

METGLUCON 500 AP

METFORMINA



Vía oral

Comprimidos recubiertos de acción prolongada

FORMULA

Cada comprimido recubierto de acción prolongada contiene **Metformina Clorhidrato** 500 mg. Excipientes: Povidona; Hidroxipropilmetilcelulosa; Estearato de magnesio; Amarillo de quinolina laca aluminica ; Alcohol polivinílico; Dióxido de titanio; Polietilenglicol 3000; Talco.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Hipoglucemiante oral.

INDICACIONES

Metglucon 500 AP está indicado en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, particularmente en pacientes con sobrepeso, cuando la dieta y el ejercicio solos no producen un control adecuado de la glucemia. **Metglucon 500 AP** puede ser usado solo o en asociación con otros antidiabéticos orales o con insulina. Se ha informado una reducción de las complicaciones de la diabetes en pacientes obesos y diabéticos tipo 2 que fueron tratados con Metformina como terapia de primera elección después del fracaso de la dieta.

Metglucon 500 AP también está indicado como complemento de la insulino terapia en la diabetes tipo 1 y en la diabetes inestable.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

La Metformina es un antihiperoglucemiante perteneciente al grupo de las biguanidas, que disminuye la glucemia basal y postprandial. No estimula la secreción de insulina, no produciendo, por lo tanto, hipoglucemia. No se conoce con exactitud el mecanismo de acción y se considera que podría actuar: 1) disminuyendo la producción hepática de glucosa por inhibición de la gluconeogénesis y la gluconeogénesis, 2) en el músculo, aumentando la sensibilidad o la cantidad de receptores de la insulina, mejorando la captación y la utilización de la glucosa y 3) disminuyendo la absorción intestinal de la glucosa.

La Metformina ha demostrado producir un efecto favorable sobre el metabolismo de los lípidos, independiente de su efecto sobre la glucemia. Administrada en dosis terapéuticas, la Metformina disminuye el colesterol total, el colesterol LDL y los triglicéridos plasmáticos.

Farmacocinética

La biodisponibilidad absoluta de la Metformina es de aproximadamente 50 a 60% en sujetos sanos. La absorción es saturable e incompleta, siendo la fracción no absorbida recuperada en las heces de 20 a 30%. Después de la administración oral, la concentración plasmática máxima se alcanza en alrededor entre las 4 y las 8 horas. Aunque la forma AP produce concentraciones plasmáticas máximas un 20 % más bajas que los comprimidos comunes, la cantidad de Metformina absorbida (AUC) es similar. Los alimentos disminuyen y retrasan la absorción de la Metformina, pero se desconoce la significación clínica de estas modificaciones. La unión a las proteínas plasmáticas es despreciable. El volumen de distribución es de 63 a 276 litros. La Metformina no sufre ninguna clase de metabolismo en el organismo humano y se elimina sin cambios en la orina por filtración glomerular y secreción tubular. En presencia de insuficiencia renal, la depuración renal de la Metformina disminuye proporcionalmente con el clearance de creatinina, aumentando la vida

media de eliminación y la concentración plasmática.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Adultos: La administración de este medicamento no suplanta al régimen hipocalórico e hipoglucídico.

Como sucede con todos los antidiabéticos orales, no existe un esquema posológico rígido con **Metglucon 500 AP**. La dosis debe adaptarse a cada paciente en particular, tomando como referencia las determinaciones de la glucemia en ayunas y la glucosuria y sin exceder las dosis máximas diarias recomendadas.

Diabetes tipo 2 (no insulino dependiente): La dosis usual inicial es de 1 comprimido por día, administrado durante o después de las comidas.

El incremento de la dosis debe efectuarse de acuerdo con las determinaciones de la glucemia. Si fuera necesario aumentar la dosis a 2 comprimidos por día, estos deben administrarse cada 12 horas. La dosis puede aumentarse hasta 2.000 mg por día, siempre fraccionados cada 12 horas. La administración junto con las comidas favorece la buena tolerancia gastrointestinal. **Diabetes tipo 1 (insulino dependiente):** Como complemento de la insulina, la dosis recomendada es de 1 a 2 comprimidos por día. Si la dosis de insulina es inferior a 40 unidades por día, la Metformina se administrará a la dosis habitual y se reducirá la dosis de insulina a razón de 2 a 4 unidades cada 2 días.

En los pacientes que reciben insulina en dosis mayores a 40 unidades por día es recomendable efectuar la asociación bajo control clínico estricto y reducir la dosis de insulina de 30 a 50 % el primer día. Los controles de glucemia posteriores guiarán la reducción progresiva posterior de la dosis de insulina. En todos los casos, además del control de la glucemia en ayunas y de la glucosuria, debe efectuarse la determinación de la hemoglobina glicosilada aproximadamente cada tres meses.

El objetivo de la terapia debe ser disminuir los valores de la glucemia en ayunas y de la hemoglobina glicosilada a niveles normales o cercanos a los normales con la menor dosis efectiva de **Metglucon 500 AP**, tanto cuando se lo emplee solo como cuando se lo administre asociado con sulfonilureas o insulina.

En algunos casos es posible reducir la dosis.

Asociación con sulfonilureas: Si el paciente no ha respondido a cuatro semanas de tratamiento con la dosis máxima de **Metglucon 500 AP** como monoterapia, el médico debe considerar la adición gradual de una sulfonilurea mientras se continúa el tratamiento con **Metglucon 500 AP** a dosis máximas, incluso si existieran antecedentes de fracaso primario o secundario con la sulfonilurea. El control deseado de la glucemia debe obtenerse mediante el ajuste de las dosis de ambas drogas, debiendo intentarse el reconocimiento de la dosis efectiva mínima de cada una de ellas. Cuando se emplea esta asociación persiste y puede aumentar el riesgo de hipoglucemia asociado a las sulfonilureas, por lo que se recomienda precaución.

Si el paciente no responde adecuadamente luego de uno a tres meses de tratamiento con las dosis máximas de la asociación debe contemplarse la necesidad de administrar insulina, con o sin **Metglucon 500 AP**.

Asociación con insulina: Al comenzar el tratamiento con **Metglucon 500 AP** debe continuarse la administración de las dosis usuales de insulina.

La dosis usual inicial de **Metglucon 500 AP** en pacientes tratados con insulina es de 1 comprimido una vez por día.

En los pacientes que no responden adecuadamente, puede aumentarse la dosis hasta 4 comprimidos por día, administrados cada 12 horas.

Cuando la glucemia en ayunas disminuye por debajo de 120 mg/dl, se recomienda disminuir la dosis de insulina de un 10% a un 25%. En la diabetes insulino dependiente, la Metformina no reemplaza a la insulina, aunque se han observado algunos casos de sustitución total en pacientes con páncreas funcionante.

Cambio desde otros antidiabéticos orales: Se recomienda precaución durante las dos primeras semanas de tratamiento cuando se cambie la medicación de clorpropamida a **Metglucon 500 AP**. La prolongada retención de la clorpropamida en el organismo puede producir superposición de efectos con la Metformina y ocasionar hipoglucemia. Con otros antidiabéticos orales generalmente no es necesario este período de transición.

Poblaciones especiales: Su uso no está recomendado en el embarazo, la lactancia y en niños y adolescentes menores de 17 años.

Metglucon 500 AP está contraindicado en la insuficiencia hepática y renal. En los ancianos se recomienda administrarlo con precaución y controlando periódicamente la función renal, especialmente en ocasión del aumento de la dosis.

En pacientes ancianos, debilitados o desnutridos se recomienda evitar el uso de las dosis máximas.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a la Metformina o a cualquiera de los componentes del medicamento. Acidosis metabólica aguda o crónica, incluyendo la cetoacidosis diabética con o sin coma. Enfermedad o disfunción renal (creatinina plasmática $\geq 1,5$ mg/dl en varones y $\geq 1,4$ mg/dl en mujeres o clearance de creatinina anormal). Condiciones agudas que pueden afectar la función renal (deshidratación, infección severa, shock, administración intravascular de sustancias ioadadas de contraste). Condiciones que pueden ocasionar hipoxia tisular (insuficiencia cardíaca congestiva descompensada, infarto de miocardio reciente, shock). Insuficiencia hepática.

ADVERTENCIAS

La acidosis láctica es una complicación metabólica rara pero seria que puede ocurrir por acumulación de Metformina. También puede ocurrir en una cantidad de condiciones fisiopatológicas, incluyendo la diabetes y otras condiciones que impliquen hipoperfusión e hipoxemia tisular.

La acidosis láctica se caracteriza por un aumento del ácido láctico sanguíneo (> 5 mmol/l), disminución del pH, trastorno electrolítico con aumento de los aniones y aumento de la relación lactato/piruvato. Los niveles de ácido láctico aumentados pero menores de 5 mmol/l pueden deberse a otros motivos, como diabetes mal controlada u obesidad, actividad física vigorosa o problemas técnicos en el manejo de las muestras.

Cuando la acidosis láctica es causada por la Metformina ésta se encuentra en concentraciones plasmáticas > 5 μ g/ml.

El comienzo de la acidosis láctica frecuentemente es sutil y se acompaña de signos no específicos como malestar, mialgias, distrés respiratorio, somnolencia y malestar abdominal inespecífico. Cuando la acidosis es más marcada puede haber hipotermia, hipotensión y bradiarritmia resistente. El paciente debe informar al médico la aparición de estos síntomas y la administración de **Metglucon 500 AP** debe ser interrumpida hasta aclarar la situación. La determinación de los electrolitos, las cetonas, la glucemia y, si están indicados, del pH sanguíneo y la concentración de lactato y de Metformina en sangre pueden ser útiles.

Los casos informados fueron principalmente pacientes diabéticos con insuficiencia renal significativa, incluyendo enfermedad renal intrínseca o hipoperfusión renal, y pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que requería tratamiento farmacológico con riesgo de hipoperfusión e hipoxemia.

Como el riesgo aumenta con la insuficiencia renal y la edad, es posible disminuirlo controlando la función renal de los pacientes y administrando la dosis efectiva mínima de Metformina, especialmente en los pacientes de edad avanzada. No debe administrarse **Metglucon 500 AP** a pacientes de 80 años o más, a menos que el clearance de creatinina sea normal.

El tratamiento con **Metglucon 500 AP** debe ser interrumpido en presencia de cualquier situación asociada con hipoxemia, deshidratación o sepsis.

Como la disminución de la función hepática altera la depuración del ácido láctico, **Metglucon 500 AP** debe evitarse en pacientes con signos clínicos o de laboratorio de enfermedad hepática. El alcohol potencia los efectos de la Metformina sobre el metabolismo del ácido láctico, por lo tanto debe evitarse el consumo elevado de alcohol tanto agudo como crónico durante el tratamiento con **Metglucon 500 AP**.

Metglucon 500 AP debe discontinuarse antes de efectuar estudios intravasculares con radioccontraste o cualquier procedimiento quirúrgico.

La acidosis láctica debe sospecharse en cualquier paciente diabético con acidosis metabólica sin evidencia de cetoacidosis (cetonuria o cetonemia) y constituye una emergencia médica que debe ser tratada en ambiente hospitalario. La administración de **Metglucon 500 AP** debe interrumpirse de inmediato, deben instituirse medidas de soporte y se recomienda iniciar rápidamente la hemodiálisis para corregir la acidosis y remover la Metformina acumulada. Estas medidas controlan los síntomas y producen una rápida recuperación.

PRECAUCIONES

La respuesta terapéutica debe controlarse mediante la determinación periódica de la glucemia en ayunas y la hemoglobina glicosilada, con el objetivo de disminuirlas hasta los niveles normales. Durante la titulación inicial de la dosis puede usarse la glucemia en ayunas para determinar la respuesta terapéutica. La hemoglobina glicosilada es especialmente útil para evaluar el control a largo plazo.

La eficacia de los antihipertensivos orales puede disminuir con el tiempo por progresión de la enfermedad o disminución de la respuesta al medicamento. Si esto sucede con la Metformina o una sulfonilurea, puede obtenerse respuesta terapéutica con la asociación de ambas. Si el fracaso volviera a suceder con la asociación, deben considerarse otras alternativas terapéuticas, incluyendo la administración de insulina.

Administrar con precaución a pacientes que presenten riesgo de acidosis láctica, considerar las condiciones clínicas que pueden desencadenarla y descartarla en pacientes previamente bien controlados que desarrollen anomalías de laboratorio o enfermedad clínica, especialmente cuando ésta es vaga o poco definida (ver Advertencias).

Se recomienda efectuar un control de la función renal antes de iniciar el tratamiento y luego por lo menos una vez por año. En los pacientes con riesgo de disfunción renal se recomienda efectuarlo más frecuentemente e interrumpir el tratamiento si se presenta disfunción renal. Emplear con precaución otros medicamentos que pueden afectar la función renal, producir cambios hemodinámicos significativos o alterar la cinética de la Metformina.

Se ha informado alteración de la función renal y acidosis láctica en algunos pacientes que recibieron sustancias iodadas de contraste por vía intravascular para realizar estudios radiológicos. En estos casos se recomienda interrumpir la administración de **Metglucon 500 AP** antes o en el momento del estudio, mantenerlo suspendido durante las 48 horas posteriores al estudio y reiniciarlo luego de comprobar que la función renal es normal.

Interrumpir temporalmente el tratamiento con **Metglucon 500 AP** cuando deban efectuarse procedimientos quirúrgicos que requieran restricción de la ingestión de alimentos y líquidos. El tratamiento se restablecerá cuando se reinicie la alimentación oral y se compruebe que la función renal es normal.

Se ha informado la disminución de la concentración plasmática de vitamina B₁₂, sin manifestación clínica, en pacientes en tratamiento con Metformina. Esta alteración muy raramente se acompaña de anemia y es rápidamente reversible a la interrupción de la Metformina o a la administración de vitamina B₁₂. Se recomienda el control anual de los parámetros hematológicos. Este control deberá ser más frecuente (dos o tres veces al año) en los pacientes con alteración del aporte o la absorción de vitamina B₁₂ o del calcio.

En condiciones normales de uso la Metformina no produce hipoglucemia. Pero ésta puede

producirse ante un consumo calórico deficiente, ejercicio excesivo no compensado con aporte calórico o uso de otros agentes que disminuyen la glucemia (sulfonilureas o insulina) o alcohol. Los pacientes ancianos, debilitados o desnutridos, los que padecen insuficiencia suprarrenal o hipofisaria, o presentan intoxicación alcohólica son particularmente susceptibles a la hipoglucemia.

La exposición a situaciones de estrés como fiebre, traumatismos, infecciones o cirugía pueden ocasionar la pérdida temporal de control de la glucemia. En estas situaciones puede ser necesaria la interrupción del tratamiento con **Metglucon 500 AP** y su reemplazo temporario por insulina. El tratamiento con **Metglucon 500 AP** puede reiniciarse una vez superado el episodio.

Embarazo: Existen evidencias de que la glucemia elevada durante el embarazo puede estar asociada con una mayor incidencia de anomalías congénitas. La mayoría de los especialistas recomiendan el uso de insulina para el control de la glucemia durante el embarazo. La Metformina no es teratogénica en animales pero no existen estudios bien controlados en mujeres embarazadas. **Metglucon 500 AP** no debe ser empleado durante el embarazo, a menos que su uso resulte imprescindible.

Lactancia: La Metformina pasa a la leche y puede producir hipoglucemia en el lactante. El médico debe decidir entre la interrupción de la lactancia y la discontinuación del tratamiento, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre y la posibilidad de reemplazarlo con dieta o insulina.

Uso pediátrico: No se ha establecido la eficacia y seguridad en niños y adolescentes menores de 17 años.

Uso geriátrico: Como la Metformina se elimina principalmente por vía renal, **Metglucon 500 AP** sólo debe emplearse en pacientes ancianos con función renal normal. El riesgo de disfunción renal se incrementa con la edad, por lo tanto se recomienda mayor precaución con el avance de la edad (ver Advertencias). En los ancianos se recomienda administrarlo con precaución y controlando periódicamente la función renal, especialmente en ocasión del aumento de la dosis. En pacientes ancianos, debilitados o desnutridos se recomienda evitar el uso de las dosis máximas.

Interacciones medicamentosas

Glibenclámda (Gliburida): La glibenclámda no altera la farmacodinamia ni la farmacocinética de la Metformina. La Metformina modifica el AUC y la concentración máxima de la glibenclámda pero se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos.

Furosemida: En la administración de dosis únicas esta droga aumenta el AUC y la C_{máx} de la Metformina, sin modificar el clearance renal. La Metformina disminuye el AUC, la C_{máx} y la vida media terminal de la furosemida. No existen datos sobre administración concomitante crónica.

Nifedipina: La nifedipina aumenta la absorción de la Metformina. La Metformina desarrolla efectos mínimos sobre la nifedipina.

Drogas catiónicas: Estas drogas se eliminan por secreción tubular renal y pueden competir con la Metformina por un sistema de transporte tubular común. Por lo tanto, drogas como amilorida, digoxina, morfina, procainamida, quinidina, quinina, ranitidina, triamtereno, trimetoprima o vancomicina pueden presentar interacciones con la Metformina. Se ha observado que la cimetidina aumenta significativamente las concentraciones plasmáticas y sanguíneas y el AUC de la Metformina. Aunque estas interacciones son teóricas (excepto para la cimetidina) se recomienda control clínico y un cuidadoso ajuste de la dosis en los pacientes en tratamiento con **Metglucon 500 AP** que a la vez estén recibiendo drogas catiónicas con eliminación tubular renal.

Otras drogas: Ciertas drogas como los antagonistas del calcio, el ácido nicotínico, las tiazidas y otros diuréticos, los corticoides, las fenotiazinas, los productos tiroideos, los estrógenos, los

anticonceptivos orales, la fenitoína, los simpaticomiméticos y la isoniazida, tienden a producir hiperglucemia y pueden favorecer la pérdida del control de la glucemia. Se recomienda controlar la glucemia de los pacientes en tratamiento con **Metglucon 500 AP** mientras reciban estos medicamentos (posibilidad de hiperglucemia) y cuando estos sean interrumpidos (riesgo de hipoglucemia).

No se han observado interacciones entre la Metformina y el propranolol y el ibuprofeno.

La unión proteica de la Metformina es prácticamente despreciable por lo cual no interactúa con drogas con elevada unión proteica como los salicilatos, las sulfamidas, el cloranfenicol y el probencicid.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentemente observadas (incidencia >5%) en pacientes en tratamiento con Metformina en comprimidos de acción prolongada como monoterapia fueron: diarrea, náuseas y vómitos, flatulencia, astenia, trastornos digestivos, malestar abdominal y cefalea. La diarrea ocasionó la interrupción del tratamiento en 6% de los pacientes. Las siguientes reacciones adversas fueron informadas con una frecuencia > 1%: heces anormales, hipoglucemia, mialgia, embotamiento, disnea, trastornos de las uñas, aumento de la sudoración, trastorno del gusto, escalofríos, síndrome gripal, rubor facial, palpitaciones.

SOBREDOSIFICACIÓN

No se ha observado hipoglucemia con la ingestión de dosis de hasta 85 gramos de Metformina, aunque en dichas circunstancias se presentó acidosis láctica (ver Advertencias). La Metformina es dializable. La hemodiálisis es útil para remover la Metformina acumulada cuando se sospecha una sobredosis. 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

Metglucon 500 AP comprimidos recubiertos de acción prolongada: Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos de acción prolongada.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

CONSERVAR EN LUGAR SECO A TEMPERATURA INFERIOR A 30°C

Industria Argentina. **Venta bajo receta.**

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N° 50.916

Directora Técnica: Viviana Silvia Rivas, Farmacéutica y Bioquímica.

Elaborado en Álvaro Barros 1113, B1838CMC, Luis Guillón, Pcia. de Buenos Aires.

Fecha de última actualización: Enero de 2012.

Investi Farma S.A.

Lisandro de la Torre 2160, C1440ECW, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

 Información al consumidor 4346-9910 / 0810-333-5431

INVESTI