

## MEDOBIS® AP

### METFORMINA CLORHIDRATO

Comprimidos recubiertos de liberación prolongada  
Industria Argentina  
Venta bajo receta

#### Composición cuali/cuantitativa:

##### Cada comprimido recubierto de liberación prolongada de 850 mg contiene:

Metformina clorhidrato: 850,00 mg; Povidona: 31,32 mg; Almidón pregelatinizado: 8,95 mg; Estearato de magnesio: 4,47 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa K100: 365,00 mg; Celulosa microcristalina PH 200: 30,26 mg; Dióxido de silicio coloidal: 5,00 mg; Estearato de magnesio: 5,00 mg; Opadry blanco: 20,00 mg; Polietilenglicol 6000: 0,32 mg; Propilenglicol: 0,76 mg; Esencia de vainilla polvo: 0,12 mg; Sacarina sódica: 0,75 mg; Laca azul brillante: 0,28 mg.

##### Cada comprimido recubierto de liberación prolongada de 1000 mg contiene:

Metformina clorhidrato: 1000,00 mg; Povidona: 36,84 mg; Almidón pregelatinizado: 10,53 mg; Estearato de magnesio: 5,26 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa K100: 365,00 mg; Celulosa microcristalina PH 200: 72,37 mg; Dióxido de silicio coloidal: 5,00 mg; Estearato de magnesio: 5,00 mg; Opadry blanco: 20,00 mg; Polietilenglicol 6000: 0,32 mg; Propilenglicol: 0,76 mg; Esencia de vainilla polvo: 0,12 mg; Sacarina sódica: 0,75 mg.

**Acción terapéutica:** Antihiperglucemiante oral.

#### Indicaciones:

Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, particularmente en pacientes con sobrepeso, cuando una dieta adecuada y el ejercicio físico solo no logran un control adecuado de la glucemia.

• En los adultos, pueden ser usados como monoterapia o en combinación con otros agentes antidiabéticos orales o con insulina.

Se ha observado una reducción de las complicaciones diabéticas en los pacientes adultos con sobrepeso con diabetes tipo 2, tratados con Metformina como tratamiento de primera línea después del fracaso con la dieta.

#### Características farmacológicas / Propiedades:

Disminuye la glucemia en personas diabéticas pero no tiene efecto hipoglucemiante en personas no diabéticas. El efecto de la Metformina resultaría del:

1. Aumento de la utilización de la glucosa en tejidos musculares en presencia de insulina.

2. Disminución de la absorción digestiva de la glucosa.

3. Inhibición de la gluconeogénesis hepática.

La Metformina pertenece al grupo de las biguanidas. Las biguanidas no estimulan la secreción de insulina de forma clínicamente apreciable. Las biguanidas y sus derivados son absorbidos por la mucosa digestiva. En la sangre están en forma libre activa y se fijan a diferentes tejidos (tubo

digestivo, hígado y riñón). Aproximadamente el 90% de la droga absorbida es eliminada por vía renal dentro de las primeras 24 horas, con una vida media de eliminación plasmática de aproximadamente 6,2 horas. En sangre, la vida media de eliminación es de aprox. 17,6 horas, sugiriendo que la masa de eritrocitos podría ser un compartimiento de distribución. La Metformina tiene un efecto favorable sobre los lípidos séricos, los cuales a menudo están alterados en pacientes con DMND (Diabetes Mellitus No Insulino-dependiente). En estudios clínicos, cuando los niveles basales estaban particularmente elevados, la Metformina, sola o en combinación con sulfonilureas, redujo los niveles de triglicéridos séricos, colesterol total y LDL y no presentó alteraciones en los niveles de cualquier otro lípido. En contraste con las sulfonilureas, el peso corporal de los individuos tratados con Metformina se mantuvo estable o disminuyó.

Se ha demostrado clínicamente (estudio UKPDS) que la Metformina reduce un 32% las complicaciones diabéticas a largo plazo, la morbilidad y mortalidad en la DMND.

#### Posología / Dosificación. Modo de administración:

La posología será establecida por el médico según el cuadro clínico.

#### Como orientación se sugiere:

No hay un régimen fijo de dosis para el manejo de la hiperglucemia en los pacientes con diabetes tipo II. La dosis debe ser individualizada en función de la efectividad y la tolerancia a la droga. Se recomienda comenzar con dosis bajas e incrementar la concentración de ser necesario hasta no superar la dosis máxima diaria recomendada en una única administración junto a la comida por día.

Medobis® AP 850 La dosis usual es de 2 comprimidos recubiertos por día. La dosis máxima aconsejada no debe ser superior a 2000 mg por día.

Medobis® AP 1000 La dosis usual es de 1 a 2 comprimidos recubiertos por día. La dosis máxima aconsejada es de 2 comprimidos recubiertos diarios (2000 mg).

#### Pasaje de otra terapia antidiabética oral a metformina:

Cuando se cambia de agentes hipoglucemiantes orales estándar, 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. Debe procurarse identificar la dosis mínima eficaz de ambas drogas para obtener la respuesta deseada. Si los pacientes no responden satisfactoriamente en 1 a 3 meses de terapia concomitante a dosis plenas de metformina y dosis plenas de sulfonilurea oral, debe considerarse la discontinuación de la terapia oral y el pasaje a insulino terapia.

#### Pacientes con insuficiencia renal:

La metformina se puede usar en pacientes con insuficiencia renal moderada estadio 3 (clearance de creatinina entre 30 y 59 ml/min) o tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) entre 30 y 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, sólo en la ausencia de otras condiciones que puedan aumentar el riesgo de acidosis láctica y con los siguientes ajustes de dosificación. La dosis inicial es de 500 mg o 750 mg de metformina clorhidrato, 1 vez al día. La dosis máxima es de 1000 mg al día. La función renal debe ser monitoreada estrechamente. Cada 3-6 meses en los pacientes con clearance de creatinina entre 45 y 59 ml/min o TFGe entre 45 y 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Cada 3 meses en pacientes con clearance de creatinina entre 30 y 44 ml/min o TFGe entre 30 y 44 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Si el clearance de creatinina o TFGe cae por debajo de 30 ml/min o 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, respectivamente, metformina debe interrumpirse inmediatamente.

#### Modo de administración:

Ingerir los comprimidos enteros durante o después de las comidas, sin masticar.

La ranura de los comprimidos no es ranura de corte y no debe ser usada a los efectos de subdividir los mismos.

#### Contraindicaciones:

Medobis® está contraindicada en condiciones que aumentan el riesgo de acidosis láctica.

• Insuficiencia renal orgánica o funcional, aún si es moderada (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 hipoxia tisular.

• Tratamiento aislado de la diabetes insulino dependiente, en particular de la diabetes juvenil.

• Complicaciones agudas de la diabetes (acidosis metabólica, infección o gangrena, coma).

• En período pre y post-operatorio quirúrgico.

• Embarazo.

• Hipersensibilidad conocida a la droga o a algunos de los componentes de la formulación.

• Patología aguda que conlleva riesgo de alteración de la función renal: deshidratación (vómitos, diarrea), fiebre, estados infecciosos y/o hipóxicos 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 (en Francia 1 caso de cada 40,000 diabéticos tratados con Metformina al año), frecuentemente mortal y ligado a una acumulación de biguanidas en el organismo por sobredosis o por insuficiencia renal y/o hepática.

Se traduce a una acidosis metabólica con aumento de la tasa de lactatos en sangre, de la relación lactato/piruvato y la disminución del pH sanguíneo. Como signos premonitorios de acidosis láctica se pueden observar: náuseas, vómitos, calambres, hiperventilación, sensación de malestar, dolores abdominales.

Ante la sospecha de que los mismos pudieran corresponder a acidosis láctica se recomienda detener el tratamiento y hacer una consulta médica de urgencia. La muestra de sangre para la determinación de acidosis láctica, debe tomarse cuando el paciente está en reposo sin cobrarle el lazo. El análisis debe realizarse inmediatamente o transportarse, la muestra, en baño de hielo.

#### **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, la cetosis y 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 personas de más de 60 años, donde aparecen con más frecuencia.

En presencia de estos factores de riesgo conviene suspender inmediatamente el tratamiento.

Los análisis de observación de acidosis láctica en pacientes bajo tratamiento con biguanidas 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 Medobis® si la creatinemia sobrepasa 12 mg/l en mujeres y 15 mg/l en varones.

El tratamiento con biguanidas debe ser suspendido 48 hs. antes de la realización de estudios radiológicos con sustancias de contraste, tales como urografías endovenosas, y solo podrá reinstaurarse después de dos días.

#### **Precauciones de empleo:**

- La utilización de este medicamento no libera del régimen hipoglucídico en todos los casos ó 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 el uso de insulina está recomendado.
- Los pacientes diabéticos que consumen productos hiperglucemiantes tales como corticoides, tiázidas y otros diuréticos y estroprogestágenos, pueden requerir

aumento de la dosis de Medobis® o asociación con sulfonilureas o insulina.

• La Metformina utilizada sola no provoca jamás hipoglucemia, sin embargo este efecto puede presentarse si Medobis® se asocia con sulfonilureas o insulina.

#### **Interacciones medicamentosas:**

- Alcohol: mayor riesgo de acidosis láctica en intoxicaciones alcohólicas agudas, particularmente en casos de ayuno, de desnutrición o de insuficiencia hepatocelular.
- Con medicamentos que provoquen hiperglucemia (por ej.: corticoides, diuréticos (tiázida), estroprogestágenos: ver "Precauciones de empleo".
- Cimetiidina: inhibe la secreción renal de la Metformina, a nivel tubular.
- Furosemida: puede aumentar la concentración de Metformina.
- Productos de contraste iodados: ver "Precauciones específicas de empleo".
- Sulfonilureas: pueden causar hipoglucemia, por lo tanto, si se administran con Metformina, debe disminuirse la dosis de esta última.
- Danazol: posee efecto diabético. Si la asociación no puede ser evitada, el paciente debe ser prevenido de controlar su glucosuria más frecuentemente. Eventualmente debe adaptarse la posología de Medobis® mientras se administran conjuntamente estas drogas.
- Clorpromazina: a dosis elevadas (100 mg/día) posee efecto hiperglucemiante, ya que disminuye la liberación de Insulina. Debe prevenirse al paciente para que realice el control de su glucemia y glucosuria más frecuentemente. Eventualmente debe adaptarse la posología de Medobis® mientras se administra conjuntamente con el neuroléptico.
- Agonistas Beta: tienen efecto hiperglucemiante. Reforzar la vigilancia de la glucemia y glucosuria. Cambiar eventualmente a tratamiento con Insulina.

#### **Combinaciones que necesitan precauciones de empleo específicas:**

Algunos medicamentos pueden afectar de forma adversa la función renal, lo que puede incrementar el riesgo de acidosis láctica, p. ej., los AINEs, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa (COX) II, los inhibidores de la ECA, los antagonistas del receptor de la angiotensina II y los diuréticos, en especial, los diuréticos del asa. Cuando se inicien o se utilicen estos productos en combinación con metformina, es necesario supervisar de manera estrecha la función renal.

#### **Embarazo y lactancia:**

Medobis® está contraindicado durante el embarazo.

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

#### **Uso pediátrico:**

La seguridad y eficacia en niños no han sido establecidas.

#### **Uso en ancianos:**

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

Controlar los factores de riesgo: ver "Precauciones específicas de empleo".

#### **Uso en pacientes con insuficiencia renal o hepática:**

Está contraindicado.

#### **Reacciones adversas:**

Las más frecuentes son los trastornos gastrointestinales como: anorexia, náuseas, vómitos, diarrea. Estos sobrevienen más frecuentemente cuando se inicia el tratamiento y, en la mayoría de los casos remiten espontáneamente. Para prevenirlos se recomienda administrar 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, pérdida de peso, debilidad, laxitud y urticaria.

Raramente pueden presentarse: anemia megaloblástica (debido a la absorción reducida de Vitamina B12), hipoglucemia (por el uso concurrente con otro antidiabético), acidosis láctica.

#### **Sobredosificación:**

Aún después de la ingestión de dosis mayores a 85 g de Metformina, no se ha reportado hipoglucemia, pero sí ha ocurrido acidosis láctica. (ver "Advertencias").

Puede inducirse la emesis, si la ingestión ha sido realizada dentro de los 30 minutos previos, y realizarse lavado gástrico.

La Metformina es dializable, con un clearance de hasta 170 ml/min bajo condiciones hemodinámicas normales. Por lo tanto, la hemodiálisis es útil para remover la Metformina acumulada, en pacientes en los que se sospecha de sobredosis de esta droga. No utilizar soluciones de diálisis conteniendo lactato.

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) 4654-6646 / 4658-7777**

**Conservación:** Conservar a temperatura entre 15° C y 30° C, en lugar seco y en su envase original.

#### **Presentaciones:**

Medobis® 850 AP: Envases con 30 y 60 comprimidos recubiertos de liberación prolongada.

Medobis® 1000 AP: Envases con 30 y 60 comprimidos recubiertos de liberación prolongada.

#### **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 52.088



**DR. LAZAR y Cia S.A. Q. e. I.**  
Av. Vélez Sarsfield 5853/5855  
B1605EPI Munro, Pcia. de Buenos Aires  
Directora Técnica: Daniela A. Casas,  
Farmacéutica y Bioquímica.

Fecha última revisión prospecto: 18/03/2018

**3687/12**  
**P319**