / METFORMINA CLORHIDRATO 500 mg; aprobada por Certificado N° 39925.

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 METFORMINA / METFORMINA CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración:

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / METFORMINA CLORHIDRATO 500 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-30546156-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-30546325-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 39925, 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-2019-93382403-APN-DGA#ANMAT

Js

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.05.19 17:16:24 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRÓNICA - GDE
Date: 2020.05.19 17:17:26 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

D.B.I.®

METFORMINA CLORHIDRATO

500 mg

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene: metformina clorhidrato 500 mg.

Excipientes: croscarmellosa sódica 15,0 mg, estearato de magnesio 3,5 mg, almidón de maíz 50,0 mg, povidona 40,0 mg, lactosa c.s.p. 700 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 2,52 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 71 mcg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antihiper glucemiante oral (A10BA).

INDICACIONES

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

- En adultos, los comprimidos de metformina pueden usarse como monoterapia o en combinación con otros agentes antidiabéticos orales o con insulina.
- En niños a partir de los 10 años de edad y adolescentes, los comprimidos de metformina se pueden usar como monoterapia o en combinación con insulina.

Se ha demostrado una reducción de las complicaciones diabéticas en pacientes adultos diabéticos tipo 2 con sobrepeso, tratados con metformina como tratamiento de primera línea después del fracaso de la dieta.

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:

QUIMICA MONTEPELLIER S.A.

M. GUADALUPE ARROYO MOLAS
CO-DIRECTORA TÉCNICA

IF-2019-95053465-APN DGA#ANMAT

Página 5 de 185

ROSANA LAURA KELMAN
APODERADA



La metformina puede actuar a través de 3 mecanismos:

- Reducción de la producción de glucosa hepática mediante la inhibición de la gluconeogénesis y la glucogenólisis
- En el músculo, al aumentar la sensibilidad a la insulina, 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 glucógenosintetasa y aumenta la capacidad de transporte de todos los tipos de transportadores de glucosa de membrana (GLUT).

Efectos farmacodinámicos:

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 a dosis terapéuticas en estudios clínicos controlados, a mediano o largo plazo: la metformina reduce el colesterol total, el colesterol LDL y los niveles de triglicéridos.

Eficacia clínica:

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 sangre en pacientes adultos con diabetes tipo 2. El análisis de los resultados en pacientes con sobrepeso, tratados con metformina después del fracaso de dieta solamente, 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 /1000 paciente-años), $p = 0,0023$, y frente a los grupos combinados de monoterapia con sulfonilurea e insulina (40,1 eventos /1000 pacientes-años), $p = 0,0034$.
- Reducción significativa del riesgo absoluto de mortalidad relacionada con diabetes: metformina 7,5 eventos /1000 pacientes-año, dieta sola 12,7 eventos /1000 pacientes-año, $p = 0.017$;
- Reducción significativa del riesgo absoluto de mortalidad general: metformina 13,5 eventos / 1000 pacientes-año frente a dieta sola 20,6 eventos /1000 paciente-año ($p = 0,011$) y frente a los grupos combinados de monoterapia con sulfonilurea e insulina 18,9 eventos / 1000 paciente-años ($p = 0,021$);
- Reducción significativa en el riesgo absoluto de infarto de miocardio: eventos de metformina 11 eventos/1000 pacientes-año, dieta sola 18 eventos /1000 pacientes-año ($p = 0,01$)



No se ha demostrado el beneficio con respecto al resultado clínico para metformina utilizada como terapia de segunda línea, en combinación con una sulfonilurea.

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.

Población pediátrica: los estudios clínicos controlados en una población pediátrica limitada de 10 a 16 años de edad tratados durante 1 año demostraron una respuesta similar en el control glucémico a la observada en adultos.

Farmacocinética:

Absorción: después de una dosis oral de un comprimido de metformina, la concentración plasmática máxima (C_{max}) se alcanza en aproximadamente 2,5 horas (T_{max}). La biodisponibilidad absoluta de un comprimido de metformina de 500 mg es aproximadamente del 50-60% en sujetos sanos. Después de una dosis oral, la fracción no absorbida recuperada en las heces fue del 20-30%.

Después de la administración oral, la absorción de metformina es saturable e incompleta. Se supone que la farmacocinética de la absorción de metformina no es lineal. Con las dosis recomendadas de metformina y los horarios de dosificación, las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se alcanzan dentro de las 24 a 48 horas y generalmente son menos de 1 mcg/ml. En ensayos clínicos controlados, los niveles plasmáticos máximos de metformina (C_{máx}) no superaron los 5 mcg/ml, incluso a dosis máximas.

Los alimentos disminuyen la extensión y retrasan ligeramente la absorción de metformina. Después de la administración oral de una tableta de 850 mg, se observó una concentración pico de plasma 40% más baja, una disminución de 25% en el AUC (área bajo la curva) y una prolongación de 35 minutos del tiempo hasta la concentración plasmática pico. La relevancia clínica de estos hallazgos es desconocida.

Distribución: la unión a proteínas plasmáticas es despreciable. La metformina se une a los eritrocitos en un porcentaje variable. El pico en la sangre es más bajo que el pico en el 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 de 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 y tolerabilidad clínica.

Población pediátrica.

Estudio de dosis única: después de una dosis única de 500 mg de metformina, los pacientes pediátricos mostraron un perfil farmacocinético similar al observado en adultos sanos.

Estudio de dosis múltiples: los datos se limitan a un estudio. Después de dosis repetidas de 500 mg dos veces al día durante 7 días en pacientes pediátricos, la C_{max} y la exposición sistémica (AUC_{0-t}) se redujeron en aproximadamente un 33% y un 40%, respectivamente, en comparación con los adultos diabéticos que recibieron dosis repetidas de 500 mg dos veces al día durante 14 días. Como la dosis de metformina se ajusta individualmente en función del control glucémico, esto tiene una relevancia clínica limitada.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Adultos con función renal normal (TFG-Tasa de Filtración Glomerular \geq 90 ml / min):

Monoterapia en la diabetes mellitus tipo 2 y en combinación con otros antidiabéticos orales: La dosis inicial habitual es de 500 mg de metformina 2 o 3 veces al día durante o después de las comidas.

- 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 de clorhidrato de metformina es de 3 g al día, dividida en 3 tomas.
- Si se pretende la transferencia de otro agente antidiabético oral, suspenda el otro agente e inicie la 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 la sangre. La metformina se administra en la dosis inicial habitual de

500 mg 2 o 3 veces al día, mientras que la dosis de insulina se ajusta en función de 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 regular de la función renal.

Pacientes con insuficiencia renal: se debe evaluar el 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.

TFG (ml/min)	Dosis máxima diaria (a ser dividida en 2-3 dosis diaria)	Consideraciones adicionales
60 - 89	3000 mg	La reducción de la dosis puede considerarse en relación con la disminución de la función renal.
45 - 59	2000 mg	Los factores que pueden aumentar el riesgo de acidosis láctica deben revisarse antes de considerar el inicio de la metformina.
30 - 44	1000 mg	La dosis inicial es, como máximo, la mitad de la dosis máxima
< 30	NO	La metformina está contraindicada.

Población pediátrica:

Monoterapia y combinación con insulina.

- Los comprimidos de metformina se pueden utilizar en niños y adolescentes a partir de los 10 años.
- La dosis inicial habitual es de 500 mg de metformina una vez al día, administrada durante o después de las comidas.

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 de metformina es de 2 g al día, dividida en 2 o 3 tomas.

Forma de administración: la metformina es para uso oral.

Los comprimidos se deben tomar con un vaso de agua y no se deben masticar.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquier otro componente del medicamento.
- Cualquier tipo de acidosis metabólica aguda (como acidosis láctica o 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 o shock.
- Enfermedad que puede causar hipoxia tisular (especialmente enfermedad aguda o empeoramiento de la enfermedad crónica) 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 (tales como los antihipertensivos, los diuréticos y los antiinflamatorios no esteroides) deben iniciarse con precaución en pacientes tratados con metformina. Otros factores de riesgo para la acidosis láctica son el consumo excesivo de alcohol, la insuficiencia hepática, la diabetes inadecuadamente controlada, la cetosis, el ayuno prolongado y cualquier afección asociada con la hipoxia, así como el uso concomitante de medicamentos que puedan causar acidosis láctica.

Los pacientes y/o cuidadores 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, el paciente debe dejar de tomar metformina y buscar atención médica inmediata.

QUIMICA MONTEPELLIER S. A.

M GUADALUPE ARROYO MOLAS
CO-DIRECTORA TECNICA

IF-2019-95053465-APN-DGA#ANMAT

QUIMICA MONTEPELLIER S. A.

Página 10 de 185

ROSANA LAURA KELMAN
APODERADA

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 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 TFG <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 inducida 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 no antes de 48 horas después de la cirugía o la reanudación de la nutrición oral y siempre que la función renal se haya reevaluado y se encuentre estable.
- Población pediátrica: el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 debe confirmarse antes de iniciar el tratamiento con metformina.
No se detectó ningún efecto de la metformina sobre el crecimiento y la pubertad durante los estudios clínicos controlados de un año de duración, pero no se dispone de datos a largo plazo sobre estos puntos específicos. Por lo tanto, se recomienda un seguimiento cuidadoso del efecto de la metformina en niños tratados con metformina, especialmente en niños pre-púberes.
- Niños de 10 a 12 años: solo 15 sujetos de edades comprendidas entre 10 y 12 años se incluyeron en los estudios clínicos controlados realizados en niños y adolescentes. Aunque la eficacia y seguridad de la metformina en estos niños no difirió de la eficacia y

la seguridad en niños mayores y adolescentes, se recomienda especial precaución al prescribir a niños de entre 10 y 12 años.

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 diagnóstico y no reiniciarse hasta al menos 48 horas después, siempre que la función renal se haya reevaluado y se haya encontrado que está 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 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. Administración conjunta de metformina con:

- Los inhibidores de la OCT1 (como el verapamilo) pueden reducir la eficacia de la metformina.
- Los inductores de OCT1 (como la rifampicina) pueden aumentar la absorción gastrointestinal y la eficacia de la metformina.
- Los inhibidores de la OCT2 (como cimetidina, dolutegravir, ranolazina, trimetoprim, vandetanib, isavuconazol) pueden disminuir la eliminación renal de metformina y, por lo tanto, conducir a un aumento de la concentración plasmática de metformina.
- Los inhibidores de OCT1 y 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.

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 indican 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. En pacientes con diabetes, se recomienda el uso de insulina para mantener los niveles de glucosa en sangre lo más cerca posible de lo normal, para 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 / lactantes amamantados. 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 machos o hembras 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 insulina, sulfonilureas o meglinitidas).

REACCIONES ADVERSAS

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. Para prevenirlos, se recomienda tomar metformina en 2 o 3 dosis diarias y aumentar lentamente las dosis.

Las siguientes reacciones adversas pueden ocurrir con la toma de los comprimidos de metformina.

Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy comunes: $\geq 1/10$; comunes $\geq 1/100$, $< 1/10$; poco frecuentes $\geq 1/1.000$, $< 1/100$; raras $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$; muy raras $< 1/10.000$.

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

Trastornos del metabolismo y de la nutrición.

Muy raras:

- Acidosis láctica.
- 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.

Comunes:

- Alteración del gusto

Desórdenes 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 hepato biliarios.

Muy raras:

- 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 raras:

- Reacciones cutáneas como eritema, prurito, urticaria.

Población pediátrica: en los datos publicados y posteriores a la comercialización y en los estudios clínicos controlados en una población pediátrica limitada con edades comprendidas entre 10 y 16 años tratados durante 1 año, los informes de eventos adversos fueron similares en naturaleza y gravedad a los informados en adultos.

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 el hospital. 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

Envases conteniendo 30, 60 100 y 1000 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Conservar en sitio fresco y al abrigo de la luz.
No retirar del envase hasta el momento de su uso.
Mantener fuera del alcance de los niños.

QUIMICA MONTEPELLIER S.A.

M GUADALUPE ARACYC MOLAS
CO-DIRECTORA TÉCNICA

IF-2019-95053465-APN/DGA#ANMAT
QUIMICA MONTEPELLIER S.A.

Página 15 de 185

ROSANA LAURA KELMAN
APODERADA



Química Montpellier S.A.
Virrey Liniers 673 - C1220AAC Buenos Aires - Argentina
Teléfono: (54-11) 4127-0000. Fax: (54-11) 4127-0097.
e-mail: montpellier@montpellier.com.ar

Montpellier

Fecha de última revisión:

Industria Argentina.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nº 39.925

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

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

QUIMICA MONTPELLIER S. A.

M GUADALUPE ARROYO MOLAS
CO-DIRECTORA TECNICA

IF-2019-95053465-APN-DGA#ANMAT

QUIMICA MONTPELLIER S. A.
ROSANA LAURA KELMAN
APODERADA

Página 16 de 185



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-93382403 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 12 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.05.07 14:30:22 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.05.07 14:31:19 -03:00

**PROYECTO DE
INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

D.B.I.®

METFORMINA CLORHIDRATO

500 mg

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a utilizar **D.B.I.®**

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

"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.

No lo recomiende a otras personas"

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene: metformina clorhidrato 500 mg.

Excipientes: croscarmellosa sódica 15,0 mg, estearato de magnesio 3,5 mg, almidón de maíz 50 mg, povidona 40 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 71 mcg.

1.- ¿QUÉ ES D.B.I.® Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

D.B.I.® contiene metformina, un medicamento para tratar la diabetes. Pertenece al grupo de medicamentos llamados biguanidas.

La insulina es una hormona producida por el páncreas que hace que su cuerpo absorba la glucosa (azúcar) de la sangre. Su cuerpo utiliza la glucosa para producir energía o la almacena para su uso futuro.

Si tiene diabetes, su páncreas no produce suficiente insulina o su cuerpo no puede usar adecuadamente la insulina que produce. Esto conduce a un alto nivel de glucosa en la sangre. D.B.I.® ayuda a reducir su glucosa en la sangre a un nivel tan normal como sea posible.

Si usted es un adulto con sobrepeso, la toma de D.B.I.® durante un largo período de tiempo también ayuda a reducir el riesgo de complicaciones asociadas con la diabetes.

D.B.I.® se asocia con un peso corporal estable o una pérdida de peso modesta.

D.B.I.® se usa para tratar a pacientes con diabetes tipo 2 (también llamada "diabetes no insulino dependiente") cuando la dieta y el ejercicio por sí solos no han sido suficientes para controlar sus niveles de glucosa en la sangre. Se utiliza particularmente en pacientes con sobrepeso.



Los adultos pueden tomar D.B.I.® solo o junto con otros medicamentos para tratar la diabetes (medicamentos por vía oral o con insulina).

Los niños de 10 años o más y los adolescentes pueden tomar D.B.I.® solo o usarla con insulina.

2.- ANTES DE TOMAR D.B.I.®

No tome D.B.I.®:

- Si es alérgico (hipersensible) 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.
- Si tiene problemas en el hígado.
- Si tiene problemas en los riñones.
- Si tiene diabetes no controlada, con, por ejemplo, hiperglucemia severa (alto nivel de glucosa en la sangre), náuseas, vómitos, diarrea, pérdida rápida de peso, acidosis láctica (consulte "Riesgo de acidosis láctica" más adelante) o cetoacidosis. La cetoacidosis es una afección en la que se acumulan en la sangre sustancias llamadas "cuerpos cetónicos" y que pueden llevar a un pre-coma diabético. Los síntomas incluyen dolor de estómago, respiración rápida y profunda, somnolencia o aliento con un olor a fruta inusual.
- Si se ha deshidratado (pérdida de abundante cantidad de agua de su cuerpo), tal como ocurre debido a diarrea de larga duración o grave, o si ha vomitado varias veces seguidas. La deshidratación puede provocar problemas renales, que pueden ponerlo en riesgo de acidosis láctica (consulte "Advertencias y precauciones").
- Si 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 "Advertencias y precauciones").
- Si ha sido tratado por problemas cardíacos agudos o recientemente ha tenido un ataque cardíaco o tiene problemas circulatorios graves (como shock) 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").
- Si es consumidor habitual de bebidas alcohólicas.

Si alguna de las situaciones anteriores se aplica a su caso, hable con su médico antes de comenzar a tomar este medicamento.

Asegúrese de consultar a su médico si:

- Debe someterse a un examen, como una radiografía o una exploración que implique la inyección de medicamentos en el torrente sanguíneo de contrastes que contengan yodo
- Necesita someterse a una cirugía mayor.

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

M GUADALUPE ARROYO MOLAS
CO-DIRECTORA TÉCNICA

IF-2019-95053465-APN/DGA#ANMAT

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

Página 19 de 185

ROSANA LAURA KELMAN
APODERADA

Debe dejar de tomar D.B.I.® durante un cierto período de tiempo antes y después del examen o la cirugía. Su médico decidirá si necesita algún otro tratamiento para este momento. Es importante que siga las instrucciones de su médico con precisión.

Tenga especial cuidado con D.B.I.®:

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 no controlada, las infecciones graves, el ayuno prolongado o la ingesta de alcohol, la deshidratación (consulte la información adicional a continuación), los problemas hepáticos y cualquier condición médica en la que una parte del cuerpo tenga un suministro reducido de oxígeno (como la cardiopatía aguda grave).

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

Deje de tomar los comprimidos de D.B.I.® 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.® 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:

- Vómitos
- Dolor abdominal
- Calambres musculares
- Una sensación general de malestar, con 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 hospital.

Los comprimidos de D.B.I.® por sí mismos no causan hipoglucemia (un nivel de glucosa en la sangre demasiado bajo). Sin embargo, si toma D.B.I.® junto con otros medicamentos para tratar la diabetes que pueden causar hipoglucemia (como sulfonilureas, insulina, meglitinidas), existe un riesgo de hipoglucemia. Si experimenta síntomas de hipoglucemia como debilidad, mareos, aumento de la sudoración, palpitaciones cardíacas rápidas, trastornos de la visión o dificultad para concentrarse, generalmente ayuda comer o beber algo que contenga azúcar.

Durante el tratamiento con D.B.I.®, 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.

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 un medio de contraste en el torrente sanguíneo que contenga yodo, en el contexto de una radiografía o una exploración diagnóstica, debe dejar de tomar D.B.I.[®] 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.[®].

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tomar otros medicamentos. 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 D.B.I.[®]. Es especialmente importante mencionar si toma alguno de los siguientes:

- Medicamentos que aumentan la producción de orina (diuréticos como la furosemida).
- Medicamentos que se usan para tratar el dolor y la inflamación (antiinflamatorios no esteroides como ibuprofeno, e inhibidores COX-2, como 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).
- Agonistas beta-2 como el salbutamol o la terbutalina (utilizados para tratar el asma)
- Corticosteroides (utilizados para tratar una variedad de afecciones, como inflamación severa de la piel o el asma).
- Medicamentos que pueden cambiar la cantidad de metformina en su sangre, especialmente si tiene una función renal reducida (como verapamilo, rifampicina, cimetidina, dolutegravir, ranolazina, trimetoprima, vandetanib, isavuconazol, crizotinib y olaparib).
- Otros medicamentos utilizados para tratar la diabetes.

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.[®] o viceversa.

Niños y adolescentes:

D.B.I.[®] se puede utilizar en niños y adolescentes a partir de los 10 años.

Embarazo y lactancia:

Durante el embarazo, necesita insulina para tratar su diabetes. Dígale a su médico si está embarazada, cree que puede estar embarazada o planea quedarse embarazada, para que pueda cambiarle su tratamiento.

Este medicamento no se recomienda si está amamantando o si planea amamantar a su bebé. Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento.

Pacientes con problemas en los riñones:

Se debe evaluar la función de los riñones antes de iniciar el tratamiento con D.B.I.[®] y 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 en el hígado:

D.B.I.[®] está contraindicado en caso de insuficiencia hepática.

Pacientes de edad avanzada:

Debido a la posibilidad de disminución del funcionamiento de los riñones en ancianos, la dosis de D.B.I.[®] debe ajustarse según la función renal. Es necesaria la valoración periódica de la función renal.

Conducción y uso de máquinas:

Los comprimidos de D.B.I.[®] que se toman solos no causan hipoglucemia (un nivel de glucosa en la sangre que es demasiado bajo) y, por lo tanto, no deben afectar su capacidad para conducir o usar maquinaria.

Sin embargo, tenga especial cuidado si toma D.B.I.[®] junto con otros medicamentos para tratar la diabetes que pueden causar hipoglucemia (tal como las sulfonilureas, insulina o meglitinidas). Los síntomas de hipoglucemia incluyen debilidad, confusión, aumento de la sudoración, trastornos en la visión, ritmo cardíaco acelerado o dificultad para concentrarse. No conduzca ni use máquinas si comienza a sentir estos síntomas.

3.- ¿CÓMO TOMAR D.B.I.[®]?

Su médico puede recetarle D.B.I.[®] como único tratamiento, o en combinación con otros antidiabéticos orales o insulina. D.B.I.[®] no reemplaza los beneficios derivados de un estilo de vida saludable. Continúe con las medidas que su médico le haya indicado en relación a la dieta y haga ejercicio con regularidad.

Siempre tome D.B.I.[®] exactamente como su médico le haya indicado. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

Trague los comprimidos enteros, con un vaso de agua y no los mastique.

QUIMICA MONTPELLIER S. A.

IF-2019-95053465-APN-DGA#ANMAT

QUIMICA MONTPELLIER S. A.

M. GUADALUPE ARROYO MOLAS
CO-DIRECTORA TÉCNICA

Página 22 de 185

ROSANA LAURA KELMAN
APODERADA



Dosis recomendada:

Los niños a partir de los 10 años y adolescentes, generalmente comienzan con 500 mg de D.B.I.[®] una vez al día. La dosis máxima diaria es de 2.000 mg dividida en 2 o 3 tomas al día. El tratamiento de niños entre 10 y 12 años sólo se recomienda con el asesoramiento específico de su médico, ya que la experiencia en este grupo de edad es limitada.

Los adultos generalmente comienzan con 500 mg de D.B.I.[®] dos o tres veces al día. La dosis máxima diaria es de 3.000 mg dividida en 3 tomas.

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

Si además usa insulina, su médico le dirá cómo iniciar el tratamiento con D.B.I.[®].

Seguimiento:

- Su médico le realizará pruebas regulares de glucosa en la sangre y adaptará su dosis de D.B.I.[®] a sus niveles de glucosa. Asegúrese de hablar con su médico regularmente. Esto es particularmente importante para niños y adolescentes o si usted es una persona mayor.

- Su médico también revisará por lo menos una vez al año qué tan bien funcionan sus riñones. Es posible que necesite controles más frecuentes si es una persona mayor o si sus riñones no están funcionando normalmente.

Toma de D.B.I.[®] con los alimentos y bebidas:

Tome D.B.I.[®] junto o después de una comida. Esto evitará que tenga efectos secundarios que afecten su digestión.

No triture ni mastique los comprimidos. Trague cada comprimido con un vaso de agua.

-Si toma una dosis al día, tómela a la mañana (desayuno)

-Si toma dos dosis divididas al día, tómelas por la mañana (desayuno) y por la noche (cena)

- Si toma tres dosis divididas al día, tómelas por la mañana (desayuno), al mediodía (almuerzo) y por la noche (cena)

Si después de algún tiempo, piensa que el efecto de D.B.I.[®] es demasiado fuerte o demasiado débil, consulte a su médico o farmacéutico.

Si toma más D.B.I.[®] del que debiera:

Si ha tomado más D.B.I.[®] de lo que debiera, puede experimentar acidosis láctica. Los síntomas de la acidosis láctica son inespecíficos, como vómitos, dolor de estómago (abdominal), 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.

IF-2019-95053465-APN-DGA#ANMAT
QUÍMICA MONTPELLIER S. A.

QUÍMICA MONTPELLIER S. A.

M GUADALUPE ARCYC MOLAS
CO-DIRECTORA TÉCNICA

Página 23 de 185

ROSANA LAURA KELMAN
APODERADA



Deje de tomar D.B.I.® inmediatamente y póngase en contacto con un médico o con el hospital más cercano.

Si olvidó tomar D.B.I.®:

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Tome la siguiente dosis a la hora habitual.

Si tiene alguna otra duda sobre el uso de D.B.I.®, consulte a su médico o farmacéutico.

Si deja de tomar D.B.I.®:

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

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de D.B.I.®, pregunte a su médico o farmacéutico.

4.- POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, D.B.I.® puede causar efectos secundarios, aunque no todas las personas los sufran.

D.B.I.® puede causar un efecto secundario muy raro (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 D.B.I.® y ponerse en contacto con un médico o el hospital más cercano de inmediato, ya que la acidosis láctica puede provocar el coma.

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

Efectos secundarios muy comunes (afectan a más de 1 persona en 10).

- Problemas digestivos, tal como náuseas, vómitos, diarrea, dolor de estómago o pérdida de apetito. Estos efectos suelen ocurrir al principio del tratamiento con D.B.I.®. Los síntomas pueden mejorar si toma los comprimidos junto o inmediatamente después de una comida. Si los síntomas continúan, suspenda la toma de D.B.I.® y hable con su médico.

Efectos secundarios comunes (afectan a menos de 1 persona en 10, pero más de 1 en 100).

- Alteración del gusto.

Efectos secundarios muy raros (afectan a menos de 1 persona en 10.000).

- Acidosis láctica. Esta es una complicación muy rara pero grave, especialmente si sus riñones no funcionan correctamente. Los síntomas de la acidosis láctica son inespecíficos (consulte la sección "Advertencias y precauciones").

- Anomalías en las pruebas de función hepática o hepatitis (inflamación del hígado; esto puede causar cansancio, pérdida de apetito, pérdida de peso, con o sin coloración

amarillenta de la piel o de la parte blanca de los ojos). Si esto le sucede, deje de tomar D.B.I.® y hable con su médico.

- Reacciones cutáneas como enrojecimiento de la piel (eritema), picazón o sarpullido con picazón (urticaria).
- Bajos niveles de vitamina B12 en la sangre.

Niños y adolescentes

Los datos limitados en niños y adolescentes mostraron que los eventos adversos fueron similares en naturaleza y gravedad a los informados en los adultos.

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

Comuníquese inmediatamente con su médico si tiene alguno de estos síntomas, si los efectos adversos que sufre son graves o si aprecia otro efecto adverso no mencionado. 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.®

Conservar en sitio fresco y al abrigo de la luz.

No retirar del envase hasta el momento de su uso.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

6.- PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 30, 60 100 y 1000 comprimidos recubiertos.

"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°: 39.925

Fecha de última revisión:/.../....

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

QUÍMICA MONTPPELLIER S.A.

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

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

QUIMICA MONTPPELLIER S.A.

M GUADALUPE ARROYO MOLAS
CO-DIRECTORA TÉCNICA

IF-2019-95053465-APN-DGA#ANMAT
QUIMICA MONTPPELLIER S.A.

Página 26 de 185

ROSANA LAURA KELMAN
APODERADA



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-93382403 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 14:31:35 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.05.07 14:31:37 -03:00