



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Disposición

Número:

Referencia: EX-2024-35516514-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2024-35516514-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 prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada D.B.I. / METFORMINA CLORHIDRATO; forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, METFORMINA CLORHIDRATO 500 mg; aprobada por Certificado N° 39.925

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 Investigación Clínica y Gestión del 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:

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°. – Autorízase a la firma QUÍMICA MONTPELLIER S.A. propietaria de la Especialidad

Medicinal denominada D.B.I. / METFORMINA CLORHIDRATO; forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, METFORMINA CLORHIDRATO 500 mg; el nuevo prospecto obrante en el documento IF- 2024-41073020-APN-DERM#ANMAT y la información para el paciente en el documento IF-2024-41072982-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 39.925 cuando el mismo se presente acompañado de la copia de la presente disposición.

ARTICULO 3º. – Regístrese, notifíquese al interesado de la presente Disposición conjuntamente con el prospecto e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2024-35516514-APN-DGA#ANMAT

LG

Mbv

Digitally signed by PEARSON Enriqueta María
Date: 2024.04.29 14:51:15 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.29 14:51:17 -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 prescrito sólo para su problema médico actual.

No lo recomiende a otras personas"

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene: metformina clorhidrato 500 mg.

Excipientes: croscarmelosa 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.® es un medicamento que contiene el principio activo metformina. Pertenece al grupo de medicamentos denominado "biguanidas" y se utiliza 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, en combinación con otros agentes antidiabéticos orales o con insulina.
- En niños, a partir de los 10 años de edad, los comprimidos de metformina se pueden usar como monoterapia o en combinación 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 excipientes.
- Si tiene problemas en el hígado (insuficiencia hepática).
- Si tiene problemas en los riñones (insuficiencia renal grave).
- Si tiene diabetes no controlada, por ejemplo, si presenta hiperglucemia severa (nivel elevado de glucosa en la sangre), náuseas, vómitos, diarrea, pérdida rápida de peso,

IF-2024-36121858-APN-DGA#ANMAT

acidosis láctica o cetoacidosis. Los síntomas incluyen dolor de estómago, respiración rápida y profunda, somnolencia o aliento con un olor a fruta.

- Si se ha deshidratado, tal como ocurre en una diarrea prolongada, o si ha vomitado de manera reiterada.
- Si tiene una infección grave, que pudiera afectar a los pulmones o riñones.
- Si tiene, o ha tenido recientemente problemas cardíacos agudos, problemas circulatorios graves o dificultades para respirar.
- Si ingiere alcohol de manera excesiva.
- Si es menor de 10 años.

Tenga especial cuidado con D.B.I.® y ante cualquier duda consulte a su médico:

- Riesgo de acidosis láctica: los comprimidos de metformina pueden causar un efecto adverso 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, la ingesta de alcohol, la deshidratación, problemas hepáticos y cualquier condición médica en la que una parte del cuerpo tenga un suministro reducido de oxígeno (como en la cardiopatía aguda grave).
- Si usted tiene una condición que puede estar asociada con la deshidratación, por ej.: vómitos, diarrea, fiebre, exposición al calor o si usted bebe menos líquido de lo habitual, deje de tomar los comprimidos de D.B.I.®.
- 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 coma. Los síntomas de la acidosis láctica incluyen: vómitos, dolor abdominal, calambres musculares, malestar general, cansancio, dificultad para respirar, disminución de la temperatura corporal y de la frecuencia cardíaca.
- Si debe someterse a un examen (por ej.: radiografía o una exploración que implique la utilización de medicamentos de contraste con yodo).
- Si tiene que ser sometido a una cirugía.

Los comprimidos de D.B.I.® por sí mismos no causan hipoglucemia (bajo nivel de glucosa en la sangre). Sin embargo, si toma D.B.I.® junto con otros medicamentos para tratar la diabetes (por ej.: sulfonilureas, insulina, meglitinidas), existe el 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, deberá comer o beber algo que contenga azúcar.

- Debe seguir los consejos dietéticos que su médico le haya indicado y asegúrese de comer hidratos de carbono regularmente durante el día.

Toma o uso de otros medicamentos:

IF-2024-36121858-APN-DGA#ANMAT

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 D.B.I.® y viceversa; en especial:

- Diuréticos como la furosemida (utilizados para aumentar la excreción de orina).
- Antiinflamatorios no esteroideos como ibuprofeno, e inhibidores COX-2, como celecoxib (utilizados para tratar el dolor y la inflamación).
- Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina II (utilizados para tratar la presión arterial elevada).
- Epinefrina y dopamina (utilizados para tratar alteraciones cardíacas y la presión arterial baja).
- Agonistas beta-2 como el salbutamol o la terbutalina (utilizados para tratar el asma).
- Corticosteroides (utilizados para tratar una variedad de afecciones, por ej.: inflamación severa de la piel o el asma).
- Medicamentos que pueden alterar la concentración de metformina en la sangre, especialmente si tiene la función renal reducida (por ej.: verapamilo, rifampicina, cimetidina, dolutegravir, ranolazina, trimetoprima, vandetanib, isavuconazol, crizotinib y olaparib).
- Otros medicamentos utilizados para tratar la diabetes.

Niños y adolescentes:

El uso de D.B.I.® está contraindicado en niños menores de 10 años.

Embarazo y lactancia:

Si está embarazada o en período de lactancia; cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento.

Pacientes con problemas en los riñones:

Es posible que su médico modifique la dosis en caso de insuficiencia renal.

Pacientes con problemas en el hígado:

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

Pacientes de edad avanzada:

Es posible que su médico modifique la dosis.

Conducción y uso de máquinas:

Los comprimidos de D.B.I.® no causan hipoglucemia (bajo nivel de glucosa en la sangre); por lo tanto, no afecta la capacidad para conducir o usar maquinaria. Sin embargo, debe

IF-2024-36121858-APN-DGA#ANMAT

tener en cuenta que si toma D.B.I.® junto con otros medicamentos para tratar la diabetes (por ej.: sulfonilureas, insulina o meglitinidas) existe el riesgo de hipoglucemia. No conduzca ni utilice máquinas si experimenta este cuadro.

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.

Tome siempre este medicamento exactamente como se describe en este prospecto o como su médico le haya indicado.

Dosis recomendada:

Niños a partir de los 10 años: 500 mg, una vez al día. La dosis máxima diaria es de 2.000 mg.

Adultos: 500 mg, dos o tres veces al día. La dosis máxima diaria es de 3.000 mg.

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

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

Tome D.B.I.® durante o después de la comida. Esto evitará que tenga efectos adversos.

No triture ni mastique los comprimidos; tómelos con un vaso de agua.

Evite el consumo excesivo de alcohol mientras esté tomando D.B.I.®, debido a que puede aumentar el riesgo de desarrollar acidosis láctica.

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

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 (vómitos, dolor de estómago, calambres musculares, malestar generalizado con cansancio severo y dificultad para respirar); otros síntomas son la reducción de la temperatura corporal y de la frecuencia cardíaca. Si experimenta algunos de estos síntomas, debe buscar atención médica de inmediato, ya que la acidosis láctica puede conducir al coma.

IF-2024-36121858-APN-DGA#ANMAT

Si olvidó tomar D.B.I.®:

Si olvidó tomar una dosis, tómela tan pronto como lo recuerde. No obstante, si se encuentra próximo a la siguiente toma, omita la dosis olvidada y continúe con el esquema habitual. No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Si deja de tomar D.B.I.®:

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

Si tiene alguna 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 adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Un efecto adverso muy raro pero muy grave es la acidosis láctica. Si esto sucede debe dejar de tomar D.B.I.® y contactar a un médico o dirigirse al hospital más cercano de inmediato, ya que la acidosis láctica puede provocar coma.

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

- Efectos adversos muy frecuentes:
 - Alteraciones digestivas: náuseas, vómitos, diarrea, dolor de estómago, pérdida de apetito.
- Efectos adversos frecuentes:
 - Alteración del gusto.
 - Disminución del nivel de vitamina B12.
- Efectos adversos muy raros:
 - Acidosis láctica. Alteraciones hepáticas (inflamación del hígado; esto puede causar cansancio, pérdida de apetito, pérdida de peso, con o sin coloración amarillenta de la piel o de los ojos).
 - Reacciones cutáneas: enrojecimiento de la piel (eritema), picazón o sarpullido con picazón (urticaria).

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

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.

IF-2024-36121858-APN-DGA#ANMAT

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 MONTEPELLIER S.A.

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

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

QUIMICA MONTEPELLIER S.A.

M. GUADALUPE ARCOYO MOLAS,
CO-DIRECTORA TÉCNICA

QUIMICA MONTEPELLIER S.A.

ROSANA LAURA KELMAN
APODERADA

IF-2024-36121858-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Información para el paciente Expediente Electrónico EX-2024-35516514- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.22 19:34:21 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.22 19:34:21 -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, povidona 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, en combinación con otros agentes antidiabéticos orales o con insulina.
- En niños a partir de los 10 años de edad, 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:

IF-2024-36121858-APN-DGA#ANMAT

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 sola, mostró:

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

IF-2024-36121858-APN-DGA#ANMAT

- Reducción significativa en el riesgo absoluto de infarto de miocardio: eventos de metformina 11 eventos/1.000 pacientes-año, dieta sola 18 eventos/1.000 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 (Cmax) se alcanza en aproximadamente 2,5 horas (Tmax).

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 (Cmáx) 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.

IF-2024-36121858-APN-DGA#ANMAT

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 ≥ 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.
- Si se pretende la transferencia de otro agente antidiabético oral, se debe suspender el otro agente e iniciar la metformina a la dosis indicada anteriormente.

Combinación con insulina:

IF-2024-36121858-APN-DGA#ANMAT

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	Consideraciones adicionales
60 - 89	3.000 mg	La reducción de la dosis puede considerarse en relación con la disminución de la función renal.
45 - 59	2.000 mg	Los factores que pueden aumentar el riesgo de acidosis láctica deben revisarse antes de considerar el inicio de la metformina.
30 - 44	1.000 mg	La dosis inicial es, como máximo, la mitad de la dosis máxima
< 30	-	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.

Forma de administración: la metformina es para uso oral.

IF-2024-36121858-APN-DGA#ANMAT

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).
- 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

- El riesgo de desarrollar niveles reducidos/bajos de vitamina B12 o deficiencia de vitamina B12 aumenta con dosis más elevadas de metformina o mayor duración del tratamiento y en pacientes con factores de riesgo que se sabe que causan deficiencia de vitamina B12. Los niveles de vitamina B12 deben controlarse en pacientes con sospecha de deficiencia de vitamina B12, como aquellos con síntomas de anemia o neuropatía, y debe considerarse el control periódico de vitamina B12 en pacientes con factores de riesgo de deficiencia de vitamina B12.

La terapia con metformina debe continuarse mientras sea tolerada y no esté contraindicada, con el tratamiento correctivo apropiado para la deficiencia de vitamina B12 de acuerdo con las guías clínicas actuales.

- 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.

IF-2024-36121858-APN-DGA#ANMAT

Los medicamentos que pueden alterar de manera aguda la función renal (tales como los antihipertensivos, los diuréticos y los antiinflamatorios no esteroideos) 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.

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.

QUÍMICA MONTPELLIER S. A.

ROSANA LAURA KELMAN
APODERADA

QUÍMICA MONTPELLIER S. A.

M. GUADALUPE ARROYO MOLAS
CO-DIRECTORA TÉCNICA

IF-2024-36121858-APN-DGA#ANMAT

- 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 calorías.
- 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 encuentre 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

IF-2024-36121858-APN-DGA#ANMAT

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. Agonistas beta-2 como el salbutamol o la terbutalina.
- Transportadores de cationes orgánicos (OCT): la metformina es un sustrato de ambos transportadores OCT1 y OCT2. Administración conjunta de metformina con:
 - Inhibidores de la OCT1 (como el verapamilo) pueden reducir la eficacia de la metformina.
 - Inductores de OCT1 (como la rifampicina) pueden aumentar la absorción gastrointestinal y la eficacia de la metformina.
 - 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.
 - 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 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 y 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

IF-2024-36121858-APN-DGA#ANMAT

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 meglitinidas).

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 frecuentes: $\geq 1/10$; frecuentes $\geq 1/100$ y $< 1/10$; poco frecuentes $\geq 1/1.000$ y $< 1/100$; raras $\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$; 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.
 - Frecuentes: 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.
 - Frecuentes: alteración del gusto.
- Desórdenes gastrointestinales.
 - Muy frecuentes: trastornos gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y pérdida de apetito. Estos efectos indeseables ocurren con mayor frecuencia

IF-2024-36121858-APN-DGA#ANMAT

durante el inicio de la terapia y se resuelven espontáneamente en la mayoría de los casos. Un aumento lento de la dosis también puede mejorar la tolerabilidad gastrointestinal.

- Trastornos hepatobiliares.
- Muy 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.

IF-2024-36121858-APN-DGA#ANMAT

Mantener fuera del alcance de los niños.

Fecha de última revisión:

Industria Argentina.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 39.925

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

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

QUIMICA MONTEPELLIER S.A.

M. GUADALUPE ARROYO MOLAS
CO-DIRECTORA TÉCNICA

QUIMICA MONTEPELLIER S.A.

ROSANA LAURA KELMAN
APODERADA

IF-2024-36121858-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Prospecto Expediente Electrónico EX-2024-35516514- -APN-DGA#ANMAT

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.22 19:34:30 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.22 19:34:30 -03:00