



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° **7221**

BUENOS AIRES, 27 NOV 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-012871-13-1 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 para el producto DBI AP 500 METFORMINA - DBI AP 750 METFORMINA / METFORMINA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE ACCIÓN PROLONGADA, 500 mg - 750 mg, autorizado por el Certificado N° 42.483.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 117 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y 1271/13.

9 4



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° **7221**

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 2 a 64, desglosando de fojas 2 a 22, para la Especialidad Medicinal denominada DBI AP 500 METFORMINA – DBI AP 750 METFORMINA / METFORMINA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE ACCIÓN PROLONGADA, 500 mg – 750 mg, propiedad de la firma QUÍMICA MONTPELLIER S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 42.483 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-012871-13-1

DISPOSICIÓN N° **7221**

nc

Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

ORIGINAL

DBI AP 500 - 750 METFORMINA
METFORMINA
Comprimidos recubiertos de acción prolongada

7221



Industria Argentina
Venta bajo receta

FÓRMULA

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. 700,0 mg; Opadry II White (YS-30-18056) 15,66 mg; Sacarina Sódica 763,56 mcg; Azul Brillante 13,05 mcg; Vainillina 51 mcg; Opadry Clear (YS-1-7006) 1,4 mg.

METFORMINA CLORHIDRATO 750 mg

Excipientes:

Estearato de Magnesio 5,3 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 2208 96,8 mg; Povidona 105,8 mg; Lactosa c.s.p. 1,05 g; Opadry II White (YS-30-18056) 20,0 mg; Sacarina Sódica 1,004 mg; Vainillina 65 mcg; Opadry Clear (YS-1-7006) 2,6 mg.

ACCIÓN TERAPEÚTICA

Hipoglucemiante oral de la familia de las biguanidas. (A10BA).

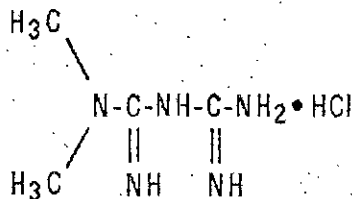
INDICACIONES

DBI AP 500 - 750 Metformina está indicado como un adyuvante de la dieta y el ejercicio para mejorar el control de la glucemia en adultos con diabetes mellitus tipo 2.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Es un hipoglucemiante oral del grupo de las biguanidas.

La fórmula estructural es como se muestra:



El clorhidrato de metformina es un compuesto cristalino blanco a blanquecino con una fórmula molecular de $\text{C}_4\text{H}_{11}\text{N}_5 \cdot \text{HCl}$ y un peso molecular de 165,63. El clorhidrato de metformina es libremente soluble en agua y es prácticamente insoluble en acetona, éter y cloroformo. El pK_a de la metformina es 12,4. El pH de una solución acuosa al 1% de clorhidrato de metformina es 6,68.

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

ROSANA LAURA KELMAN
DIRECTORA TÉCNICA

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

DR. LEONARDO RIZZO
AUTORIZADO

 **Montpellier**

Mecanismo de acción

La metformina es un agente antihiper glucemiante que mejora la tolerancia a la glucosa en pacientes con diabetes tipo 2, disminuyendo tanto la glucosa plasmática basal como la postprandial. Sus mecanismos de acción farmacológicos son diferentes a los de otras clases de agentes antihiper glucemiantes orales. La metformina disminuye la producción hepática de glucosa, disminuye la absorción intestinal de glucosa y mejora la sensibilidad a la insulina mediante el aumento de la captación y utilización periférica de la glucosa. A diferencia de las sulfonilureas, la metformina no produce hipoglucemia ni en pacientes con diabetes tipo 2 ni en individuos normales (excepto en circunstancias especiales, ver PRECAUCIONES) y no causa hiperinsulinemia. En la terapia con metformina, la secreción de insulina permanece sin cambios mientras que los niveles de insulina en ayunas y la respuesta de insulina plasmática a lo largo del día en realidad pueden disminuir.

FarmacocinéticaAbsorción y biodisponibilidad

La biodisponibilidad absoluta de un comprimido de metformina de 750 mg administrado en condiciones de ayuno es aproximadamente del 50% al 60%. Estudios utilizando dosis orales únicas de metformina de 500 mg a 1500 mg, indican que no hay una proporcionalidad con el aumento de las dosis, lo cual es debido más bien a una absorción disminuida que a una alteración en la eliminación. Los alimentos disminuyen la extensión y demora ligeramente la absorción de la metformina, como se demuestra por un pico de concentración plasmática media ($C_{m\acute{a}x}$) un 40% menor, un área bajo la curva (AUC) de concentración plasmática versus tiempo un 25% menor, y una prolongación de 35 minutos del tiempo al pico de concentración plasmática ($T_{m\acute{a}x}$) siguientes a la administración de un solo comprimido de metformina de 850 mg con alimentos, comparado con la misma dosis de comprimido administrada en ayunas. La relevancia clínica de esta disminución es desconocida.

Siguiendo a una dosis oral única de metformina AP, la $C_{m\acute{a}x}$ se logra con un valor de mediana de 7 horas y un rango de 4 horas a 8 horas. Los niveles de los picos plasmáticos son aproximadamente 20% más bajos comparados con la misma dosis de metformina, sin embargo, la extensión de la absorción (medida mediante AUC) es similar a metformina.

En el estado estacionario, el AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ son menos proporcionales a la dosis para metformina AP dentro del rango de 500 mg a 2000 mg administrados una vez al día.

Los niveles de los picos plasmáticos son aproximadamente 0,6, 1,1, 1,4, y 1,8 $\mu\text{g/ml}$ para las dosis una vez al día de 500, 1000, 1500, y 2000 mg, respectivamente. La extensión de la absorción de metformina AP (medida mediante el AUC) a partir de una dosis una vez al día de 2000 mg es similar a la misma dosis diaria total administrada como comprimidos de metformina de 1000 mg dos veces por día. Después de la administración repetida de metformina AP, la metformina no se acumula en plasma.

La variabilidad de la $C_{m\acute{a}x}$ y AUC de metformina intra-sujeto a partir de metformina AP es comparable a la de metformina.

Aunque la extensión de la absorción de metformina (medida mediante AUC) a partir del comprimido de metformina AP aumentó aproximadamente un 50% cuando se administró con alimentos, no hubo efecto de los alimentos en la $C_{m\acute{a}x}$ y $T_{m\acute{a}x}$ de metformina. Tanto las comidas altas como bajas en grasa tuvieron el mismo efecto en la farmacocinética de metformina AP.

Distribución

La metformina se une a las proteínas plasmáticas en forma no significativa, en contraste con las sulfonilureas, las cuales están unidas a proteínas en más del 90%. La metformina

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

ROSANA LAURA KELMAN
DIRECTORA TÉCNICA

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

DR. LEONARDO RIZZO
ANCOBADO

Montpellier

se distribuye dentro de los eritrocitos, muy probablemente en función del tiempo. A las dosis clínicas habituales y los esquemas de dosificación de metformina, las concentraciones plasmáticas del estado estacionario de metformina se alcanzan dentro de las 24 a 48 horas y son generalmente $< 1 \mu\text{g/ml}$. Durante los estudios clínicos controlados de metformina, los niveles plasmáticos máximos de metformina no excedieron de $5 \mu\text{g/ml}$, aún a dosis máximas.

Metabolismo y eliminación

Estudios en individuos normales con dosis única intravenosa demuestran que la metformina es excretada sin cambios en la orina y no sufre metabolismo hepático (no se han identificado metabolitos en humanos) ni excreción biliar. La depuración renal (ver Tabla 1) es aproximadamente 3,5 veces mayor que la depuración de creatinina, lo cual indica que la secreción tubular es la ruta principal de eliminación de metformina. Siguiendo a la administración oral, aproximadamente el 90% del fármaco absorbido es eliminado por vía renal dentro de las primeras 24 horas, con una vida media de eliminación del plasma de aproximadamente 6,2 horas. En sangre, la vida media de eliminación es aproximadamente 17,6 horas, sugiriendo que la masa eritrocitaria podría ser un compartimiento de distribución.

Poblaciones especiales

Pacientes con Diabetes tipo 2

En presencia de función renal normal, no hay diferencias entre la farmacocinética de dosis única o múltiple de metformina entre pacientes con diabetes tipo 2 e individuos normales (ver Tabla 1), ni tampoco hay ninguna acumulación de metformina en ninguno de los grupos a las dosis clínicas habituales.

La farmacocinética de metformina AP en pacientes con diabetes tipo 2 es comparable a la de adultos normales sanos.

Insuficiencia renal

En pacientes con función renal disminuida (basado en la medida de la depuración de creatinina), la vida media en plasma y sangre de metformina está prolongada y la depuración renal está disminuida en proporción a la disminución en la depuración de creatinina (ver tabla 1; ver también ADVERTENCIAS).

Insuficiencia hepática

No se han llevado a cabo estudios farmacocinéticos de metformina en pacientes con insuficiencia hepática.

Geriatría

Los datos limitados de estudios farmacocinéticos controlados de metformina en individuos mayores sanos sugieren que la depuración plasmática de metformina está disminuida, la vida media está prolongada, y la $C_{\text{máx}}$ está aumentada, comparado con individuos jóvenes sanos. A partir de estos datos, parece que el cambio en la farmacocinética de metformina con el envejecimiento se explica primariamente por un cambio en la función renal (ver Tabla 1). El tratamiento con metformina (comprimidos de clorhidrato de metformina) y metformina AP (comprimidos de clorhidrato de metformina de liberación extendida) no debe iniciarse en pacientes \geq de 80 años de edad a menos que la medida de la depuración de creatinina demuestre que la función renal no se encuentra reducida (ver ADVERTENCIAS, DOSIFICACIÓN y ADMINISTRACIÓN).

Tabla 1. Medias seleccionadas (\pm DE) de parámetros farmacocinéticos después de dosis orales únicas o múltiples de metformina.

Grupo de metformina ^a (número de sujetos)	Individuos: dosis de	$C_{\text{máx}}$ ^b ($\mu\text{g/ml}$)	$T_{\text{máx}}$ ^c (hs)	Depuración renal (ml/min)
--	----------------------	--	------------------------------------	---------------------------

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

ROSANA LAURA KELMAN
DIRECTORA TÉCNICA

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

DR. LEONARDO RIZZO
APROBADO



Montpellier

Adultos sanos, no diabéticos			
500 mg dosis única (24)	1,03 ($\pm 0,33$)	2,75 ($\pm 0,81$)	600 (± 132)
850 mg dosis única (74) ^d	1,60 ($\pm 0,38$)	2,64 ($\pm 0,82$)	522 (± 139)
850 mg tres veces al día por 19 dosis ^e (9)	2,01 ($\pm 0,42$)	1,79 ($\pm 0,94$)	642 (± 173)
Adultos con diabetes tipo 2:			
850 mg dosis única (23)	1,48 ($\pm 0,5$)	3,32 ($\pm 1,08$)	491 (± 138)
850 mg tres veces al día por 19 dosis ^e (9)	1,90 ($\pm 0,62$)	2,01 ($\pm 1,22$)	550 (± 160)
Mayores ^f , adultos sanos no diabéticos			
850 mg dosis única (12)	2,45 ($\pm 0,70$)	2,71 ($\pm 1,05$)	412 (± 98)
Adultos con deterioro renal:			
850 mg dosis única			
Leve (CL _{cr} ^g 61-90 ml/min) (5)	1,86 ($\pm 0,52$)	3,20 ($\pm 0,45$)	384 (± 122)
Moderado (CL _{cr} 31-60 ml/min) (4)	4,12 ($\pm 1,83$)	3,75 ($\pm 0,50$)	108 (± 57)
Severo (CL _{cr} 10-30 ml/min) (6)	3,93 ($\pm 0,92$)	4,01 ($\pm 1,10$)	130 (± 90)

^a Todas las dosis administradas en ayunas excepto las primeras 18 dosis de los estudios de dosis múltiples.

^b Concentración plasmática en el pico.

^c Tiempo al pico de concentración plasmática.

^d Resultados combinados (medias promedio) de cinco estudios: edad media 32 años (rango 23-59 años).

^e Estudio cinético realizado siguiendo a la dosis 19 administrada en ayunas.

^f Sujetos mayores, edad promedio 71 años (rango 65-81 años).

^g CL_{cr} = Depuración de creatinina normalizada a una superficie corporal de 1,73 m².

Pediatría

Después de la administración de una dosis única oral de un comprimido de metformina con alimentos, la media geométrica de la C_{máx} y el AUC de metformina difirieron menos de 5% entre los pacientes pediátricos con diabetes tipo 2 (12 a 16 años de edad) y adultos sanos agrupados por sexo y peso (20 a 45 años de edad), todos con función renal normal.

Sexo

Los parámetros farmacocinéticos de metformina no difirieron significativamente entre individuos normales y pacientes con diabetes tipo 2 cuando se analizaron de acuerdo al sexo (hombres = 19, mujeres = 16). En forma similar en estudios clínicos controlados en pacientes con diabetes tipo 2, el efecto antihiper glucemiante de metformina fue comparable entre hombres y mujeres.

Raza

No se llevaron a cabo estudios de los parámetros farmacocinéticos de metformina de acuerdo a la raza. En estudios clínicos controlados de metformina en pacientes con diabetes tipo 2, el efecto antihiper glucemiante fue comparable en blancos (n = 249), negros (n = 51) e hispanicos (n = 24).

Estudios clínicos

En un estudio clínico multicéntrico, doble ciego, controlado por placebo, que incluyó pacientes obesos con diabetes tipo 2 cuya hiper glucemia no estaba adecuadamente controlada con el manejo dietario solamente (glucosa plasmática en ayunas [GPA] de aproximadamente 240 mg/dl), el tratamiento con metformina (hasta 2550 mg/día) por 29 semanas, produjo disminuciones medias netas significativas tanto en la glucosa plasmática en ayunas como en la postprandial (GPP) y en la Hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}) de 59 mg/dl, 83 mg/dl, y 1,8%, respectivamente, comparado con el grupo placebo (ver Tabla 2).

QUIMICA MONTEPELLIER S.A.

ROSANA LAURA KELMAN
DIRECTORA TÉCNICA

QUIMICA MONTEPELLIER S.A.

DR. LEONARDO RIZZO
ENCARGADO

 **Montpellier**



Tabla 2. Metformina vs. Placebo
Resumen de las medias de cambio con respecto al valor inicial* en la glucosa plasmática en ayunas, la HbA_{1c} y el peso corporal en la visita final (estudio de 29 semanas).

	Metformina (n = 141)	Placebo (n = 145)	Valor de p
GPA (mg/dl)			
Basal	241,5	237,7	NS**
Cambio a la VISITA FINAL	-53,0	6,3	0,001
Hemoglobina A _{1c} (%)			
Basal	8,4	8,2	NS**
Cambio a la VISITA FINAL	-1,4	0,4	0,001
Peso corporal (kg)			
Basal	91,1	93,4	NS**
Cambio a la VISITA FINAL	-0,45	-0,9	NS**

* Todos los pacientes con terapia de dieta al inicio.

** Estadísticamente no significativo.

Un estudio a doble ciego, controlado por placebo, de 29 semanas, de metformina y glibenclamida solos y en combinación, fue conducido en pacientes obesos con diabetes de tipo 2 que habían fracasado en lograr un control adecuado de la glucemia durante la terapia con dosis máximas de glibenclamida (GPA basal de aproximadamente 250 mg/ml), (ver Tabla 3). Los pacientes randomizados a la rama combinada comenzaron la terapia con 500 mg de metformina y 20 mg de glibenclamida. Al final de cada semana de las primeras cuatro semanas del estudio, a estos pacientes se les aumentaron sus dosis de metformina en 500 mg si habían fracasado en alcanzar la glucosa plasmática en ayunas deseada. Después de la semana cuatro, dichos ajustes de dosis fueron hechos mensualmente, aunque a ningún paciente se le permitió exceder los 2500 mg de metformina. Los pacientes en la rama de metformina solo siguieron el mismo esquema de titulación. Al final del estudio, aproximadamente el 70% de los pacientes en el grupo de combinación estaban tomando 2000 mg de metformina/ 20 mg de glibenclamida o 2500 mg de metformina/ 20 mg de glibenclamida. Los pacientes randomizados a continuar con glibenclamida experimentaron empeoramiento del control de la glucemia, con aumentos medios en GPA, GPP, y HbA_{1c} de 14 mg/dl, 3 mg/dl, y 0,2 %, respectivamente. En contraste, aquellos randomizados a metformina (hasta 2500 mg/día) experimentaron una ligera mejoría, con reducciones medias en GPA, GPP, y HbA_{1c} de 1 mg/dl, 6 mg/dl, y 0,4% respectivamente. La combinación de metformina y glibenclamida fue efectiva en reducir los niveles de GPA, GPP y HbA_{1c} en 63 mg/dl, 65 mg/dl, y 1,7% respectivamente. Comparados con los resultados del tratamiento sólo con glibenclamida, las diferencias netas con el tratamiento de combinación fueron -77 mg/dl, -68 mg/dl, y -1,9%, respectivamente, (ver Tabla 3).

Tabla 3. Terapia Combinada metformina/glibenclamida (comb) vs. Monoterapia con glibenclamida (glib) o metformina (met): Resumen de los Cambios Medios a partir del Valor Basal* en Glucosa Plasmática en Ayunas (GPA), HbA_{1c} y Peso Corporal a la Visita Final (estudio de 29 semanas).

	comb (n = 213)	glib (n = 209)	met (n = 210)	Valores de p		
				glib vs. comb	met vs. comb	met vs. glib

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

ROSANA LAUREL KELMAN
DIRECTORA TÉCNICA

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

DR. LEONARDO RIZZO
COORDINADOR



7221
7

GPA (mg/dl) Basal	250,5	247,5	253,9	NS**	NS**	NS**
Cambio a la VISITA FINAL	-63,5	13,7	-0,9	0,001	0,001	0,025
Hemoglobina A _{1c} (%) Basal	8,8	8,5	8,9	NS**	NS**	0,007
Cambio a la VISITA FINAL	-1,7	0,2	-0,4	0,001	0,001	0,001
Peso corporal (kg) Basal	91,6	92,0	92,5	NS**	NS**	NS**
Cambio a la VISITA FINAL	0,0	0,0	-3,6	0,011	0,001	0,001

*Todos los pacientes con glibenclamida, 20 mg/día, al inicio.

**Estadísticamente no significativo.

La magnitud de la caída en la concentración de glucosa en ayunas siguiente a la instauración de la terapia con comprimidos de clorhidrato de metformina fue proporcional al nivel de la hiperglucemia en ayunas. Los pacientes con diabetes tipo 2 con concentración de glucosa en ayunas mayores experimentaron mayores caídas en la glucosa plasmática y en la hemoglobina glicosilada.

En los estudios clínicos, metformina, solo o en combinación con una sulfonilurea, disminuyó los niveles medios de triglicéridos en ayunas, colesterol total, colesterol LDL y no tuvo efectos adversos sobre los niveles de otros lípidos (ver Tabla 4).

Tabla 4. Resumen de los Cambios Porcentuales Medios con Respecto al Valor Basal de las Principales Variables de Lípidos Séricos a la Visita Final (estudios de 29 semanas).

	metformina vs. placebo		glibenclamida /metformina Combinados vs. Monoterapia		
	metformina (n = 141)	placebo (n = 145)	metformina (n = 110)	metformina/glibenclamida (n = 213)	glibenclamida (n = 209)
Colesterol total (mg/dl) Basal	211,0	212,3	213,1	215,6	219,6
Cambio medio % a la VISITA FINAL	-5%	1%	-2%	-4%	1%
Triglicéridos totales (mg/dl) Basal	236,1	203,5	242,5	215,0	266,1
Cambio medio % a la VISITA FINAL	-16%	1%	-3%	-8%	4%
Colesterol LDL (mg/dl) Basal	135,4	138,5	134,3	136,0	137,5
Cambio medio % a la VISITA FINAL	-8%	1%	-4%	-6%	3%
Colesterol HDL (mg/dl) Basal	39,0	40,5	37,2	39,0	37,0

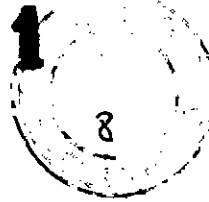
QUIMICA MONTPELLIER S.A.

ROSANA LAURA KELMAN
DIRECTORA TÉCNICA

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

DR. LEONARDO RIZZO
COORDINADOR

 **Montpellier**



Cambio medio % a la VISITA FINAL	2%	-1%	5%	3%	1%
----------------------------------	----	-----	----	----	----

En contraste con las sulfonilureas, el peso corporal de los individuos con metformina tendió a permanecer estable o aún a disminuir de alguna manera (ver Tablas 2 y 3).

Un estudio a doble ciego, controlado por placebo de 24 semanas de metformina más insulina vs. insulina más placebo fue conducido en pacientes con diabetes tipo 2 que habían fracasado en lograr un control adecuado de la glucemia con insulina sola (ver Tabla 5). Los pacientes randomizados a recibir metformina más insulina lograron una reducción en la HbA_{1c} de 2,10% comparados con una reducción de 1,56 % en la HbA_{1c} lograda con insulina más placebo. La mejora en el control de la glucemia fue lograda a la visita final del estudio con 16% menos insulina, 93,0 U/día vs. 110,6 U/día, metformina más insulina vs insulina más placebo, respectivamente, p = 0,04.

Tabla 5: Resumen de los Cambios Medios con Respecto al Valor Basal en HbA_{1c} y Dosis Diaria de Insulina para Metformina/Insulina Combinados vs. Placebo/Insulina.

	metformina/insulina (n = 26)	Placebo/Insulina (n = 28)	Diferencia de Media ± DS del tratamiento.
Hemoglobina A _{1c} (%) Basal	8,95	9,32	
Cambio a la VISITA FINAL	-2,10	-1,56	-0,54±0,43 ^a
Dosis de insulina (U/día) Basal	93,12	94,64	
Cambio a la visita final	-0,15	15,93	-16,08±7,77 ^b

^a Estadísticamente significativo utilizando análisis de covarianza con valor basal como covariable (p = 0,04).

^b Estadísticamente significativo para insulina (p = 0,04).

Un segundo estudio a doble ciego, controlado por placebo (n = 51), con 16 semanas de tratamiento randomizado, demostró que en pacientes con diabetes tipo 2 controlada con insulina por 8 semanas con un promedio de HbA_{1c} de 7,46 ± 0,97%, la adición de metformina mantuvo un control similar de la glucemia (HbA_{1c} 7,15 ± 0,61 vs 6,97 ± 0,62 para metformina más insulina y placebo más insulina, respectivamente) con 19% menos de insulina que al inicio (reducción de 23,68 ± 30,22 vs un aumento de 0,43 ± 25,20 unidades para metformina más insulina y placebo más insulina, p <0,01). Además, este estudio demostró que la combinación de metformina más insulina dio como resultado una reducción en el peso corporal de 1,36 ± 1,81 kilogramos, comparada con un aumento de 0,45 ± 2,72 kilogramos para placebo más insulina, p = 0,01.

Un estudio a doble ciego, controlado por placebo, de metformina bajo formulación de acción prolongada tomada una vez al día con la comida de la noche, en pacientes con diabetes tipo 2 que habían fracasado en alcanzar el control de la glucemia con dieta y ejercicio (HbA_{1c} 7,0-10,0%. GPA 126-270 mg/dl). Los pacientes ingresados al estudio tenían una HbA_{1c} basal media de 8,0% y una GPA basal media de 176 mg/dl. Después de 12 semanas de tratamiento, la HbA_{1c} media había aumentado en 0,1% desde el valor basal y la GPA media había disminuido con respecto al valor en 2 mg/dl en el grupo placebo, comparado con una disminución en la HbA_{1c} media de 0,6% y una disminución en la GPA media de 23 mg/dl en pacientes tratados con metformina bajo

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

HOSANA LAURA KELMAN
DIRECTORA TÉCNICA

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

DR. LEONARDO RIZZO
MEDICINARIO





formulación de acción prolongada 1000 mg una vez al día. Subsiguientemente, la dosis de tratamiento se incrementó a 1500 mg una vez al día si la HbA_{1c} era $\geq 7,0\%$ por $< 8,0\%$ (los pacientes con HbA_{1c} $\geq 8,0\%$ fueron discontinuados del estudio). A la visita final (semana 24), la HbA_{1c} media había aumentado 0,2% con respecto al valor basal en los pacientes con placebo y disminuido 0,6% con metformina bajo formulación de acción prolongada.

Un estudio a doble ciego, controlado por placebo, de dosis-respuesta, de 16 semanas, de metformina bajo formulación de acción prolongada tomado una vez al día con la comida de la noche o dos veces al día con las comidas, en pacientes con diabetes tipo 2 que habían fracasado en alcanzar el control de la glucemia con dieta y ejercicio (HbA_{1c} 7,0-11,0%, GPA 126-280 mg/dl). Los cambios en el control de la glucemia y el peso corporal se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6: Resumen de los Cambios Medios con Respecto al Valor Basal* en HbA_{1c}, Glucosa Plasmática en Ayunas, y Peso Corporal a la Visita Final (estudio de 16 semanas).

	Metformina formulación de acción prolongada					Placebo
	500 mg una vez al día	1000 mg una vez al día	1500 mg una vez al día	2000 mg una vez al día	1000 mg dos veces al día	
Hb A _{1c} (%) Basal	(n = 115) 8,2	(n = 115) 8,4	(n = 111) 8,3	(n = 125) 8,4	(n = 112) 8,4	(n = 111) 8,4
Cambio a la VISITA FINAL	-0,4	-0,6	-0,9	-0,8	-1,1	0,1
Valor de p ^a	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	-
GPA (mg/dl) Basal	(n = 126) 182,7	(n = 118) 183,7	(n = 120) 178,9	(n = 132) 181,0	(n = 122) 181,6	(n = 113) 179,6
Cambio a la VISITA FINAL	-15,2	-19,3	-28,5	-29,9	-33,6	7,6
Valor de p ^a	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	-
Peso corporal (kg) Basal	(n = 125) 87,0	(n = 119) 86,6	(n = 17) 85,2	(n = 131) 88,4	(n = 119) 87,0	(n = 113) 87,9
Cambio a la VISITA FINAL	-0,45	-0,45	0,0	-0,45	-0,90	-0,45
Valor de p ^a	NS**	NS**	NS**	NS**	NS**	-

*Todos los pacientes en terapia de dieta al inicio.

^a Todas las comparaciones vs. Placebo.

**Estadísticamente no significativo.

Comparado con el placebo, la mejora en el control de la glucemia se vio en todos los niveles de dosis de metformina bajo formulación de acción prolongada y el tratamiento no estuvo asociado a ningún cambio significativo en el peso (ver DOSIFICACIÓN y ADMINISTRACIÓN para recomendaciones de dosificación para metformina y metformina AP).

Un estudio a doble ciego, randomizado, de 24 semanas, de metformina bajo formulación de acción prolongada tomada una vez al día con la comida de la noche, y comprimidos de clorhidrato de metformina, tomado dos veces al día (con el desayuno y la comida de la noche), en pacientes con diabetes tipo 2 que habían sido tratados con metformina 500 mg dos veces al día por al menos 8 semanas previo al ingreso en el

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

ROSANA LUJAN KELMAN
DIRECTORA TÉCNICA

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

DR. LEONARDO RIZZO
COORDINADO



estudio. La dosis de metformina no había sido necesariamente titulada para lograr un nivel específico de control de glucemia previo al ingreso al estudio. Los pacientes calificaban para el estudio, si la HbA_{1c} era $\leq 8,5\%$ y la GPA era ≤ 200 mg/dl. Los cambios en el control de la glucemia y el peso corporal se muestran en la Tabla 7.

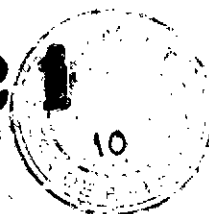


Tabla 7: Resumen de los Cambios Medios con Respecto al Valor Basal* en HbA_{1c}, Glucosa Plasmática en Ayunas, y Peso Corporal a la semana 12 y a la Visita Final (estudio de 24 semanas).

	Metformina	Metformina formulación de acción prolongada	
	500 mg Dos Veces al Día	1000 mg Una Vez al Día	1500 mg Una Vez al Día
	(n = 67)	(n = 72)	(n = 66)
Hemoglobina A _{1c} (%)			
Basal	7,06	6,99	7,02
Cambio a las 12 semanas (IC 95%)	0,14 (-0,03;0,31)	0,23 (0,10;0,36)	0,04 (-0,08;0,15)
Cambio a la VISITA FINAL (IC 95%)	0,14 ^a (-0,04;0,31)	0,27 (0,11;0,43)	0,13 (-0,02;0,28)
GPA (mg/dl)	(n = 69)	(n = 72)	(n = 70)
Basal	127,2	131,0	131,4
Cambio a las 12 semanas (IC 95%)	12,9 (6,5;19,4)	9,5 (4,4;14,6)	3,7 (-0,4;7,8)
Cambio a la VISITA FINAL (IC 95%)	14,0 (7,0;21,0)	11,5 (4,4;18,6)	7,6 (1,0;14,2)
Peso corporal (kg)	(n = 71)	(n = 74)	(n = 71)
Basal	95,2	91,6	87,0
Cambio a las 12 semanas (IC 95%)	0,0 (-0,4;1,5)	0,0 (0,0;2,0)	0,0 (-0,4;1,8)
Cambio a la VISITA FINAL (IC 95%)	0,0 (-0,4;2,2)	0,45 (-0,2;2,4)	0,0 (-0,4;2,0)

* Todos los pacientes con 500 mg metformina dos veces al día al inicio.

^a n = 68.

Después de 12 semanas de tratamiento, hubo un aumento en la HbA_{1c} media en todos los grupos; en el grupo de metformina bajo formulación de acción prolongada 1000 mg, el aumento con respecto al valor basal de 0,23% fue estadísticamente significativo (ver DOSIFICACIÓN y ADMINISTRACIÓN).

Los cambios en los parámetros lipídicos en el estudio previamente descrito controlado por placebo, de dosis-respuesta para metformina bajo formulación de acción prolongada se muestran en la Tabla 8.

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

ROSANA LAURA KELMAN
DIRECTORA TÉCNICA

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

DR. LEONARDO RIZZO
ALCOPIRADO





Tabla 8: Resumen de los Cambios Porcentuales Medios con Respecto al valor Basal* de las Principales Variables de Lípidos a la Visita Final (estudio de 16 semanas)

	Metformina formulación de acción prolongada					Placebo
	500 mg una vez al día (n = 120)	1000 mg una vez al día (n = 113)	1500 mg una vez al día (n = 110)	2000 mg una vez al día (n = 126)	1000 mg dos veces al día (n = 117)	
Colesterol total (mg/dl)						
Basal	210,3	218,1	214,6	204,4	208,2	208,6
Cambio medio % a la VISITA FINAL	1,0%	1,7%	0,7%	-1,6%	-2,6%	2,6%
Triglicéridos totales (mg/dl)						
Basal	220,2	211,9	198,0	194,2	179,0	211,7
Cambio medio % a la VISITA FINAL	14,5%	9,4%	15,1%	14,9%	9,4%	10,9%
Colesterol LDL (mg/dl)						
Basal	131,0	134,9	135,8	125,8	131,4	131,9
Cambio medio % a la VISITA FINAL	-1,4%	-1,6%	-3,5%	-3,3%	-5,5%	3,2%
Colesterol HDL (mg/dl)						
Basal	40,8	41,6	40,6	40,2	42,4	39,4
Cambio medio % a la VISITA FINAL	6,2%	8,6%	5,5%	6,1%	7,11%	5,8%

* Todos los pacientes en terapia de dieta al inicio.
 Los cambios en los parámetros lipídicos en el estudio previamente descrito de metformina y metformina bajo formulación de acción prolongada se muestran en la Tabla 9.

Tabla 9: Resumen de los Cambios Medios Porcentuales con Respecto al Valor Basal* en las Principales Variables de Lípidos a la Visita Final (estudios de 24 semanas).

	Metformina 500 mg Dos veces al día (n = 68)	Metformina formulación de acción prolongada	
		1000 mg una vez al día (n = 70)	1500 mg una vez al día (n = 66)
Colesterol total (mg/dl)			
Basal	199,0	201,9	201,6
Cambio medio % a la VISITA FINAL	0,1%	1,3%	0,1%
Triglicéridos totales (mg/dl)			
Basal	178,0	169,2	206,8
Cambio medio % a la VISITA FINAL	6,3%	25,3%	33,4%

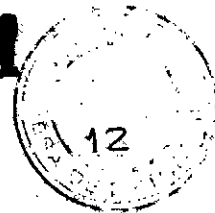
QUÍMICA MONTPELLIER S.A.

ROSANA LAURA KELMAN
 DIRECTORA TÉCNICA

QUÍMICA MONTPELLIER S.A.

DR. LEONARDO RIZZO
 MODERADO





	(n = 68)	(n = 70)	(n = 66)
Colesterol LDL (mg/dl)			
Basal	122,1	126,2	115,7
Cambio medio % a la VISITA FINAL	-1,3%	-3,3%	-3,7%
	(n = 68)	(n = 70)	(n = 65)
Colesterol HDL (mg/dl)			
Basal	41,9	41,7	44,6
Cambio medio % a la VISITA FINAL	4,8%	1,0%	-2,1%

* Todos los pacientes con metformina 500 mg dos veces al día al inicio.

POSOLOGÍA. DOSIFICACIÓN. MODO DE ADMINISTRACIÓN

No hay un régimen de dosis fija para el manejo de la hiperglucemia en pacientes con diabetes de tipo 2 con DBI AP 500 – 750 Metformina o cualquier otro agente farmacológico. La dosificación de DBI AP 500 – 750 Metformina debe individualizarse sobre la base tanto de la efectividad como de la tolerancia, mientras no se excedan las dosis diarias máximas recomendadas. La dosis máxima recomendada de DBI AP 500 – 750 Metformina en adultos es de 2500 a 3000 mg por día.

DBI AP 500 – 750 Metformina debe ser administrado generalmente una vez al día con la comida de la noche. DBI AP 500 – 750 Metformina debe comenzarse a una dosis baja, con un aumento gradual de la dosis para reducir los efectos colaterales gastrointestinales y para identificar la dosis mínima requerida para el control adecuado de la glucemia del paciente.

Durante la iniciación del tratamiento y la titulación de la dosis (ver ESQUEMA DE DOSIFICACIÓN RECOMENDADO), la glucosa plasmática en ayunas debe utilizarse para determinar la respuesta terapéutica a DBI AP 500 – 750 Metformina e identificar la dosis mínima efectiva para el paciente. Después de eso, la hemoglobina glicosilada debe medirse a intervalos de aproximadamente tres meses. La meta terapéutica debe ser disminuir los niveles de glucosa plasmática en ayunas y de hemoglobina glicosilada a lo normal o cercano a lo normal mediante el uso de la menor dosis efectiva de DBI AP 500 – 750 Metformina, tanto cuando se utilizan como monoterapia como cuando se utilizan combinados con sulfonilureas o insulina. El monitoreo de la glucosa en sangre y la hemoglobina glicosilada también permitirá la detección de falla primaria, es decir, descenso inadecuado de los niveles de glucosa en sangre a la dosis máxima recomendada de medicación, y falla secundaria, es decir, pérdida de la respuesta adecuada de descenso de glucosa en sangre después de un período inicial de efectividad. La administración a corto plazo DBI AP 500 – 750 Metformina puede ser suficiente durante períodos de pérdida transitoria del control en pacientes usualmente bien controlados con dieta solamente.

Los comprimidos de DBI AP 500 – 750 Metformina deben ser tragados enteros y nunca triturados o masticados. Ocasionalmente, los componentes inactivos de DBI AP 500 – 750 Metformina serán eliminados en las heces como una masa blanda, hidratada.

Esquema de dosificación recomendado

Adultos- en general, las respuestas clínicamente significativas no se ven a dosis menores de 1500 mg por día. Sin embargo se aconseja una dosis de inicio recomendada más baja y aumentar gradualmente la dosis para minimizar los síntomas gastrointestinales.

La dosis usual de inicio de DBI AP 500 – 750 Metformina es 500, 750, 850 o 1000 mg una vez al día (según criterio médico), dado con las comidas. Los incrementos de dosis

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

ROSANA LAURA KELMAN
DIRECTORA TÉCNICA

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

DR. LEONARDO ENZZO
APROBADO



Montpellier

deben hacerse semanalmente, hasta alcanzar un máximo de 2500 a 3000 mg por día. La seguridad y efectividad de metformina bajo formulación de acción prolongada en pacientes pediátricos no ha sido establecida.

Transferencia desde otra terapia antidiabética

Cuando se transfieren pacientes desde agentes hipoglucemiantes orales estándares distintos de clorpropamida a DBI AP 500 - 750 Metformina, generalmente no es necesario un período de transición. Cuando se transfieren pacientes desde clorpropamida, debe ejercerse cuidado durante las primeras dos semanas, debido a la retención prolongada de clorpropamida en el organismo, que conduce a superposición de los efectos de los fármacos y posible hipoglucemia.

Terapia concomitante con DBI AP 500 - 750 Metformina y sulfonilureas orales en pacientes adultos.

En pacientes que no han respondido por cuatro semanas a la dosis máxima de monoterapia con DBI AP 500 - 750 Metformina debe darse consideración a la adición gradual de sulfonilurea oral mientras se continúa con DBI AP 500 - 750 Metformina a la máxima dosis, aún si ha ocurrido previamente falla primaria o secundaria con la sulfonilurea. Los datos de interacción fármaco-fármaco clínica y farmacocinética están al momento disponibles sólo para metformina más glibenclamida.

Con terapia concomitante de DBI AP 500 - 750 Metformina y sulfonilureas, el control deseado de la glucosa puede obtenerse mediante el ajuste de la dosis de cada fármaco. El riesgo de hipoglucemia asociada con la terapia con sulfonilurea continúa y podría aumentar. Deben tomarse precauciones apropiadas. (Ver el Prospecto de la sulfonilurea respectiva)

Si los pacientes no han respondido satisfactoriamente en uno a tres meses de terapia concomitante con la dosis máxima DBI AP 500 - 750 Metformina y la dosis máxima de una sulfonilurea oral, considerar alternativas terapéuticas que incluyan el cambio a insulina con o sin DBI AP 500 - 750 Metformina.

Terapia concomitante con DBI AP 500 - 750 Metformina e insulina en pacientes adultos

La dosis de insulina al momento debe ser continuada por sobre la iniciación de la terapia con DBI AP 500 - 750 Metformina. La terapia con DBI AP 500 - 750 Metformina debe iniciarse con 1 comprimido una vez al día en pacientes en terapia con insulina. Para pacientes que no responden adecuadamente, la dosis de DBI AP 500 - 750 Metformina debe aumentarse semanalmente hasta lograr un control adecuado de la glucemia. La dosis diaria máxima recomendada es 2500 a 3000 mg para DBI AP 500 - 750 Metformina. Se recomienda que la dosis de insulina sea disminuida en un 10 % a un 25% cuando la concentración de glucosa plasmática en ayunas disminuya a menos de 120 mg/dL, en pacientes que reciben insulina concomitante con DBI AP 500 - 750 Metformina. Los ajustes adicionales deben individualizarse basados en la respuesta de disminución de la glucosa.

Poblaciones específicas de pacientes

DBI AP 500 - 750 Metformina no se recomiendan para su uso en embarazo. DBI AP 500 - 750 Metformina no está recomendado en pacientes pediátricos por debajo de 17 años de edad.

La dosificación de inicio y de mantenimiento de DBI AP 500 - 750 Metformina debe ser conservadora en pacientes de edad avanzada, debido al potencial de una función renal disminuida en esa población. Cualquier ajuste de dosis debe basarse en una evaluación cuidadosa de la función renal. Generalmente, los pacientes ancianos, debilitados y mal nutridos no deben ser titulados a la dosis máxima de DBI AP 500 - 750 Metformina. El monitoreo de la función renal es necesario para ayudar en la

QUIMICA MONTPELLIER S. A.

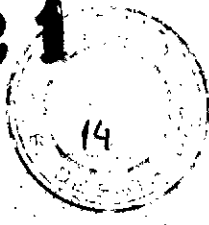
HOSANA LAURA KELMAN
DIRECCION TÉCNICA

QUIMICA MONTPELLIER S. A.

DR. ELENA DEL RIZZO
FARMACIA



Montpellier



prevención de acidosis láctica, particularmente en los mayores. (ver ADVERTENCIAS).

CONTRAINDICACIONES

DBI AP 500 – 750 Metformina están contraindicados en pacientes con:

1. Enfermedad renal o disfunción renal (por ej.: sugerido por niveles de creatinina $\geq 1,5$ mg/dl [hombres], $\geq 1,4$ mg/dl [mujeres] o depuración anormal de creatinina) lo cual también puede resultar de condiciones tales como colapso cardiovascular (shock), infarto agudo de miocardio y septicemia (ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES).
2. Hipersensibilidad conocida al clorhidrato de metformina.
3. Acidosis metabólica aguda o crónica, incluyendo cetoacidosis diabética, con o sin coma. La cetoacidosis diabética debe ser tratada con insulina.

DBI AP 500 – 750 Metformina deben discontinuarse temporalmente en pacientes sometidos a estudios radiológicos que incluyan la administración intravascular de materiales de contraste iodados, dado que el uso de tales materiales podría resultar en alteración aguda de la función renal (ver también PRECAUCIONES).

ADVERTENCIAS

Acidosis Láctica

La acidosis láctica es una complicación metabólica rara y severa que puede ocurrir debido a la acumulación de metformina durante el tratamiento con DBI AP 500 – 750 Metformina; cuando ésta ocurre, es fatal en aproximadamente el 50% de los casos.

La acidosis láctica puede también ocurrir en asociación con un número de condiciones fisiopatológicas, incluyendo diabetes mellitus, y cuando quiera que haya una hipoperfusión e hipoxemia tisular significativa. La acidosis láctica está caracterizada por niveles elevados de lactato en sangre (>5 mmol/l), pH sanguíneo disminuido, trastornos electrolíticos con anión gap aumentado, y una relación lactato/piruvato aumentada. Cuando la metformina está involucrada como la causa de acidosis láctica, se encuentran niveles plasmáticos de metformina >5 ug/ml. La incidencia informada de acidosis láctica en pacientes que reciben clorhidrato de metformina es muy baja (aproximadamente 0,03 casos/1000 años-paciente, con aproximadamente 0,015 casos fatales/1000 años-paciente). En más de 20.000 años-pacientes de exposición a metformina en estudios clínicos, no hubo informes de acidosis láctica. Los casos informados han ocurrido primariamente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal significativa, incluyendo tanto enfermedad renal intrínseca como hipoperfusión renal, a menudo en el escenario de múltiples problemas médico/quirúrgicos concomitantes y medicaciones múltiples concomitantes. Los pacientes con falla cardíaca congestiva que requieren manejo farmacológico, en particular aquellos con falla cardíaca congestiva aguda o inestable, quienes se encuentran en riesgo de hipoperfusión e hipoxemia, tienen un riesgo aumentado de acidosis láctica. El riesgo de la acidosis láctica se incrementa con el grado de disfunción renal y la edad del paciente. El riesgo de la acidosis láctica puede, por lo tanto, ser significativamente disminuido mediante el monitoreo regular de la función renal en los pacientes que toman DBI AP 500 – 750 Metformina y por el uso de las dosis efectivas mínimas de DBI AP 500 – 750 Metformina. En particular, el tratamiento de los mayores debe acompañarse de un monitoreo cuidadoso de la función renal. El tratamiento con DBI AP 500 – 750 Metformina no debe ser iniciado en pacientes ≥ 80 años de edad a menos que la medida de la depuración de creatinina demuestre que la función renal no está reducida, dado que estos pacientes son más susceptibles de desarrollar acidosis láctica. Además, DBI AP 500 – 750 Metformina deben ser rápidamente suspendidos en presencia de cualquier condición asociada con

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

BOSAN LAURA KELMAN
DIRECTORA TÉCNICA

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

DR. LEONARDO RIZZO
APODERADO





hipoxemia, deshidratación o sepsis. Dado que una función hepática deteriorada puede limitar significativamente la capacidad para depurar lactato, DBI AP 500 - 750 Metformina deben generalmente ser evitados en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de enfermedad hepática. Los pacientes deben ser advertidos contra el consumo excesivo de alcohol, tanto agudo como crónico, cuando toman DBI AP 500 - 750 Metformina, dado que el alcohol potencia los efectos del clorhidrato de metformina sobre el metabolismo del lactato. Además, DBI AP 500 - 750 Metformina deben ser discontinuados temporalmente previo a cualquier estudio por radiocontraste intravascular y cualquier procedimiento quirúrgico (ver también PRECAUCIONES).

El inicio de la acidosis láctica es a menudo sutil, y se acompaña solamente de síntomas inespecíficos tales como malestar, mialgias, distrés respiratorio, aumento de la somnolencia y malestar abdominal inespecífico. Puede haber hipotermia, hipotensión y bradiarritmias resistentes asociadas con una acidosis más marcada. El paciente y el médico del paciente deben estar advertidos de la posible importancia de tales síntomas y el paciente debe estar advertido de notificar a su médico inmediatamente si éstos ocurren (ver también PRECAUCIONES). DBI AP 500 - 750 Metformina deben ser retirados hasta que la situación sea aclarada. Pueden resultar de utilidad los electrolitos séricos, cetonas, glucosa sanguínea y, si está indicado, pH sanguíneo, niveles de lactato y hasta niveles de metformina en sangre. Una vez que un paciente está estabilizado en cualquier nivel de dosis de DBI AP 500 - 750 Metformina, es poco probable que los síntomas gastrointestinales, que son comunes durante el inicio de la terapia, estén relacionados con el fármaco. La ocurrencia tardía de síntomas gastrointestinales podría deberse a acidosis láctica u otra enfermedad seria.

Los niveles de lactato plasmático venoso en ayunas por encima del límite normal superior pero menores a 5 mmol/l en pacientes que toman o DBI AP 500 - 750 Metformina no necesariamente indican acidosis láctica inminente y pueden ser explicados por otros mecanismos, tales como una diabetes pobremente controlada u obesidad, actividad física vigorosa, o problemas técnicos en la toma de muestra (ver también PRECAUCIONES).

Debe sospecharse acidosis láctica en cualquier paciente diabético con acidosis metabólica y en ausencia de evidencia de cetoacidosis (cetonuria y cetonemia).

La acidosis láctica es una emergencia médica que debe ser tratada en un marco hospitalario. En un paciente con acidosis láctica que está tomando DBI AP 500 - 750 Metformina, el fármaco debe ser inmediatamente discontinuado y deben instalarse rápidamente medidas de soporte general. Debido a que el clorhidrato de metformina es dializable (con una depuración de hasta 170 ml/min bajo buenas condiciones hemodinámicas), se recomienda la hemodiálisis urgente para corregir la acidosis y eliminar la metformina acumulada. Dicho manejo a menudo da como resultado una rápida reversión de los síntomas y recuperación (ver también CONTRAINDICACIONES y PRECAUCIONES).

PRECAUCIONES

General

Evolución macrovascular. No hubo estudios clínicos que establecieran evidencia concluyente de reducción del riesgo macrovascular con Metformina o cualquier otro fármaco antidiabético.

Monitoreo de la función renal. Se sabe que la metformina es sustancialmente excretada por el riñón, y el riesgo de de acumulación de metformina y acidosis láctica aumenta con el grado de deterioro de la función renal. Así, pacientes con niveles de creatinina sérica por encima del límite superior a lo normal para su edad no deben recibir DBI AP

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

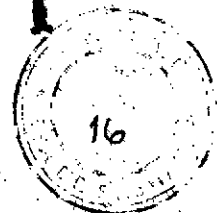
ROSANA LAURA KELMAN
DIRECTORA TÉCNICA

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

DR. LEONARDO RIZZO
FARMACÓLOGO



Montpellier



500 – 750 Metformina. En pacientes con edad avanzada, DBI AP 500 – 750 Metformina deben ser cuidadosamente titulados para establecer la dosis mínima para un efecto glucémico adecuado, debido a que el envejecimiento se asocia con función renal disminuida. En pacientes mayores, particularmente en aquellos ≥ 80 años de edad, la función renal debe ser monitoreada regularmente y, generalmente, DBI AP 500 – 750 Metformina no debe ser titulado a la dosis máxima (ver ADVERTENCIAS Y DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACION).

Antes del inicio de la terapia con DBI AP 500 – 750 Metformina y después de eso al menos anualmente, debe evaluarse la función renal y asegurar que sea normal. En los pacientes en quienes se anticipa el desarrollo de disfunción renal, ésta debe evaluarse más frecuentemente y discontinuarse DBI AP 500 – 750 Metformina si se presenta evidencia de deterioro renal.

Uso de medicaciones concomitantes que pueden afectar la función renal o la disposición de la metformina. La(s) medicación(es) concomitante(s) que pueden afectar la función renal o producir un cambio hemodinámico significativo o que pueden interferir con la disposición de la metformina, tales como fármacos catiónicos que son eliminados por secreción tubular renal (ver PRECAUCIONES: Interacciones de fármacos), deben utilizarse con precaución.

Estudios radiológicos que incluyeron el uso de materiales de contraste iodados (por ejemplo, urografa intravenosa, colangiografía intravenosa, angiografía, y escaneo por tomografía computada (TC) con material de contraste intravascular). Estudios de contraste intravascular con materiales iodados pueden conducir a alteración aguda de la función renal y han sido asociados con acidosis láctica en pacientes que reciben metformina (ver CONTRAINDICACIONES). Además, en los pacientes a quienes se les planea realizar alguno de dichos estudios, DBI AP 500 – 750 Metformina debe discontinuarse al momento o previo al procedimiento y suspender por 48 horas subsiguientes al mismo y reinstaurarse sólo luego de que la función renal haya sido reevaluada y se encuentre normal.

Estados hipóxicos. El colapso cardiovascular (shock) de cualquier causa, la falla cardíaca congestiva aguda, el infarto agudo de miocardio y otras condiciones caracterizadas por la hipoxemia han sido asociadas con acidosis láctica y pueden causar azoemia prerrenal. Cuando dichos eventos ocurren en pacientes en terapia con DBI AP 500 – 750 Metformina, el fármaco debe ser rápidamente discontinuado.

Procedimientos quirúrgicos- La terapia con DBI AP 500 – 750 Metformina debe ser suspendida temporalmente ante cualquier procedimiento quirúrgico, (excepto procedimientos menores no asociados con restricción en la ingesta de alimentos y líquidos) y no debe reinstaurarse hasta que la ingesta del paciente se haya reanudado y la función renal haya sido evaluada como normal.

Ingesta de alcohol. Se sabe que el alcohol potencia el efecto de la metformina sobre el metabolismo del lactato. Por lo tanto, los pacientes deben ser advertidos contra la ingesta excesiva de alcohol, crónica o aguda, mientras recibe DBI AP 500 – 750 Metformina.

Función hepática deteriorada. Dado que la función hepática deteriorada ha sido relacionada con algunos casos de acidosis láctica, DBI AP 500 – 750 Metformina debe generalmente ser evitado en paciente con evidencia clínica o de laboratorio de enfermedad hepática.

Niveles de vitamina B₁₂. En los estudios clínicos controlados de metformina de 29 semanas de duración, se observó en aproximadamente el 7% de los pacientes una disminución a niveles subnormales de niveles previamente normales de vitamina B₁₂, sin manifestaciones clínicas. Sin embargo, dicha disminución, posiblemente debida a

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

ROSAN# LAURA KELMAN
DIRECTORA TÉCNICA

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

DR. LEONARDO RIZZO
APODERADO

 **Montpellier**



interferencia con la absorción de la vitamina B₁₂ a partir del complejo B₁₂-factor intrínseco, está muy raramente asociada con anemia y parece ser rápidamente reversible con la discontinuación de metformina o la suplementación con vitamina B₁₂. Se aconseja la medición anual de los parámetros hematológicos en pacientes con DBI AP 500 – 750 Metformina y cualquier anomalía aparente debe investigarse y manejarse apropiadamente (ver PRECAUCIONES: Pruebas de Laboratorio).

Ciertos individuos (aquellos con ingesta o absorción inadecuada de calcio o vitamina B₁₂) parecen estar predispuestos a desarrollar niveles subnormales de vitamina B₁₂. En estos pacientes, pueden ser de utilidad las medidas de rutina de vitamina B₁₂ con intervalos de dos o tres años.

Cambios en el estado clínico de pacientes con diabetes tipo 2 previamente controlada- Un paciente con diabetes de tipo 2 previamente bien controlada con DBI AP 500 – 750 Metformina que desarrolla anomalías de laboratorio o enfermedad clínica (especialmente enfermedad vaga o pobremente definida) debe ser rápidamente evaluado para evidencia de cetoacidosis o acidosis láctica. La evaluación debe incluir electrolitos séricos y cetonas, glucosa sanguínea y si está indicado, pH sanguíneo, lactato, piruvato y niveles de metformina. Si ocurre acidosis de cualquier forma, DBI AP 500 – 750 Metformina debe ser detenido inmediatamente e iniciarse otras medidas correctivas apropiadas (ver también ADVERTENCIAS).

Hipoglucemia. Bajo circunstancias habituales de uso, en pacientes que reciben solo DBI AP 500 – 750 Metformina, no ocurre hipoglucemia, pero podría ocurrir cuando la ingesta calórica es deficiente, o durante el uso concomitante con otros agentes hipoglucemiantes (tales como sulfonilureas e insulina) o etanol.

Los pacientes ancianos, debilitados o malnutridos, y aquellos con insuficiencia adrenal o pituitaria o con intoxicación por alcohol son particularmente susceptibles a los efectos hipoglucemiantes. La hipoglucemia puede ser difícil de reconocer en los ancianos, y en personas que toman fármacos bloqueantes beta-adrenérgicos.

Pérdida del control de la glucosa sanguínea. Cuando un paciente estabilizado en cualquier régimen está expuesto a estrés tal como fiebre, trauma, infección o cirugía, puede ocurrir una pérdida temporaria del control de la glucemia. En tales momentos, puede ser necesario suspender DBI AP 500 – 750 Metformina y administrar insulina temporalmente. DBI AP 500 – 750 Metformina puede reinstaurarse después de que el episodio agudo sea resuelto.

La efectividad de los fármacos antidiabéticos en el descenso de la glucosa sanguínea a un nivel deseado disminuye en muchos pacientes a lo largo de un período de tiempo. Este fenómeno, el cual puede ser debido a la progresión de la enfermedad subyacente o a una respuesta disminuida al fármaco, se conoce como falla secundaria, para distinguirlo de la falla primaria, en la que el fármaco es inefectivo durante la terapia inicial. Si ocurriera falla secundaria con la monoterapia con DBI AP 500 – 750 Metformina o sulfonilurea, la terapia combinada con DBI AP 500 – 750 Metformina y sulfonilurea podría dar como resultado una respuesta.

Si ocurriera falla secundaria en la terapia combinada DBI AP 500 – 750 Metformina /sulfonilurea, podría ser necesario considerar alternativas terapéuticas que incluyan el inicio de terapia con insulina.

Pruebas de laboratorio.

La respuesta a todas las terapias para diabetes debe ser monitoreada por medidas periódicas de los niveles de glucosa y de hemoglobina glicosilada, con la meta de disminuir estos niveles hacia el rango normal. Durante la titulación inicial de la dosis, la glucosa en ayunas puede ser usada para determinar la respuesta terapéutica. Después de

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

HOSANA LAURA KELMAN
DIRECTORA TÉCNICA

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

DELEGADO RIZZO
SECRETARIO



Montpellier

cso, tanto la glucosa como la hemoglobina glicosilada deben ser monitoreadas. Las medidas de la hemoglobina glicosilada pueden ser especialmente útiles para la evaluación del control a largo plazo (ver también DOSIFICACIÓN y ADMINISTRACIÓN).

El monitoreo inicial y periódico de los parámetros hematológicos (por ej. hemoglobina/hematocrito e índices hematimétricos) y de la función renal (creatinina sérica) deben ser realizados al menos con una frecuencia anual. Aunque la anemia megaloblástica ha sido vista raramente con la terapia con metformina, si es sospechada debe excluirse deficiencia de vitamina B₁₂.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Glibenclamida. En un estudio de interacción de dosis única en pacientes con diabetes tipo 2, la coadministración de metformina y glibenclamida no dio como resultado ningún cambio en la farmacocinética ni en la farmacodinamia de metformina. Se observaron disminuciones en el AUC y la C_{máx} de glibenclamida, pero fueron altamente variables. La naturaleza de dosis única de este estudio y la falta de correlación entre los niveles de glibenclamida en sangre y los efectos farmacodinámicos, hace incierto el significado clínico de esta interacción (ver DOSIFICACIÓN y ADMINISTRACIÓN: Terapia concomitante con Metformina y sulfonilurea oral en pacientes adultos).

Furosemida. Un estudio de interacción farmacológica metformina-furosemida de dosis única en individuos adultos saludables demostró que los parámetros farmacocinéticos de ambos compuestos fueron afectados por la coadministración. La furosemida aumentó la C_{máx} en plasma y sangre de metformina en un 22% y el AUC en sangre en un 15%, sin ningún cambio significativo en la depuración renal de metformina. Cuando se administró con metformina, la C_{máx} y el AUC de furosemida fueron 31% y 12% más pequeños, respectivamente, que cuando se administró sola, y la vida media terminal disminuyó en un 32% sin ningún cambio significativo en la depuración renal de furosemida. No existe información disponible acerca de la interacción de metformina y furosemida cuando se coadministran en forma crónica.

Nifedipina. Un estudio de interacción farmacológica metformina-nifedipina de dosis única en voluntarios normales saludables demostró que la coadministración de nifedipina aumentó la C_{máx} plasmática y el AUC de metformina en un 20% y 9% respectivamente, y aumentó la cantidad excretada en la orina. El T_{máx} y la vida media no fueron afectados. La nifedipina parece mejorar la absorción de metformina. La metformina tuvo efectos mínimos sobre la nifedipina.

Fármacos catiónicos. Los fármacos catiónicos (por ej. amilorida, digoxina, morfina, procainamida, quinidina, quinina, ranitidina, triamtireno, trimetoprima o vancomicina) que son eliminados mediante secreción tubular renal, teóricamente tienen el potencial para interactuar con la metformina al competir por los sistemas comunes de transporte tubular renal. Tal interacción ha sido observada entre metformina y cimetidina oral en voluntarios normales en estudios de interacción de los fármacos metformina y cimetidina tanto de dosis única como múltiple, con un 60% de aumento en las concentraciones del pico de metformina en plasma y en sangre entera y un 40% de aumento en el AUC para metformina en plasma y sangre entera. No hubo cambio en la vida media de eliminación en el estudio de dosis única. La metformina no tuvo efectos sobre la farmacocinética de cimetidina. Aunque tales interacciones permanecen teóricas (excepto para cimetidina), se recomienda el monitoreo cuidadoso del paciente y el ajuste de la dosis de DBI AP 500 - 750 Metformina y /o el fármaco interferente en pacientes que están tomando medicaciones catiónicas que son excretadas por la vía del sistema secretor tubular proximal renal.

QUÍMICA MONTPELLIER S.A.

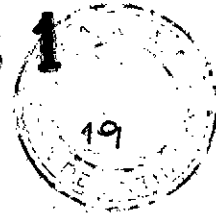
HOSANA LAURA KELMAN
DIRECTORA TÉCNICA

QUÍMICA MONTPELLIER S.A.

DR. LEONARDO RIZZO
FARMACÓLOGO



Montpellier



Otros. Ciertos fármacos tienden a producir hiperglucemia y pueden conducir a la pérdida de control de la glucemia. Estos fármacos incluyen las tiazidas y otros diuréticos, corticosteroides, fenotiazinas, productos tiroideos estrógenos, anticonceptivos orales, fenitoína, ácido nicotínico, simpaticomiméticos, fármacos bloqueantes de los canales de calcio, e isoniazida. Cuando tales fármacos son administrados a un paciente que recibe DBI AP 500 - 750 Metformina, el mismo debe ser observado cuidadosamente para la pérdida del control de la glucosa sanguínea. Cuando tales fármacos son retirados de un paciente que recibe DBI AP 500 - 750 Metformina, el paciente debe ser observado cuidadosamente para hiperglucemia.

En voluntarios sanos, la farmacocinética de metformina y propranolol y de metformina e ibuprofeno no fueron afectadas cuando se coadministraron en estudios de interacción de dosis única.

La metformina se une a las proteínas del plasma en una proporción insignificante y es por esto menos probable que interactúe con fármacos de alta unión a proteínas como salicilatos, sulfonamidas, cloranfenicol y probenecid, en comparación con las sulfonilureas, las que se encuentran ampliamente unidas a proteínas plasmáticas.

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad.

Estudios de carcinogenicidad a largo plazo han sido realizados en ratas (duración de la dosificación de 104 semanas) y ratones (duración de la dosificación de 91 semanas) a dosis de hasta e incluyendo 900 (mg/kg)/día y 1500 (mg/kg)/día, respectivamente. Estas dosis son ambas aproximadamente cuatro veces la dosis máxima recomendada en humanos, basadas en comparaciones de área superficie corporal. No se encontró evidencia de carcinogenicidad con metformina en ratones machos ni en hembras. En forma similar, no se observó potencial tumorigénico con metformina en ratas machos. Hubo, sin embargo, una incidencia aumentada de pólipos benignos de estroma uterino en ratas hembras tratadas con 900 (mg/kg)/día.

No hubo evidencia de potencial mutagénico de metformina en las siguientes pruebas in vitro: prueba de Ames (*S. typhimurium*), prueba de mutación de genes (células de linfoma de ratón), o pruebas de aberraciones cromosómicas (linfocitos humanos). Los resultados de la prueba de micronúcleos en ratón también fueron negativos.

La fertilidad de ratones machos o hembras no se vio afectada por metformina cuando se administró a dosis tan altas como 600 (mg/kg)/día, lo cual es aproximadamente tres veces la dosis máxima recomendada en humanos, basado en comparaciones de área de superficie corporal.

Embarazo.

Efectos teratogénicos: Embarazo categoría B.

Información reciente sugiere fuertemente que los niveles anormales de glucosa en sangre durante el embarazo están asociados a una incidencia más alta de anomalías congénitas. La mayoría de los expertos recomiendan que se utilice insulina durante el embarazo para mantener los niveles de glucosa en sangre tan cercanos a lo normal como sea posible. Dado que los estudios de reproducción no siempre son predictivos de la respuesta humana, DBI AP 500 - 750 Metformina no debe ser utilizado durante el embarazo a menos que sean claramente necesarios. No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas con DBI AP 500 - 750 Metformina. La metformina no fue teratogénica en ratas y conejos a dosis de hasta 600 (mg/kg)/día. Esto representa una exposición de alrededor de dos y seis veces la dosis máxima recomendada en humanos basado en comparaciones de área de superficie corporal para ratas y conejos, respectivamente. La determinación de las concentraciones fetales demostró una barrera placentaria parcial a la metformina.

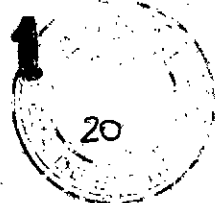
QUIMICA MONTPELLIER S.A.

ROSAN LARA KELMAN
DIRECTORA TÉCNICA

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

DR. LEONARDO RIZZO
FARMACÓLOGO

 **Montpellier**



Lactancia materna.

Los estudios en ratas lactantes muestran que la metformina se excreta por la leche y alcanza niveles comparables a los del plasma. Estudios similares no han sido conducidos en madres en lactancia. Dado que puede existir un potencial para hipoglucemia en lactantes, debe tomarse una decisión sobre si discontinuar la lactancia o discontinuar el fármaco, tomando en cuenta la importancia del fármaco para la madre. Si se discontinúa DBI AP 500 – 750 Metformina, y si la dieta sola es inadecuada para controlar la glucosa en sangre, debe considerarse la terapia con insulina.

Uso pediátrico.

La seguridad y la efectividad de DBI AP 500 – 750 Metformina en pacientes pediátricos no han sido establecidas.

Uso geriátrico.

Los estudios clínicos controlados de metformina no incluyeron números suficientes de pacientes mayores para determinar si responden en forma diferente a los pacientes más jóvenes, aunque otras experiencias clínicas informadas no han identificado diferencias entre las respuestas de los pacientes mayores y los más jóvenes. Se sabe que la metformina es sustancialmente excretada por el riñón y dado que el riesgo de reacciones adversas serias al fármaco es mayor en pacientes con función renal deteriorada, DBI AP 500 – 750 Metformina sólo debe ser utilizado en pacientes con función renal normal (ver CONTRAINDICACIONES, ADVERTENCIAS, y FARMACOLOGÍA CLÍNICA: Farmacocinética) debido a que el envejecimiento está asociado con función renal reducida, DBI AP 500 – 750 Metformina debe ser utilizado con precaución a medida que la edad aumenta. Debe tenerse cuidado en la selección de la dosis y basarse en un monitoreo cuidadoso y regular de la función renal. Generalmente, los pacientes mayores no deben titularse hasta la dosis máxima de DBI AP 500 – 750 Metformina (ver también ADVERTENCIAS y DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN).

REACCIONES ADVERSAS

En un estudio clínico a doble ciego, de metformina en pacientes con diabetes tipo 2, un total de 141 pacientes recibieron terapia con metformina (hasta 2550 mg/día) y 145 pacientes recibieron placebo. Las reacciones adversas informadas en más del 5% de los pacientes con metformina y que fueron más comunes en los pacientes tratados con metformina que en los tratados con placebo, se enumeran en la Tabla 11.

Tabla 10. Reacciones Adversas Más Comunes (>5,0 por ciento) en un Estudio Clínico Controlado por Placebo de Monoterapia con Metformina*

Reacción adversa	Monoterapia con Metformina (n = 141)	Placebo (n = 145)
	% de pacientes	
Diarrea	53,2	11,7
Náuseas/vómitos	25,5	8,3
Flatulencia	12,1	5,5
Astenia	9,2	5,5
Indigestión	7,1	4,1
Molestias abdominales	6,4	4,8
Dolor de cabeza	5,7	4,8

*Reacciones que fueron más comunes en los pacientes tratados con metformina que en los tratados con placebo.

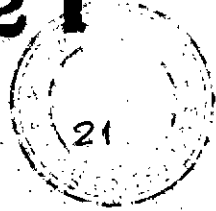
QUIMICA MONTPELLIER S.A.

HOSANA LAURA KELMAN
DIRECTORA TÉCNICA

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

DR. LEONARDO RIZZO
APODERADO





La diarrea condujo a la discontinuación de la medicación del estudio en 6% de los pacientes tratados con metformina. Adicionalmente, las siguientes reacciones adversas fueron informadas en $\geq 1,0 - \leq 5,0\%$ de los pacientes con metformina y fueron más comúnmente informadas con metformina que con placebo: heces anormales, hipoglucemia, mialgia, vértigo, disnea, trastornos en las uñas, rash, aumento de la sudoración, disgeusia, malestar torácico, escalofríos, síndrome gripal, rubor, palpitaciones.

En estudios clínicos realizados en pacientes con diabetes de tipo 2 con metformina bajo formulación de acción prolongada controlados activamente y por placebo. Las reacciones adversas informadas en más del 5% y que fueron más comunes que en los tratados con placebo, se enumeran en la Tabla 12.

Tabla 11. Reacciones Adversas Más Comunes (>5,0 Por ciento) en Estudios Clínicos Controlados por Placebo de Metformina formulación de acción prolongada *

	Metformina formulación de acción prolongada (n = 781)	Placebo (n = 195)
Reacción adversa	% de pacientes	
Diarrea	9,6	2,6
Nauseas/Vómitos	6,5	1,5

*Reacciones que fueron más comunes en los pacientes tratados con metformina bajo formulación de acción prolongada que en los tratados con placebo.

La diarrea condujo a la discontinuación de la medicación del estudio en 0,6% de los pacientes tratados con metformina bajo formulación de acción prolongada. Adicionalmente, las siguientes reacciones adversas fueron informadas en $\geq 1,0 - \leq 5,0\%$ de los pacientes de metformina bajo formulación de acción prolongada y fueron más comúnmente informadas con metformina bajo formulación de acción prolongada que con placebo: dolor abdominal, constipación, distensión abdominal, dispepsia/acidez, flatulencia, mareos, dolor de cabeza, infección del tracto respiratorio superior, disgeusia.

Pacientes pediátricos.

En estudios clínicos con metformina en pacientes pediátricos con diabetes de tipo 2, el perfil de reacciones adversas fue similar al observado en adultos.

SOBREDOSIFICACIÓN:

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o 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*

Ha ocurrido sobredosis con clorhidrato de metformina, incluyendo la ingesta de cantidades mayores a 50 gramos. Se informó hipoglucemia en aproximadamente el 10% de los casos, pero no se estableció asociación causal con el clorhidrato de metformina. Se informó acidosis láctica en aproximadamente el 32% de los casos de sobredosis de metformina (ver ADVERTENCIAS). La metformina es dializable con una depuración de hasta 170 ml/min bajo buenas condiciones hemodinámicas. Por esto, la hemodiálisis puede ser de utilidad para eliminar el fármaco acumulado de pacientes en quienes se sospecha sobredosis de metformina.

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

ROSANA LAURA KELMAN
DIRECTORA TÉCNICA

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

DR. LEONARDO RIZZO
APOBTECADO



ORIGINAL

7221

22

PRESENTACIONES

DBI AP 500 Metformina Comprimidos recubiertos de acción prolongada: Envases conteniendo 20, 30, 60 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos de acción prolongada.

DBI AP 750 Metformina Comprimidos recubiertos de acción prolongada: Envases conteniendo 30, 60 y 100 comprimidos recubiertos de acción prolongada.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar en lugar seco a temperatura ambiente. 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

QUÍMICA MONTPELLIER S.A.

Virrey Liniers 673 (C1220AAC) Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Directora Técnica:

Rosana L. Kelman, Farmacéutica y Bioquímica

“Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud”

Certificado N°: 42.483

Fecha de última revisión: / /

QUÍMICA MONTPELLIER S.A.

ROSANA LAURA KELMAN
DIRECTORA TÉCNICA

QUÍMICA MONTPELLIER S.A.

DR. LEONARDO RIZZO
ABOGADO



Montpellier