

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Metformina 850 mg Tableta

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada tableta contiene:

Metformina clorhidrato 850 mg

Excipientes: (Almidón de maíz, dextrina, hidroxipropil celulosa de baja sustitución, almidón glicolato de sodio (Tipo A), estearato de magnesio) c.s.p.... 1 Tableta.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Tableta

4. INFORMACIÓN CLÍNICA

4.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS

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

En adultos, Metformina 850 mg Tableta puede utilizarse en monoterapia, o puede ser administrada en combinación con otros agentes antidiabéticos orales, o con insulina.

Se ha demostrado una reducción de las complicaciones relacionadas con la diabetes en pacientes adultos diabéticos tipo 2 con sobrepeso tratados con metformina como tratamiento de primera línea tras el fracaso de la dieta (*ver sección 5.1*).

4.2 DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Dosis

Adultos

Monoterapia y combinación con otros antidiabéticos orales

La dosis inicial habitual es 500 mg u 850 mg de clorhidrato de metformina 2 ó 3 veces al día administrados durante o después de las comidas. Tras 10-15 días, la dosis deberá ajustarse en función de los niveles de glucosa en sangre. Un aumento lento de la dosis puede mejorar la tolerabilidad gastrointestinal.

La dosis máxima recomendada es de 3 g de clorhidrato de metformina al día, dividida en 3 tomas.

Si se pretende administrarla en sustitución de otro agente antidiabético oral: suspender la terapia con el otro agente e iniciar la terapia con metformina a la dosis indicada anteriormente.

Combinación con insulina

La metformina y la insulina pueden ser utilizadas en terapia combinada para lograr un mejor control de la glucosa en sangre. El clorhidrato de metformina se administra a la dosis inicial habitual de 500 mg u 850 mg, 2 ó 3 veces al día, mientras que la posología de insulina se ajusta en función de los niveles de glucosa en sangre.

Pacientes geriátricos

Debido a la posible reducción de la función renal en personas de edad avanzada, la posología de metformina debe ajustarse según la función renal. Es necesaria una evaluación regular de la función renal (*ver sección 4.4*).

Pacientes con insuficiencia renal

Metformina se puede utilizar en pacientes con insuficiencia renal moderada, estadio 3a (aclaramiento de creatinina [CrCl] 45-59 mL/min o tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] 45-59 mL/min /1.73 m²) sólo en ausencia de otras condiciones que puedan aumentar el riesgo de acidosis láctica y con los siguientes ajustes de dosis:

La dosis inicial es 500 mg u 850 mg de clorhidrato de metformina una vez al día. La dosis máxima es de 1000 mg al día, dividida en 2 tomas. La función renal se debe monitorear de cerca (cada 3-6 meses).

Si el CrCl o la TFGe caen <45 mL/min o <45 mL/min /1.73 m² respectivamente, la metformina debe suspenderse inmediatamente.

Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de Metformina 850 mg Tableta en niños.

Forma de administración

Metformina 850 mg Tableta debe ingerirse entera con un vaso de agua durante o después de las comidas. No debe masticarse.

Vía de administración

Vía Oral

4.3 CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al clorhidrato de metformina o a alguno de los excipientes que aparecen en la sección 6.1.
- Acidosis metabólica, incluida la cetoacidosis diabética. Precoma diabético.
- Insuficiencia renal moderada (estadio 3b) y grave o disfunción renal (CrCl <45 mL/min o TFGe <45 mL/min/1.73m²)
- Condiciones agudas con potencial para alterar la función renal tales como: deshidratación, infecciones graves, shock.
- Enfermedad que puede provocar hipoxia tisular (especialmente enfermedad aguda o empeoramiento de una enfermedad crónica) como: insuficiencia cardíaca descompensada, insuficiencia respiratoria, infarto de miocardio reciente, shock.
- Insuficiencia hepática, intoxicación alcohólica aguda, alcoholismo.

4.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Acidosis láctica

La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara, pero (tiene una tasa alta mortalidad en ausencia de tratamiento inmediato) que puede ocurrir debido a la acumulación de metformina. Los casos notificados de acidosis láctica en pacientes tratados con metformina se han producido principalmente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal o empeoramiento agudo de la función renal. Se debe tener especial precaución en situaciones en las que la función renal pueda verse alterada, por ejemplo, en caso de deshidratación (vómitos o diarrea severa), o al iniciar una terapia con antihipertensivos o una terapia con diuréticos y al iniciar una terapia con un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE). En las condiciones agudas mencionadas, la metformina debe suspenderse temporalmente.

Se deben considerar otros factores de riesgo asociados para evitar la acidosis láctica como diabetes mal controlada, cetosis, ayuno prolongado, ingesta excesiva de alcohol, insuficiencia hepática y cualquier condición asociada con hipoxia (tales como insuficiencia cardíaca descompensada, infarto agudo de miocardio) (*ver también sección 4.3*).

Se debe considerar el riesgo de acidosis láctica en caso de signos inespecíficos tales como calambres musculares, trastornos digestivos como dolor abdominal y astenia severa. Se debe indicar a los pacientes que notifiquen estos signos inmediatamente a sus médicos si ocurren, especialmente si previamente los pacientes han tenido buena tolerancia a la metformina. La metformina debe suspenderse, al menos temporalmente, hasta que se resuelva la situación. La reintroducción de metformina debe ser considerada teniendo en cuenta la relación beneficio/riesgo a nivel individual, así como la función renal.

Se han reportado casos de acidosis láctica durante la post-comercialización, asociada a metformina, incluyendo casos fatales. Estos casos tuvieron un inicio sutil y se acompañaron de síntomas inespecíficos como malestar, mialgias, dolor abdominal, dificultad respiratoria o aumento de la somnolencia. Sin embargo, se han producido casos de hipotermia, hipotensión y bradiarritmias resistentes con acidosis grave. La acidosis láctica asociada a la metformina se caracterizó por concentraciones elevadas de lactato en sangre (superior a 5 mmol/L), acidosis por anión gap (sin evidencia de cetonuria o cetonemia) y un aumento de la relación lactato/piruvato; niveles plasmáticos de metformina generalmente superiores a 5 mcg/mL. La metformina disminuye la absorción hepática de lactato aumentando los niveles sanguíneos de lactato, lo que puede aumentar el riesgo de acidosis láctica, especialmente en pacientes con riesgo.

Si se sospecha de acidosis láctica asociada a metformina, se deben instituir medidas generales de apoyo en un entorno hospitalario, junto con la interrupción inmediata de Metformina 850 mg Tableta. En los pacientes tratados con Metformina 850 mg Tableta con diagnóstico o fuerte sospecha de acidosis láctica, se recomienda una hemodiálisis rápida para corregir la acidosis y eliminar la metformina acumulada (clorhidrato de metformina es dializable, con un aclaramiento de hasta 170 mL/min en buenas condiciones hemodinámicas). La hemodiálisis a menudo ha dado como resultado la reversión de los síntomas y la recuperación.

Educar a los pacientes y sus familias sobre los síntomas de la acidosis láctica y si estos síntomas ocurren, instruirlos a suspender Metformina 850 mg Tableta y reportar estos síntomas a un profesional de la salud.

Pacientes con enfermedades mitocondriales conocidas o sospechadas:

En pacientes con enfermedades mitocondriales conocidas, como el síndrome de encefalopatía mitocondrial con acidosis láctica y episodios similares a ictus (MELAS) y la diabetes hereditaria materna con sordera (MIDD), no se recomienda la metformina debido al riesgo de exacerbación de la acidosis láctica y complicaciones neurológicas que pueden agravar la enfermedad. En caso de riesgos y síntomas indicativos de síndrome MELAS o MIDD tras la administración de metformina, se debe suspender el tratamiento inmediatamente y realizar una evaluación diagnóstica inmediata.

Diagnóstico

La acidosis láctica se caracteriza por una disnea acidótica, dolor abdominal e hipotermia seguido por coma. Los hallazgos diagnósticos de laboratorio son una disminución del pH sanguíneo, niveles de lactato en plasma superiores a 5 mmol/L, y un aumento del desequilibrio aniónico (anión gap) y de la relación lactato/piruvato. En caso de acidosis láctica, el paciente debe ser hospitalizado inmediatamente (*ver sección 4.9*).

Los médicos deben advertir a los pacientes del riesgo y de los síntomas de una acidosis láctica

Función renal

Dado que la metformina se excreta por vía renal, el aclaramiento de creatinina (éste puede estimarse a partir de los niveles de creatinina en suero utilizando la fórmula Cockcroft-Gault) o la TFGe debe determinarse antes de iniciarse el tratamiento y posteriormente con regularidad:

- Al menos una vez al año en pacientes con función renal normal,
- Al menos de dos a cuatro veces al año en pacientes con un aclaramiento de creatinina en el límite inferior del intervalo normal y en pacientes geriátricos.

La metformina está contraindicada en caso de que el aclaramiento de creatinina (CrCl) sea < 45 mL/min, (TFGe < 45 mL/min/1.73m²) (*ver sección 4.3*).

La función renal disminuida es frecuente y asintomática en pacientes geriátricos. Debe tenerse especial cuidado en situaciones en las que la función renal pueda alterarse, por ejemplo, en caso de deshidratación, o al iniciar una terapia con antihipertensivos o una terapia con diuréticos y al iniciar una terapia con un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE).

En estos casos, también se recomienda revisar la función renal antes de iniciar el tratamiento con metformina.

Función cardíaca

Los pacientes con insuficiencia cardíaca tienen más riesgo de sufrir hipoxia e insuficiencia renal. En pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable, metformina puede ser usada con una monitorización regular de la función cardíaca y renal.

En pacientes con insuficiencia cardíaca inestable y aguda, metformina está contraindicada (*ver sección 4.3*).

Administración de medios de contraste yodados

La administración intravascular de medios de contraste yodados en estudios radiológicos puede llevar a insuficiencia renal. Esto puede dar lugar a acumulación de metformina y puede aumentar el riesgo de acidosis láctica. En pacientes con TFGe > 60 mL/min/1.73 m², la metformina debe suspenderse antes o en el momento del procedimiento y no debe reanudarse hasta al menos pasadas 48 horas, y sólo tras haber sido reevaluada la función renal y que no se haya deteriorado aún más (*ver sección 4.5*).

En pacientes con insuficiencia renal moderada (la TFGe entre 45 y 60 mL/min/1.73m²), el clorhidrato de metformina debe suspenderse 48 horas antes de la administración del medio de contraste yodado y no debe reanudarse hasta al menos pasadas 48 horas, y sólo tras haber sido reevaluada la función renal y que no se haya deteriorado aún más (*ver sección 4.5*).

Cirugía

Metformina debe suspenderse 48 horas antes de una intervención quirúrgica programada con anestesia general, espinal o epidural. La terapia puede reiniciarse no antes de 48 horas después de la intervención quirúrgica o tras la reanudación de la alimentación oral, y sólo si ha sido reestablecida la función renal normal.

Otras 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 con su dieta restringida en calorías.

Deben realizarse regularmente las pruebas de laboratorio habituales para el control de la diabetes.

Metformina no provoca por sí sola hipoglucemia; no obstante, se recomienda precaución cuando se utiliza en combinación con insulina u otros antidiabéticos orales (por ejemplo, sulfonilureas o meglitinidas).

Interacciones con medicamentos

El uso concomitante de Metformina 850 mg Tableta con determinados medicamentos puede aumentar el riesgo de acidosis láctica asociada a metformina: aquellos que deterioran la función renal, producen cambios hemodinámicos significativos, interfieren con el equilibrio ácido-base o aumentan la acumulación de metformina (por ejemplo, fármacos catiónicos). Por lo tanto, se debe considerar una monitorización más frecuente de los pacientes.

Pacientes con 65 años o más

El riesgo de acidosis láctica asociada a metformina aumenta con la edad del paciente, ya que los pacientes ancianos tienen una mayor probabilidad de padecer insuficiencia hepática, renal o cardíaca que los pacientes más jóvenes. Evaluar la función renal con mayor frecuencia en pacientes de edad avanzada.

Cirugía y otros procedimientos

La restricción de alimentos y líquidos durante los procedimientos quirúrgicos o de otro tipo puede aumentar el riesgo de agotamiento de volumen, hipotensión e insuficiencia renal. Metformina 850 mg Tableta debe interrumpirse temporalmente mientras los pacientes tienen restricción de alimentos y de ingesta de líquidos.

Estados hipóxicos

Varios casos de acidosis láctica en la fase post-comercialización asociada a la metformina ocurrieron en el contexto de insuficiencia cardíaca congestiva aguda (particularmente cuando se acompañaba de hipoperfusión e hipoxemia). El colapso cardiovascular (shock), infarto agudo de miocardio, sepsis y otras condiciones asociadas con hipoxemia se han asociado con acidosis láctica y también pueden causar azotemia prerrenal. Cuando ocurran tales eventos, discontinúe Metformina 850 mg Tableta.

Consumo excesivo de alcohol

El alcohol potencia el efecto de metformina sobre el metabolismo del lactato y esto puede aumentar el riesgo de acidosis láctica asociada a metformina. Se debe advertir a los pacientes contra el consumo excesivo de alcohol, mientras reciben Metformina 850 mg Tableta.

Deterioro hepático

En pacientes con insuficiencia hepática se han desarrollado casos de acidosis láctica asociada a metformina. Esto puede deberse a un deterioro del aclaramiento del lactato que resulta en altos niveles sanguíneos de lactato. Por lo tanto, evite el uso de Metformina 850 mg Tableta en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de enfermedad hepática.

Deficiencia de Vitamina B12:

La metformina puede reducir los niveles séricos de vitamina B12. El riesgo de niveles bajos de vitamina B12 aumenta con el incremento de la dosis de metformina, la duración del tratamiento y/o en pacientes con factores de riesgo que se sabe que causan diferencia de vitamina B12 (como anemia o neuropatía), se deben controlar los niveles séricos de vitamina B12. El tratamiento con metformina debe continuarse mientras sea tolerado y no este contraindicado, y se debe proporcionar un tratamiento correctivo adecuado para la deficiencia de vitamina B12 de acuerdo con las directrices clínicas actuales.

4.5 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Uso concomitante no recomendado

Alcohol

La intoxicación alcohólica aguda está asociada con un mayor riesgo de acidosis láctica, especialmente en caso de ayuno o malnutrición, insuficiencia hepática.

Durante el tratamiento con Metformina 850 mg Tableta, se debe evitar estrictamente el consumo de alcohol y medicamentos que contengan alcohol.

Medios de contraste yodados

La administración intravascular de medios de contraste yodados puede llevar a insuficiencia renal, que resulta en la acumulación de metformina y en un mayor riesgo de acidosis láctica.

En pacientes con TFGe > 60 mL/min/1.73 m², la metformina debe suspenderse antes o en el momento del procedimiento y no debe reanudarse hasta al menos pasadas 48 horas, y sólo tras haber sido reevaluada la función renal y no se haya deteriorado aún más (ver sección 4.4).

En pacientes con insuficiencia renal moderada (la TFGe entre 45 y 60 mL/min/1.73m²), la metformina debe suspenderse 48 horas antes de la administración del medio de contraste yodado y no debe reanudarse hasta al menos pasadas 48 horas, y sólo tras haber sido reevaluada la función renal y que no se haya deteriorado aún más.

Inhibidores de la anhidrasa carbónica

El topiramato u otros inhibidores de la anhidrasa carbónica (por ejemplo, zonisamida, acetazolamida o diclofenamida) causan con frecuencia una disminución del bicarbonato en suero e induce un gap no aniónico, acidosis metabólica hiperclorémica. El uso concomitante de estos fármacos con Metformina 850 mg Tableta puede aumentar el riesgo de acidosis láctica. Considere una monitorización más frecuente de estos pacientes.

Medicamentos que reducen la depuración de metformina

Los fármacos que se eliminan por secreción tubular renal (por ejemplo, fármacos catiónicos tales como cimetidina) tienen el potencial de interacción con metformina compitiendo por sistemas comunes de transporte tubular renal y pueden aumentar la acumulación de metformina y el riesgo de acidosis láctica. Considere una monitorización más frecuente de estos pacientes.

Combinaciones que requieren precauciones de empleo

Medicamentos con actividad hiperglucémica intrínseca (por ejemplo, glucocorticoides (vías sistémica y local) y simpaticomiméticos)

Puede requerirse realizar un control más frecuente de la glucosa en sangre, especialmente al principio del tratamiento. Si es necesario, ajustar la posología de la metformina durante la terapia con el respectivo medicamento y tras su suspensión.

Diuréticos, especialmente diuréticos de asa

Pueden incrementar el riesgo de acidosis láctica debido a su potencial para disminuir la función renal.

4.6 ADMINISTRACIÓN DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

La diabetes no controlada durante el embarazo (gestacional o permanente) está asociada a un mayor riesgo de anomalías congénitas y mortalidad perinatal.

Un número limitado de datos sobre el uso de metformina en mujeres embarazadas no indica un mayor riesgo de anomalías congénitas. Los estudios en animales no indican efectos dañinos por lo que se refiere al embarazo, el desarrollo embrionario o fetal, el parto o el desarrollo postnatal (ver la sección 5.3).

Cuando la paciente planifique quedar embarazada y durante el embarazo, se recomienda que la diabetes no sea tratada con metformina, sino que se utilice insulina para mantener los niveles de glucosa en sangre lo más próximo posible a los valores normales con el fin de reducir el riesgo de malformaciones fetales.

Lactancia

La metformina se excreta en la leche materna humana. No se han observado efectos en los recién nacidos/infantes alimentados con leche materna. Sin embargo, dado que solamente se dispone de datos limitados, no se recomienda la lactancia materna durante el tratamiento con metformina.

La decisión de retirar la lactancia materna debe tomarse teniendo en cuenta los beneficios de la lactancia materna y el riesgo potencial de los efectos adversos en el niño.

Fertilidad

La fertilidad en ratas hembras o machos no se vio afectada cuando se administró metformina en dosis tan altas como 600 mg/kg/día, que es aproximadamente 3 veces la dosis máxima diaria recomendada en humanos en base a comparaciones del área de superficie corporal.

4.7 EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

Cuando se utiliza como monoterapia, el clorhidrato de metformina no provoca hipoglucemia y, por tanto, no influye en la capacidad para conducir o utilizar máquinas. En casos de terapia combinada con sulfonilureas u otros fármacos (por ejemplo, meglitinidas) o insulina con efectos para reducir la glucosa en sangre, puede producirse hipoglucemia y, por lo tanto, los pacientes sometidos a dicha terapia combinada deben ser advertidos sobre los posibles efectos adversos de hipoglucemia.

4.8 REACCIONES ADVERSAS

Durante el inicio del tratamiento, las reacciones adversas más frecuentes son náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal o pérdida de apetito, que se resuelven espontáneamente en la mayoría de los casos. Para prevenirlos, se recomienda tomar metformina en 2 ó 3 tomas al día e incrementar la dosis lentamente.

Durante el tratamiento con metformina pueden ocurrir las siguientes reacciones adversas. Las frecuencias se definen de la siguiente forma: muy frecuentes $\geq 1/10$; frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$; poco frecuentes $\geq 1/1000$ a $< 1/100$; raras $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$; muy raras $< 1/10000$.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Trastornos del metabolismo y nutrición

Muy raras

- Acidosis láctica (*ver sección 4.4*).
- Reducción de la absorción de la vitamina B12 con reducción de los niveles séricos durante el uso prolongado de metformina. Se recomienda considerar dicha etiología si un paciente presenta anemia megaloblástica.

Frecuentes

- Disminución/ deficiencia de vitamina B12

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes

- Alteraciones del gusto.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes

- Trastornos gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarreas, dolor abdominal y pérdida de apetito. Estas reacciones adversas aparecen con mayor frecuencia durante el inicio de la terapia y se resuelven espontáneamente en la mayoría de los casos. Para prevenirlos, se recomienda administrar metformina en 2 ó 3 tomas al día, durante o después de las comidas. Un aumento lento de la dosis puede también mejorar la tolerabilidad gastrointestinal.

Trastornos hepatobiliares

Muy raras

- Notificaciones aisladas de alteración en las pruebas de la función hepática o hepatitis, que se resuelven tras la interrupción del tratamiento con metformina.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy raras

- Reacciones cutáneas tales como eritema, prurito, urticaria.

Población pediátrica

En datos publicados, datos post-comercialización y en ensayos clínicos controlados en una población pediátrica limitada con edades comprendidas entre 10-16 años y tratados durante 1 año, las reacciones adversas notificadas fueron similares en naturaleza y gravedad a las notificadas en adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas a los siguientes canales: ftvigilancia@labot.com.pe, Teléfono 00 - (51) 626 8600 Anexos: 6120, 6122, 6128, 6130 o al Sistema Peruano de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia mediante el link: <https://vigiflow-eforms.who-umc.org/pe/sra>

4.9 SOBREDOSIS

No se ha observado hipoglucemia con dosis de clorhidrato de metformina de hasta 85 g, aunque en estas condiciones ha aparecido acidosis láctica. Una gran sobredosis de metformina o riesgos concomitantes pueden desembocar en acidosis láctica. La acidosis láctica es una emergencia médica y debe ser tratada en un hospital. El método más eficaz para eliminar los lactatos y la metformina es la hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos para la disminución de la glucosa en la sangre; Biguanidas, código ATC: A10BA02.

Mecanismo de acción

El clorhidrato de metformina es una biguanida con efectos antihiper glucemiantes, que reduce la glucosa plasmática basal y postprandial. No estimula la secreción de insulina y por lo tanto no produce hipoglucemia.

La metformina actúa por medio de 3 mecanismos:

- Reducción de la producción hepática de glucosa mediante la inhibición de la gluconeogénesis y la glucogenólisis.
- En el músculo, incrementando la sensibilidad a la insulina, mejorando la captación y utilización de la glucosa periférica.
- Retrasando la absorción intestinal de la glucosa.

La metformina estimula la síntesis intracelular del glucógeno actuando sobre el glucógeno sintasa.

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

Efectos farmacodinámicos

En ensayos clínicos, el uso de metformina se asoció con un peso corporal estable o con una pérdida de peso moderada.

En humanos, independientemente de su acción sobre la glucemia, la metformina presenta efectos favorables sobre el metabolismo lipídico. Esto se ha demostrado a dosis terapéuticas en ensayos clínicos controlados, a mediano o largo plazo: la metformina reduce los niveles de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos.

Eficacia clínica

El ensayo prospectivo aleatorizado (UKPDS) ha establecido el beneficio a largo plazo de un control intensivo de la glucemia en pacientes adultos con diabetes tipo 2.

El análisis de los resultados de los pacientes con sobrepeso tratados con metformina tras el fracaso de la dieta como único tratamiento, mostró:

- Una reducción significativa del riesgo absoluto de cualquier complicación relacionada con la diabetes en el grupo de metformina (29.8 casos/1000 pacientes-año) en comparación a la dieta como único tratamiento (43.3 casos/1000 pacientes-año), $p=0.0023$, y en comparación a los grupos de monoterapia de insulina y sulfonilurea combinados (40.1 casos/1000 pacientes-año), $p=0.0034$.
- Una reducción significativa del riesgo absoluto de la mortalidad relacionada con la diabetes: metformina 7.5 casos/1000 pacientes-año, dieta como único tratamiento 12.7 casos/1000 pacientes-año, $p=0.017$;
- Una reducción significativa del riesgo absoluto de la mortalidad global: metformina 13.5 casos/1000 pacientes-año, en comparación a la dieta como único tratamiento 20.6 casos/1000 pacientes-año ($p=0.011$), y en comparación a los grupos de monoterapia de insulina y sulfonilurea combinados 18.9 casos/1000 pacientes-año ($p=0.021$);
- Una reducción significativa del riesgo absoluto de infarto de miocardio: metformina 11 casos/1000 pacientes-año, dieta como único tratamiento 18 casos/1000 pacientes-año ($p=0.001$).

No se han demostrado beneficios con respecto al resultado clínico cuando se utiliza metformina como terapia de segunda línea, en combinación con una sulfonilurea.

En diabetes de tipo 1, se ha utilizado la combinación de metformina e insulina en pacientes seleccionados, pero no se han establecido formalmente los beneficios clínicos de esta combinación.

Población pediátrica

Los ensayos clínicos controlados llevados a cabo en una población pediátrica limitada de edades comprendidas entre los 10 y los 16 años tratados durante un año, mostraron una respuesta similar a la observada en adultos en cuanto al control glucémico.

5.2 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Absorción

Tras una dosis oral de una tableta de clorhidrato de metformina, la concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) se alcanza aproximadamente en 2.5 horas ($t_{m\acute{a}x}$). La biodisponibilidad absoluta de una tableta de 500 u 850 mg de clorhidrato 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 %.

Tras la administración oral, la absorción de la metformina es saturable e incompleta. Esto sugiere que la farmacocinética de la absorción de la metformina es no lineal.

A las dosis y las posologías recomendadas de metformina, las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se alcanzan entre las 24 y 48 horas y generalmente son inferiores a 1 microgramo/mL. En ensayos clínicos controlados, los niveles plasmáticos máximos de metformina ($C_{m\acute{a}x}$) no excedieron los 5 microgramos/mL, incluso a dosis máximas.

Los alimentos reducen la extensión y retrasan ligeramente la absorción de metformina. Tras la administración oral de una tableta de 850 mg, se observa una disminución del pico de concentración plasmática del 40 %, una disminución del 25 % del AUC (área bajo la curva) y una prolongación de 35 minutos en el tiempo hasta alcanzar el pico de concentración plasmática. No se conoce la importancia clínica de estas observaciones.

Distribución

La fijación a las proteínas plasmáticas es despreciable. La metformina se difunde por los eritrocitos. El pico sanguíneo es menor que el pico plasmático y aparece aproximadamente al mismo tiempo. Los glóbulos rojos representan probablemente un compartimento secundario de distribución. El volumen medio de distribución (Vd) osciló entre 63 y 276 litros.

Metabolismo

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

Eliminación

El aclaramiento renal de la metformina es > 400 mL/min, lo que indica que la metformina se elimina por filtración glomerular y por secreción tubular. Tras una dosis oral, la vida media aparente de eliminación total es de aproximadamente 6.5 horas.

Cuando la función renal está alterada, el aclaramiento renal disminuye proporcionalmente al de creatinina, con lo que se prolonga la semivida de eliminación, conduciendo a un aumento de los niveles plasmáticos de metformina.

Características en grupos específicos de pacientes

Insuficiencia renal

Los datos disponibles en sujetos con insuficiencia renal moderada son escasos y no se podría hacer una estimación fiable de la exposición sistémica a la metformina en este subgrupo en comparación con sujetos con función renal normal. Por lo tanto, el ajuste de dosis debe hacerse en base a consideraciones de eficacia/ tolerabilidad clínica (ver sección 4.2).

Población pediátrica

Estudio a dosis única: Tras una dosis única de clorhidrato de metformina de 500 mg, los pacientes pediátricos han mostrado un perfil farmacocinético similar al observado en adultos sanos.

Estudio a dosis múltiples: Los datos están limitados a un estudio. Tras dosis repetidas de 500 mg, dos veces al día durante 7 días en pacientes pediátricos, la concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) y la exposición sistémica (AUC_{0-t}) se redujeron aproximadamente un 33% y un 40% respectivamente en comparación a los pacientes diabéticos adultos que recibieron dosis repetidas de 500 mg, dos veces al día durante 14 días. Dado que la dosis se ajusta individualmente según un control glucémico, este hecho posee una relevancia clínica limitada.

5.3 DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 LISTA DE EXCIPIENTES

Almidón de maíz, dextrina, hidroxipropil celulosa de baja sustitución, almidón glicolato de sodio (Tipo A), estearato de magnesio.

6.2 INCOMPATIBILIDADES

No aplica.

6.3 TIEMPO DE VIDA ÚTIL

36 meses.

6.4 CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Almacénese a temperatura no mayor de 30°C.

6.5 NATURALEZA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Caja de cartón dúplex x 1, 10, 20, 25, 30, 50, 60, 100, 250, 300, 500 y 1000 tabletas en blíster de Aluminio/PVC incoloro.

6.6 PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN Y OTRAS MANIPULACIONES

El producto no utilizado y los materiales que hayan estado en contacto con él, deben ser llevados a un Establecimiento de Salud para la información respectiva sobre la eliminación adecuada acorde con el Plan de Manejo de Residuos de este.

No utilizar después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

No utilizar el producto, si observa signos visibles de deterioro.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

7. FABRICANTE Y TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Fabricado por: **CSPC Ouyi Pharmaceutical Co. Ltd. – China.**

Para: Droguería **LABORATORIOS AMERICANOS S.A.**

DIRECCIÓN Y TELÉFONO DE LA EMPRESA PARA MAYOR INFORMACIÓN:

Calle Los Eucaliptos, Lote 1B-A, Z.I. A – Santa Genoveva. Lurín.

Lima – Perú.

Teléf.: 626-8600

Fax: 326-4793

<http://www.labot.com.pe>

8. FECHA DE REVISIÓN DE TEXTO DE LA FICHA TÉCNICA

10 / 2025