



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° 6907

BUENOS AIRES, 11 OCT 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-021377-10-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto METFORMIN TEMIS / METFORMINA CLORHIDRATO; METFORMIN TEMIS 850 mg / METFORMINA CLORHIDRATO; METFORMIN 1 g / METFORMINA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 500 mg; COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 850 mg; 1 g; respectivamente, autorizado por el Certificado N° 44.396.

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 42 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° 6907

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 2 a 22, desglosando de fojas 2 a 8, para la Especialidad Medicinal denominada METFORMIN TEMIS / METFORMINA CLORHIDRATO; METFORMIN TEMIS 850 mg / METFORMINA CLORHIDRATO; METFORMIN 1 g / METFORMINA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 500 mg; COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 850 mg; 1 g; respectivamente, propiedad de la firma LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 44.396 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; gírese al Departamento de Registro a sus efectos, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de

AD



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° **6907**

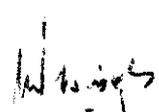
la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese
PERMANENTE.

Expediente N° 1-0047-0000-021377-10-6

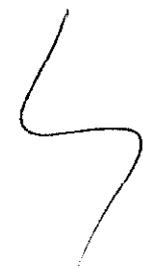
DISPOSICIÓN N°

6907

nc


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.





66907



PROYECTO DE PROSPECTO
METFORMÍN TEMIS
METFORMIN TEMIS 850
METFORMIN TEMIS 1 g
METFORMINA CLORHIDRATO
Comprimidos
Comprimidos Recubiertos

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido de 500 mg contiene:

Metformina clorhidrato	500,00 mg
Almidón pregelatinizado	42,00 mg
Povidona	42,00 mg
Celulosa microcristalina	112,50 mg
Estearato de magnesio	3,50 mg

Cada comprimido recubierto de 850 mg, contiene:

Metformina clorhidrato	850,000 mg
Celulosa Microcristalina	191,250 mg
Almidón pregelatinizado	71,400 mg
Povidona	71,400 mg
Estearato de magnesio	5,950 mg
Eudragit L 30 D	55,300 mg
Bióxido de titanio	20,300 mg
Azul brillante laca Aluminica	1,830 mg
Polietilenglicol 6000	5,580 mg
Antiespumante AF	0,190 mg
Talco	27,500 mg
Hidróxido de sodio	0,025 mg

Cada comprimido recubierto de 1 g, contiene :

Metformina clorhidrato	1.000,00 mg
Celulosa microcristalina	170,00 mg
Croscarmelosa sódica	39,00 mg
Povidona	65,00 mg
Estearato de magnesio	13,00 mg
Talco	68,33 mg
Eudragit L-30 D	111,45 mg
Óxido de hierro amarillo	2,50 mg
Polietilenglicol 6000	11,25 mg
Dióxido de titanio	24,44 mg
Hidróxido de sodio	0,15 mg
Antiespumante AF	0,375 mg

ACCION TERAPEUTICA

Hipoglucemiante oral. Código ATC: A10BA02.

INDICACIONES

Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, sobre todo en pacientes con sobrepeso, cuando la dieta indicada y el ejercicio físico no alcanzan por si solos para lograr un control glucémico adecuado. En adultos, METFORMIN TEMIS puede utilizarse como monoterapia o en combinación con otros hipoglucemiantes orales, o con insulina.

Apals
LABORATORIOS TEMIS COSTALO S.A.
Dra. JULIANA GABOR
DIRECTORA TÉCNICA-APODERADA
M.N. N°12015

En niños a partir de 10 años de edad y adolescentes, METFORMIN TEMIS puede utilizarse como monoterapia o en combinación con insulina.

Se ha observado una disminución de las complicaciones diabéticas en pacientes diabéticos de tipo 2 con sobrepeso en tratamiento con metformina como monoterapia, luego del fracaso de la dieta.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN. MODO DE ADMINISTRACIÓN

La posología será establecida por el médico según el cuadro clínico. Como orientación se sugiere:

Monoterapia y combinación con otros agentes hipoglucemiantes orales

- La dosis inicial sugerida es un comprimido de 500 mg u 850 mg de METFORMIN TEMIS 2 ó 3 veces al día junto con o después de las comidas.
- Luego de 10 a 15 días de tratamiento, la dosis deberá ajustarse en función de los niveles de glucemia. Un incremento paulatino de la dosis puede mejorar la tolerabilidad gastrointestinal.
- La dosis máxima diaria recomendada de Metformina es de 3 g repartidos en tres tomas.
- Si se pretende cambiar a partir de otro hipoglucemiante oral, debe dejar de tomarse éste e iniciar el tratamiento con METFORMIN TEMIS con las dosis indicadas anteriormente.

Combinación con Insulina

- La Metformina y la Insulina pueden asociarse para obtener un mejor control glucémico. La posología de inicio usual es la que se indica más arriba, ajustando la dosis de insulina según los niveles de glucemia.

Ancianos

- La dosis de Metformina debe ajustarse en relación a la función renal del paciente. Debido a la posible reducción de la función renal en los pacientes de edad avanzada, es necesario realizar evaluaciones frecuentes de la misma en pacientes ancianos tratados con METFORMIN TEMIS. Ver Precauciones.

Niños y adolescentes:

Monoterapia y combinación con insulina:

- METFORMIN TEMIS puede administrarse a niños a partir de 10 años de edad y adolescentes.
- La dosis inicial habitual es de 500 mg o de 850 mg de METFORMIN TEMIS una vez al día, junto con o después de las comidas.
- Después de 10-15 días de tratamiento, se debe ajustar la dosis en función de los niveles de glucemia. Un incremento paulatino de la dosis puede mejorar la tolerabilidad gastrointestinal.

La dosis máximarecomendada de hidrocloreuro de metformina es de 2 g diarios, repartidos en 2 ó 3 tomas.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

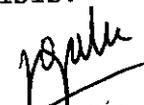
Acción Farmacológica

La Metformina pertenece al grupo de las biguanidas, disminuye los niveles basales y post prandiales de glucemia. No estimula la liberación de Insulina, por lo que no produce hipoglucemia.

La Metformina puede actuar vía tres mecanismos:

1. Reducción de la producción hepática de glucosa mediante la inhibición de la gluconeogénesis y la glucogenólisis.




LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A.
Dra. JULIANA GABOR
DIRECTORA TÉCNICA-APODERADA
M.N. N°12015

2. En el músculo, aumentando la sensibilidad a la insulina, favoreciendo la captación y la utilización periférica de glucosa.
3. Retraso de la absorción intestinal de la glucosa.

La metformina estimula la síntesis intracelular del glucógeno, actuando sobre la glucógeno sintetasa.

La metformina incrementa la capacidad de transporte de todos los tipos de transportadores de membrana de glucosa (GLUT).

En humanos, independientemente de su actividad sobre la glucemia, la Metformina posee un efecto favorable sobre el metabolismo de los lípidos, hecho demostrado con dosis terapéuticas en ensayos clínicos controlados a medio o largo plazo: Reduce el colesterol total, LDL y los niveles de triglicéridos.

Farmacocinética

Absorción: Luego de una dosis oral de Metformina la concentración máxima en plasma se alcanza a las 2,5 horas. La biodisponibilidad de metformina es aproximadamente del 50 al 60 % en sujetos sanos. Tras una dosis oral, la fracción no absorbida recuperada en las heces fue del 20-30 %. El estado estacionario se alcanza a las 24 - 48 hs y es generalmente menor a 1 µg/ml. En los ensayos clínicos controlados, los niveles plasmáticos máximos de metformina (Cmax) no exceden los 4 µg/ml, incluso con dosis máximas. El mecanismo es saturable y no lineal. Los alimentos disminuyen la cantidad y retardan la absorción de metformina.

Distribución: La Metformina se une muy escasamente a proteínas plasmáticas. La Metformina se distribuye dentro de los eritrocitos. El pico sanguíneo es inferior al pico plasmático, y aparece aproximadamente en el mismo momento. El volumen de distribución oscila entre 63 y 276 litros.

Metabolismo: La Metformina se excreta inalterada por la orina, no se han identificado metabolitos.

Eliminación: El clearance renal de la Metformina es superior 400 ml/min, indicando que es eliminada por filtración glomerular y secreción tubular. La vida media es aproximadamente 6,5 hs después de una dosis oral. En caso de alteración de la función renal, el clearance se reduce de manera proporcional al de la creatinina, con lo que se prolonga la vida media de eliminación, conduciendo a un aumento de los niveles de metformina en plasma.

Niños y adolescentes:

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

Ensayo de dosis múltiples: La información está limitada a un estudio. Tras la administración de dosis repetidas de 500 mg, dos veces al día (BID) durante 7 días en pacientes pediátricos, la concentración plasmática máxima (Cmax) y la exposición sistémica (área bajo la curva) se redujeron aproximadamente en un 33 % y un 40 % respectivamente en comparación con los pacientes diabéticos adultos que recibieron dosis repetidas de 500 mg BID durante 14 días. Dado que la dosis se ajusta individualmente según un control glucémico, este hecho posee una relevancia clínica limitada.

Datos preclínicos sobre seguridad

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



CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad conocida a la droga o a algunos de los componentes de la formulación.
- Cetoacidosis diabética, pre-coma diabético.
- Insuficiencia renal (ej.: Niveles de creatinina mayores a 135 $\mu\text{mol/l}$ en hombres y mayores a 110 $\mu\text{mol/l}$ en mujeres o clearance de creatinina menor a 60 ml/min).
- Estados agudos que pueden alterar la función renal: Deshidratación, infecciones severas, shock, administración endovenosa de compuestos de contraste iodados.
- Enfermedades agudas o crónicas que pueden causar estados de hipoxia tisular como ser: Insuficiencia cardíaca o respiratoria, infarto de miocardio reciente, shock.
- Insuficiencia hepática, intoxicación alcohólica, alcoholismo.
- Lactancia.

PRECAUCIONES

Acidosis láctica

Es una complicación metabólica infrecuente pero grave, que puede aparecer en caso de acumulación de Metformina en el organismo.

Los casos descritos de acidosis láctica notificados en pacientes tratados con Metformina han aparecido principalmente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal marcada. La incidencia de la acidosis láctica puede y debe reducirse evaluando también otros factores de riesgo asociados como diabetes mal controlada, cetosis, ayuno prolongado, consumo excesivo de alcohol, insuficiencia hepática y cualquier estado asociado con hipoxia.

Diagnóstico:

Debe tenerse en cuenta el riesgo de acidosis láctica en presencia de signos inespecíficos como calambres musculares con trastornos digestivos, dolor abdominal y astenia grave.

La acidosis láctica se caracteriza por disnea, dolor abdominal e hipotermia seguidos por coma. Los hallazgos de diagnóstico de laboratorio incluyen pH sanguíneo bajo, niveles de lactato en plasma superiores a 5 mmol/l, y un aumento del desequilibrio aniónico (anión gap) y del cociente lactato/piruvato. Si se sospecha la presencia de acidosis metabólica, debe interrumpirse el tratamiento con metformina y hospitalizar al paciente inmediatamente.

Función renal

Dado que la Metformina se elimina por vía renal, deben controlarse los niveles de creatinina sérica antes de iniciar el tratamiento y vigilarse luego regularmente:

- Al menos una vez al año en pacientes con función renal normal
- Al menos 2 ó 4 veces al año en pacientes con valores aumentados de creatinina sérica y en ancianos.

En pacientes de edad avanzada la disminución de la función renal es asintomática pero frecuente.

Debe prestarse especial atención a aquellas situaciones en las que la función renal puede alterarse, por ejemplo cuando se inicia un tratamiento con antihipertensivos, diuréticos o antiinflamatorios no esteroideos.

Administración de medios de contraste iodados

Dado que la administración intravenosa de medios de contraste iodados puede causar insuficiencia renal, la Metformina debe discontinuarse antes de realizar el estudio y no se debe retomar el tratamiento hasta 48 hs después, luego de haber evaluado la función renal y comprobado que es normal.



Cirugía

La Metformina debe discontinuarse 48 hs antes de una cirugía con anestesia general, espinal o peridural, y usualmente no debe retomarse el tratamiento hasta 48 hs después de la cirugía o a la instauración de la alimentación oral y solamente en el caso de que se haya constatado la normalidad de la función renal.

Embarazo y lactancia

Hasta la fecha no se cuenta con suficientes datos epidemiológicos por lo cual no se recomienda el uso de METFORMIN TEMIS durante el embarazo. Los estudios realizados en animales no indican efectos perjudiciales en el embarazo, el desarrollo embrionario y fetal, el parto o el desarrollo postnatal.

Cuando la paciente planea el embarazo y durante el mismo, no debe tratarse la diabetes con Metformina sino con Insulina, para evitar las malformaciones que pueden derivar de niveles de glucemia aumentados.

Durante la lactancia debe administrarse con precaución y evaluarse la relación riesgo-beneficio. Durante este período está recomendado el uso de insulina y no de hipoglucemiantes orales.

Uso en niños y adolescentes

El diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 debe ser confirmado antes de iniciar el tratamiento con metformina.

No se han descrito efectos de metformina sobre el crecimiento o la pubertad, en los ensayos clínicos controlados de un año de duración, pero no se dispone de datos a largo plazo al respecto. Por consiguiente, se recomienda realizar un seguimiento riguroso de los parámetros correspondientes en los niños en tratamiento con metformina, especialmente antes de la pubertad.

Niños entre 10 y 12 años de edad:

En los ensayos clínicos controlados llevados a cabo en niños y adolescentes, solamente se incluyeron 15 individuos con edades comprendidas entre 10 y 12 años. Aunque la eficacia y seguridad de metformina en estos niños no difiere de la observada en niños mayores de 12 años y adolescentes, se recomienda especial precaución al prescribirla a niños con edades comprendidas entre 10 y 12 años.

Uso en ancianos

Se recomienda empezar con dosis bajas, debido a la posibilidad de intolerancia gastrointestinal, y ajustar la dosis de acuerdo al clearance renal.

Uso en pacientes con insuficiencia renal o hepática

Está contraindicado.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Metformina en monoterapia no produce hipoglucemia y por tanto no produce ningún efecto en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, se debe advertir al paciente de los riesgos de aparición de hipoglucemia cuando metformina se utiliza en combinación con otros antidiabéticos (sulnonilureas, insulina, repaglinida)

Otras precauciones

- Todos los pacientes deben continuar con una dieta con distribución adecuada de la ingesta de carbohidratos. Los pacientes con sobrepeso deben continuar con la dieta restringida en calorías.
- Los análisis sanguíneos usuales para el control de la diabetes debe realizarse normalmente.



- La Metformina sola no es causa de hipoglucemia, no obstante se recomienda precaución cuando se la usa asociada a insulina o sulfonilureas.

No se recomienda el uso concomitante de:

- **Alcohol:** La intoxicación alcohólica aguda se asocia con un incremento en el riesgo de acidosis láctica, particularmente en casos de ayuno, desnutrición o insuficiencia hepática.

Es necesario evitar el consumo de alcohol o medicamentos que lo contengan.

- **Medios de contraste iodados:** La administración intravenosa de medios de contraste yodados puede producir fallo renal, que desemboque en la acumulación de metformina y un mayor riesgo de acidosis láctica. Se debe interrumpir el tratamiento con metformina antes del estudio y no se debe reiniciar hasta 48 horas después y sólo tras haber re-evaluado la función renal y haber comprobado que es normal. Ver Precauciones.

Interacciones medicamentosas

- **Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina:** Pueden reducir los niveles de glucemia. Por esta razón, puede ser necesario ajustar la dosis de METFORMIN TEMIS durante y después de la adición o interrupción de la terapia con estos medicamentos.
- **Los glucocorticoides (vías sistémica y local), agonistas beta-2, y los diuréticos:** Poseen actividad hiperglucemiante intrínseca. Se debe informar al paciente y realizar un seguimiento más riguroso de la glucemia, especialmente al principio del tratamiento. Si es necesario, se deberá ajustar la posología de METFORMIN TEMIS durante el tratamiento con el otro medicamento y tras su retirada.

REACCIONES ADVERSAS

- **Trastornos gastrointestinales como:** Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y pérdida del apetito son muy frecuentes (>10%). Aparecen en general durante el inicio del tratamiento y remiten espontáneamente en la mayoría de los casos. Para prevenirlos se recomienda administrar Metformina en 2 ó 3 tomas diarias durante o después de las comidas. Un paulatino incremento en la dosis también puede ayudar a mejorar la tolerancia gastrointestinal.
- **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** Muy raras: reacciones cutáneas tales como eritema, prurito, urticaria
- **Absorción reducida de Vitamina B12 y disminución de sus niveles en sangre:** Se ha observado en pacientes tratados con Metformina por largos períodos. Se recomienda considerar esta posible etiología en pacientes que presenten anemia megaloblástica.
- Raramente se ha observado acidosis láctica (0,03 casos/1000 pacientes año).
- **Trastornos hepato biliares:** Aisladamente se ha reportado alteración en las pruebas de función hepática o bien hepatitis, que se resuelven tras la discontinuación del tratamiento con metformina.
- **Niños y adolescentes**
En los datos publicados y post-comercialización y en los ensayos clínicos controlados realizados en un número limitado de pacientes pediátricos con edades comprendidas entre 10-16 años tratados durante un año, las reacciones adversas notificadas fueron similares en naturaleza y gravedad a las notificadas en adultos.

A

5

Palu

LABORATORIO TEMIS LOSTALÓ S.A.
Dra. JULIANA GABOR
DIRECTORA TÉCNICA-APODERADA
M.N. N°12015



SOBREDOSIFICACIÓN

No se ha reportado hipoglucemia aún con dosis que alcancen los 85 g de Metformina, pero sí se ha presentado acidosis láctica. Se trata de una emergencia médica y debe ser tratada en el hospital. El método más efectivo para remover la Metformina y el lactato es la hemodiálisis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011)4962-6666/2247

Hospital A.Posadas: (011)4654-6648/4658-7777

PRESENTACIONES

METFORMIN TEMIS: Envases conteniendo 20,30,40,50,60,70,80,90, 100 y 120 comprimidos.

METFORMIN TEMIS 850: Envases conteniendo 30, 60 y 100 comprimidos recubiertos.

METFORMIN TEMIS 1 g: Envases conteniendo 10,30, 60 y 90 comprimidos recubiertos.

CONSERVAR A TEMPERATURA INFERIOR A 30°C

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PODRÁ REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.
CERTIFICADO N° 44.396.

LABORATORIOS TEMIS LOSTALO S.A., Zepita 3178 (C1285ABF), Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Juliana Gabor, Farmacéutica

FECHA DE LA ÚLTIMA REVISIÓN:


LABORATORIOS TEMIS LOSTALO S.A.
Dra. JULIANA GABOR
DIRECTORA TÉCNICA-APODERADA
M.N. N°12015