

## LACTANCIA

Estudios en ratas lactantes mostraron que la metformina se excreta en la leche con concentraciones similares a las plasmáticas. Aunque no se han realizado estudios similares en humanos se debe ser cuidadoso en esta situación, y debe decidirse si discontinuar la droga o el amamantamiento, tomando en cuenta la importancia de la droga para la madre.

## EMPLEO EN PEDIATRÍA

No se ha establecido en pacientes pediátricos la seguridad y la efectividad de la droga. No han sido conducidos estudios sobre el empleo de este fármaco en pacientes jóvenes (MODY) o en pacientes en el comienzo de la madurez.

## REACCIONES ADVERSAS

Trastornos gastrointestinales, ejemplo: anorexia, náuseas, vómitos, diarrea. Estos trastornos sobrevienen más frecuentemente cuando se inicia el tratamiento y remiten espontáneamente en la mayoría de los casos. Para prevenir los trastornos digestivos se recomienda utilizar metformina en dos tomas diarias, durante o después de las comidas. La persistencia de los trastornos impone suspender el tratamiento. Ocasionalmente se pueden presentar gusto metálico, debilidad, laxitud, urticaria. Raramente pueden presentarse: anemia megaloblástica (debido a la absorción reducida de vitamina B12), hipoglucemia (por uso concurrente con otro antidiabético), acidosis láctica.

## SIGNOS PREMONITORIOS

Se debe recomendar a los pacientes detener inmediatamente el tratamiento y advertir al médico tratante de hacerlo, en caso de que haya náuseas, vómitos, calambres, hiperventilación, sensación de malestar, dolores abdominales, que son signos de la acidosis láctica. Ante la sospecha de acidosis láctica conviene detener el tratamiento y hospitalizar de urgencia al paciente.

## SOBREDOSIFICACIÓN

No se ha observado hipoglucemia con la ingestión de 85 g de metformina o más, aunque en estas circunstancias puede ocurrir acidosis láctica. La metformina es dializable, por lo tanto puede ser utilizada para remover la droga acumulada por pacientes en los cuales se sospeche una sobredosificación. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología. -

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-9247/9248/9212

Hospital A. Posadas: (011)4469-9237/9300 (Int. 1903/1904/1902 )

Optativamente, otros Centros de intoxicaciones.

## PRESENTACIONES

**DIAB DOS 500 mg.** - Envases conteniendo 20, 30, 50, 60 y 100 comprimidos recubiertos.

Envases hospitalarios conteniendo 250, 500 y 1.000 comprimidos recubiertos.

**DIAB DOS 850 mg.** - Envases conteniendo 20, 30, 50, 60 y 100 comprimidos recubiertos.

Envases hospitalarios conteniendo 250, 500 y 1.000 comprimidos recubiertos.

**DIAB DOS 1000 mg.** - Envases conteniendo 20, 30, 50, 60 y 100 comprimidos recubiertos.

Envases hospitalarios conteniendo 250, 500 y 1.000 comprimidos recubiertos.

**CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:** Debe conservarse en su estuche original, a temperatura ambiente entre 15° y 30°C

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

## MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

"Este medicamento debe ser administrado únicamente bajo supervisión médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta médica."

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD  
CERTIFICADO N° 52.825. Aprobado por Disposición 1358/06

Laboratorio: **FranceLab S.A.**

Lamadrid 665, Troncos del Talar (B1617CEN) - Partido de Tigre

Prov. De Buenos Aires - Teléfono: 11-4715-9532

Distribución: Pharmos S.A.

Directora Técnica: A. Muriel Papiasian Knoll, Farmacéutica. M.P. 13287 - M.N. 12497

**www.francelab.com.ar**

P\_96100115\_20190110\_v1

# DIAB DOS

**METFORMINA CLORHIDRATO**  
**500 MG, 850 MG Y 1000 MG**

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (USO ORAL)

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

Clasificación ATC: A10B A02

## METFORMINA CLORHIDRATO 500 mg

Fórmula del Núcleo:

Metformina Clorhidrato 500,00 mg, Hidroxipropilmetilcelulosa 30,00 mg, Lactosa Monohidrato 53,00 mg, Talco 20,00 mg, PVPK30 50,00 mg, Estearato de Mangesio 7,00 mg, Fórmula de la Cubierta: Talco 1,94 mg, Dióxido de Titanio 6,93 mg, Alcohol Polivinílico 13,86 mg, Polietilenglicol 3350 2,49 mg, Polietilenglicol 8000 2,49 mg.

## METFORMINA CLORHIDRATO 850 mg

Fórmula del Núcleo:

Metformina Clorhidrato 850,00 mg, Hidroxipropilmetilcelulosa 51,00 mg, Lactosa Monohidrato 90,10 mg, Talco 34,00 mg, PVPK30 85,00 mg, Estearato de Mangesio 11,90 mg. Fórmula de la Cubierta: Talco 1,95 mg, Dióxido de Titanio 6,97 mg, Alcohol Polivinílico 13,95 mg, Polietilenglicol 3350 2,51 mg, Polietilenglicol 8000 2,51 mg.

## METFORMINA CLORHIDRATO 1000 mg

Fórmula del Núcleo:

Metformina Clorhidrato 1000,00 mg, Hidroxipropilmetilcelulosa 60,00 mg, Lactosa Monohidrato 106,00 mg, Talco 40,00 mg, PVPK30 100,00 mg, Estearato de Mangesio 14,00 mg. Fórmula de la Cubierta: Talco 2,77 mg, Dióxido de Titanio 9,90 mg, Alcohol Polivinílico 19,80 mg, Polietilenglicol 3350 3,56 mg, Polietilenglicol 8000 3,56 mg.

## ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antihiper glucemiante oral.

## INDICACIONES

Asociada al régimen dietario. Diabetes no insulino-dependiente, que no presenta cetonuria; cuando la estricta aplicación del régimen no permita la normalización del peso y de la glucemia. En la complementación de la insulinoterapia en las diabetes tipo 1 y en diabetes inestable, en diabetes insulino-resistente.

## ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Baja la glucemia en personas diabéticas pero no tiene efecto hipoglucemiante en personas no diabéticas. El efecto reductor de la glucemia parece resultar de:

1. Aumento de la utilización de glucosa en tejidos musculares en presencia de insulina.
2. Disminución de la absorción digestiva de la glucosa.
3. Inhibición de la gluconeogénesis hepática.

Las biguanidas no estimulan la secreción de insulina de forma apreciable desde el punto de vista clínico. Las biguanidas y sus derivados son absorbidos por la mucosa digestiva. En la sangre están en forma libre activa y se fijan sobre diferentes tejidos (tubo digestivo, hígado y riñón). Su vida media es de algunas horas. La metformina tiene un efecto modesto, aunque favorable, sobre los lípidos séricos, los cuales son frecuentemente anormales en pacientes con diabetes tipo 2.

En estudios clínicos, particularmente cuando los niveles basales de glucosa estaban anormalmente elevados, la metformina, sola o asociada con una sulfonilurea, redujo los niveles promedio de los triglicéridos, colesterol total y colesterol LDL; no tienen efectos adversos en otros niveles lipídicos. A diferencia con las sulfonilureas, los pacientes que reciben metformina mantienen su peso corporal o pueden, incluso, disminuirlo.

## POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN: COMPRIMIDOS 500/850 mg

Diabéticos que no reciben insulina: primeros 3 días: 4 comprimidos por día, 2 inmediatamente después de cada una de las 2 comidas principales. Días siguientes: 6 comprimidos por día, 2 inmediatamente después de cada una de las 2 comidas principales. Luego de 15 días: se podrá disminuir la dosis, de acuerdo con el dosaje de glucosa en sangre y la presencia o ausencia de glucosuria. La dosis de mantenimiento es de 2-4 comprimidos por día. Diabéticos que reciben insulina: (dosis inferiores a 40 unidades); el programa de tratamiento es similar al anterior, pero con una reducción gradual de la dosis de insulina, bajo control biológico, de aproximadamente 4 a 8 unidades cada 2 días. En algunos casos podrá incluso eliminarse el uso de insulina. Diabéticos que reciben insulina (dosis superiores a 40 unidades); en estos casos deberán extremarse las precauciones, ya que la adición de METFORMINA en dosis elevadas de insulina puede inducir reacciones hipoglucémicas. La dosis de insulina deberá ser reducida en un 30-50% desde el primer día de administración de METFORMINA (4 comprimidos durante los 3 primeros días, 6 comprimidos en los días subsiguientes). El reemplazo puede requerir hospitalización.

## PARA COMPRIMIDOS 1000 mg

La dosis usual es de 1 a 2 comprimidos recubiertos por día. La dosis máxima aconsejada es de 3 comprimidos recubiertos diarios (3000mg). Pasaje de otra terapia antihipertensiva oral a metformina: cuando se rota de agentes hipoglucemiantes orales estándares, excepto clorpropamida, a metformina, generalmente no se necesita período de transición. En cambio, con clorpropamida debe tenerse precaución durante las dos primeras semanas debido a la extensa retención de clorpropamida en el organismo, lo que puede llevar a la suma de los efectos de ambas drogas y posible hipoglucemia. Terapia concomitante con sulfonilureas: Si los pacientes no han respondido a las 4 semanas de tratamiento con la dosis máxima de metformina como monoterapia, debe considerarse la adición gradual de una sulfonilurea oral mientras se continúa con la metformina a dosis plenas, aún si ha habido resistencia primaria o secundaria previa a las sulfonilureas. A las dos semanas es conveniente ajustar las dosis en función de los controles glucémicos. Debe procurarse identificar la dosis mínima eficaz de ambas drogas para obtener la respuesta deseada. Si los pacientes no responden satisfactoriamente a 1 a 3 meses de terapia concomitante a dosis plenas de metformina y dosis plenas de una sulfonilurea oral, debe considerarse la discontinuación de la terapia oral y el pasaje a insulinoterapia.

## USO CONCOMITANTE DE METFORMINA E INSULINOTERAPIA EN DIABETES TIPO 1:

En la diabetes insulino-dependiente la metformina no puede reemplazar a la insulina pero su asociación con ella permite la reducción de las dosis y una mejor estabilización de la glucemia. La medición de la glucemia capilar permite una adaptación cotidiana de la posología de la insulina. La sustitución total de insulina por la metformina puede, quizás, realizarse cuando el páncreas es aún funcional. Si la dosis de insulina es inferior a 40 unidades, la metformina puede ser administrada a la posología habitual, y se reducirá simultáneamente la dosis de insulina, a razón de 2 a 4 unidades cada 2 días, de acuerdo con la evolución de los controles glucémicos. Si la dosis de insulina es superior a las 40 unidades diarias, es preferible hospitalizar al paciente para realizar la asociación. La insulina debe reducirse el primer día entre un 30% y un 50% de la dosis.

## CONTRAINDICACIONES

Condiciones que aumentan el riesgo de acidosis láctica:

- Insuficiencia renal orgánica o funcional (creatinina > 1.5 mg/dl en hombres y > 1.4 mg/dl en mujeres o alteración del clearance de creatinina).
- Insuficiencia hepática.
- Antecedentes de acidosis láctica.
- Intoxicación alcohólica.
- Insuficiencia cardíaca, Insuficiencia respiratoria y todas las afecciones cardiovasculares agudas o crónicas susceptibles de producir una hipoxia tisular.
- Tratamiento aislado de la diabetes insulino-dependiente, en particular la diabetes juvenil.
- Complicaciones agudas de la diabetes (acidosis metabólica, infección o gangrena, coma).
- En período pre y post operatorio quirúrgico.
- Embarazo.
- Patología aguda que conlleva riesgo de alteración de la función renal: deshidratación (vómitos, diarrea), fiebre, estados infecciosos y/o hipoxicos severos (shock, septicemia, infección urinaria, neumopatía).
- Exploraciones con productos de contraste iodados: como regla general, evitar en el paciente diabético. En caso de necesidad, interrumpir la metformina 48 horas antes y 48 horas después del estudio.

## ADVERTENCIAS

Acidosis láctica: Es un trastorno metabólico raro, frecuentemente mortal, y ligado a una acumulación de biguanidas en el organismo, por sobredosis o por insuficiencia renal y/o hepática. Se traduce por una acidosis metabólica con aumento de la tasa de lactatos en sangre, de la relación lactato/piruvato y disminución del pH sanguíneo.

## PRECAUCIONES

La utilización de este medicamento no libera del régimen hipoglucídico en todos los casos o hipocalórico e hipocalórico en caso de sobrepeso. Los controles bioquímicos deben ser hechos regularmente. Controlar la creatinina sérica cada 4-6 meses y más frecuentemente cuando se comienza el tratamiento diurético o antihipertensivo susceptible de producir una insuficiencia renal funcional. En caso de intervención quirúrgica u otras causas de descompensación diabética, se recomienda el uso de insulina. Se aconseja suspender el tratamiento con biguanida 48 horas antes de toda investigación o estudio radiológico como urografías endovenosas y no utilizarlo hasta 2 días después. Ciertos productos hiperglucemiantes (corticoides, diuréticos, estroprogestágenos) son susceptibles de modificar la evolución de la diabetes y de necesitar, sea un aumento de dosis, sea la asociación sulfamidas-hipoglucemiantes, sea usar insulina. La metformina utilizada sola no trae jamás hipoglucemia, sin embargo hay que desconfiar de su potencialización de acción si se asocia a la insulina o a sulfamidas hipoglucemiantes.

## PRECAUCIONES ESPECÍFICAS DE EMPLEO

La diabetes, sobre todo cuando está mal controlada, la insuficiencia renal orgánica o funcional, la insuficiencia hepática, la juvenil, el alcohol y la cetosis, los estados que se acompañan de hipoxemia son factores que predisponen a la acidosis láctica. Estos factores deben ser buscados periódicamente en pacientes bajo tratamiento, particularmente en las personas de más de 60 años que es en quienes aparecen con más frecuencia. En presencia de estos factores de riesgo, conviene suspender inmediatamente el tratamiento.

Los análisis de observación de acidosis láctica bajo biguanida, muestran la influencia preponderante de la insuficiencia renal en su génesis (incluyendo las insuficiencias renales funcionales provocadas por ciertos medicamentos: diuréticos-antibióticos-antihipertensivos o por ciertos exámenes diagnósticos como las urografías endovenosas).

La creatinina sérica debe ser medida antes del inicio del tratamiento y luego regularmente controlada. No prescribir si la creatinina llega o sobrepasa 15 mg por litro. Se suspenderá el tratamiento con biguanidas, preferentemente 48 horas antes de investigaciones radiológicas tales como urografías endovenosas y sólo reinstalarlo después de dos días.

## INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

**Glibendámid:** En un estudio de interacción de dosis única, en pacientes con diabetes tipo 2 la administración conjunta de glibendámid y metformina no alteró la farmacocinética, ni la farmacodinamia de esta última. Se observó una disminución de la C<sub>max</sub> y del área debajo de la curva para la glibendámid pero esta disminución fue muy variable. La naturaleza del estudio y la variabilidad mencionada hace incierta la importancia clínica de la interacción observada.

**Furosemida:** Un estudio de interacción de dosis única, en sujetos sanos a los que se les administró furosemida y metformina, demostró que los parámetros farmacocinéticos de ambas drogas fueron afectados. La metformina tuvo un C<sub>max</sub> (plasma y sangre) elevada en un 22% y el área bajo la curva incrementado en un 15% sin cambios significativos en su clearance renal. La furosemida, en cambio, al ser administrada junto con metformina, presentó una C<sub>max</sub> y un área bajo la curva menor (31% y 12% menor, respectivamente) que cuando se administra sola; y la vida media decreció un 32% sin cambios en su clearance renal. No hay información disponible sobre la interacción de estas drogas cuando se co-administran crónicamente.

**Nifedipina:** En un estudio de interacción de dosis única en voluntarios sanos se demostró que la coadministración de nifedipina incremento la C<sub>max</sub> de metformina y su área bajo la curva (ambas plasmáticas) en un 20% y un 30% respectivamente. También se incremento la cantidad excretada en orina. No fueron afectadas la vida media ni el T<sub>max</sub>. La nifedipina parece aumentar la absorción de metformina. La metformina tiene efectos mínimos sobre la nifedipina.

**Drogas catiónicas:** Drogas catiónicas, como por ej. amilorida, digoxina, morfina, procoainamida, quinidina, quinina, ranitidina, triamtireno, trimetoprima, y vancomicina, que son eliminados por secreción tubular renal tienen al menos teóricamente el potencial para interactuar con la metformina, cumpliendo por los sistemas de transportes tubulares renales comunes. Tal interacción entre metformina y cimetidina oral ha sido observada en voluntarios normales sanos en estudios de interacción tanto de simple como de múltiple dosis, encontrándose un 60% de incremento en el pico de concentración de metformina y un 40% de incremento en el área bajo la curva ambas tanto en plasma como en sangre. En el estudio de dosis única no se observaron cambios en la vida media de eliminación. La metformina no tuvo efecto sobre la farmacocinética de la cimetidina. Aunque exceptuando la cimetidina las interacciones mencionadas permanecen en el campo de lo teórico, debe realizarse el monitoreo continuo de los pacientes y el ajuste de la dosis de metformina y/o de la otra droga en pacientes que reciben drogas catiónicas que se excretan mediante el sistema secretorio tubular renal proximal.

**Otras:** Ciertas drogas tienen tendencia a producir hiperglucemia y pueden llevar a que se pierda el control de la glucemia. Entre estas se incluyen tiazidas y otros diuréticos, corticosteroides, fenotiazinas, productos tiroideos, estrógenos, anticonceptivos orales, fenitoína, ácido nicotínico, simpaticomiméticos, drogas bloqueantes del canal de calcio e izoniazida. Cuando tales drogas se administren a pacientes que reciben metformina, debe realizarse una observación cuidadosa de los mismos para mantener un adecuado control de la glucemia. En voluntarios sanos la farmacocinética de la metformina y propranolol y de metformina e ibuprofeno no fueron afectadas cuando se realizó la administración conjunta en estudios de interacción de dosis única. La unión de la metformina a las proteínas plasmáticas es ínfima y de allí su baja interacción con drogas con alta tasa de unión a proteína (como salicilatos, sulfonamidas, doranfenicol y probenecid) en comparación con las sulfonilureas las cuales presentan una gran unión a proteínas séricas.

## CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TRASTORNOS DE LA FERTILIDAD

Se han realizado estudios de carcinogenicidad a largo plazo en ratas, con dosis de aproximadamente 3 veces la dosis humana recomendada diaria sobre la base de la superficie corporal. No se encontraron en ellos evidencia de carcinogenicidad en ratones machos o hembras. No hubo tampoco potencial tumorigénico en ratas machos, sin embargo, en ratas hembras tratadas con 900 mg/kg/día se observó un incremento en la incidencia de pólipos benignos del estroma uterino. En los test de Ames (S. typhimurium), test de mutación genética (células de linfoma de ratón), test de aberraciones cromosomales (linfocitos humanos) o en el test de formación de micronúcleos in vivo (médula ósea de ratones) no se encontró evidencia de mutagenicidad potencial. La administración de dosis tan alta, 600 mg/kg/día o aproximadamente 2 veces la dosis diaria recomendado para humanos sobre la base de área superficial no produjo efecto sobre la fertilidad de ratas machos o hembras.

## EMBARAZO: EFECTOS TERATOGÉNICOS

Embarazo categoría B. No se ha establecido la seguridad de mujeres embarazadas. La metformina no fue teratogénica en ratas ni conejos a dosis de 600 mg/kg/día o a dosis de aproximadamente 2 veces la dosis humana diaria recomendada sobre la base de la superficie corporal. Se ha demostrado la existencia de una barrera placentaria parcial a la droga. Dado que los estudios de reproducción animal no siempre predicen la respuesta en humanos cualquier decisión sobre el uso de esta droga debe tomarse balanceando riesgos y beneficios. Debido a que información reciente sugiere que niveles anormales de glucosa sanguínea durante el embarazo se asocian a una alta incidencia de anomalías congénitas, existe entre los expertos consenso sobre la utilidad de usar insulina durante el embarazo para mantener el nivel de glucemia tan cercano a lo normal como sea posible.