

VENTA BAJO RECETA COMPRIENDOS RECUBIERTOS VÍA ORAL

Noglucet®

Metformina clorhidrato

Composición:

Cada comprimido recubierto de **Noglucet® 500** contiene: Metformina HCl 500 mg; Excipientes c.s. Cada comprimido recubierto de **Noglucet® 850** contiene: Metformina HCl 850 mg; Excipientes c.s. Cada comprimido recubierto de **Noglucet® 1000** contiene: Metformina HCl 1000 mg; Excipientes c.s.

Mecanismo de Acción: La metformina es una biguanida con efectos antihiper glucémiantes, que reduce la glucosa en plasma postprandial y basal. No estimula la secreción de insulina, por lo que 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 gluólisis. •En el músculo, incrementando la sensibilidad a la insulina, mejorando la captación de glucosa periférica y su utilización. •Retraso de la absorción intestinal de la glucosa.

La metformina estimula la síntesis fibrinolítica del glucógeno actuando sobre la glucógeno sintetasa. La metformina incrementa la capacidad de transporte de todos los tipos de transportadores de membrana de glucosa (GLUT). En humanos, independientemente de su acción sobre la glucemia, la metformina presenta efectos favorables sobre el metabolismo lipídico. Este hecho se ha demostrado con dosis terapéuticas en estudios controlados a medio o largo plazo: la metformina reduce el colesterol total, el colesterol LDL y los niveles de triglicéridos. **Eficacia clínica:** El estudio prospectivo aleatorio (UKPDS) ha establecido el beneficio a largo plazo de un control intensivo de la glucemia en sangre en pacientes adultos con diabetes tipo 2. El análisis de los resultados de los pacientes con sobrepeso tratados con metformina tras el fracaso del régimen dietético solo, muestra:

- Una reducción significativa del riesgo absoluto de complicaciones relacionadas con la diabetes en el grupo de metformina (29,8 sucesos/1.000 pacientes-año) frente al régimen dietético solo (43,3 sucesos/1.000 pacientes-año), p=0,0023, y frente a los grupos de monoterapia de insulina y sulfonilureas combinados (40,1 sucesos/1.000 pacientes-año), p=0,0034.
- Una reducción significativa del riesgo absoluto de mortalidad relacionada con la diabetes: metformina 7,5 sucesos/1.000 pacientes-año, régimen dietético solo: 12,7 sucesos/1.000 pacientes-año, p=0,017.
- Una reducción significativa del riesgo absoluto de mortalidad global: metformina: 13,5 sucesos/1.000 pacientes-año, frente a la dieta solo: 20,6 sucesos/1.000 pacientes-año (p=0,011), y frente a los grupos de monoterapia de insulina y sulfonilureas combinados: 18,9 sucesos/1.000 pacientes-año (p=0,021).

- Una reducción significativa del riesgo absoluto de infarto de miocardio: metformina: 11 sucesos/1.000 pacientes-año, régimen dietético solo: 18 sucesos/1.000 pacientes-año (p=0,01).

Para la metformina utilizada como terapia de segunda línea, en combinación con una sulfonilurea, no se han demostrado los beneficios con respecto al resultado clínico. En diabetes del 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 estudios clínicos controlados, llevados a cabo en una población pediátrica limitada de edades comprendidas entre los 10 y 16 años, tratados durante un año, mostraron una respuesta al control glucémico parecida a la observada en adultos.

Farmacocinética - Absorción: Tras la administración por vía oral de una dosis de metformina, el Tmax se alcanza en 2,5 horas. La biodisponibilidad absoluta de un comprimido de 500 u 850 mg 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. Con las dosis y las posologías usuales de metformina, las concentraciones plasmáticas estables se alcanzan en un período de 24 a 48 horas y generalmente son inferiores a 1 µg/ml. En los ensayos clínicos controlados, los niveles plasmáticos máximos de metformina (Cmax) no exceden los 4 µg/ml, incluso con dosis máximas. La alimentación reduce y retrasa ligeramente la absorción de metformina. Tras la administración de una dosis 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 tiempo hasta alcanzar el pico de concentración plasmática. No se conoce la importancia clínica de las reducciones de estos parámetros.

-Distribución: La fijación a las proteínas plasmáticas es despreciable. La metformina se difunde por los eritrocitos. El piko sanguíneo es menor que el piko plasmático y aparece aproximadamente al mismo tiempo. Los glóbulos rojos representan probablemente un compartimento secundario de distribución. El Vd, medio osciló entre 89-276 litros.

-Metabolismo: La metformina se excreta inalterada en la orina. En el hombre no se ha identificado ningún metabolito.

-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 la administración oral, la vida media aparente de eliminación total es de aproximadamente 6,5 horas. En caso de que la función renal esté alterada, el aclaramiento renal disminuye proporcionalmente al de la creatinina, con lo que se prolonga la vida media de eliminación, conduciendo a un aumento de los niveles de metformina en plasma. **Pediatría:**

-Estudio a dosis única: Tras una dosis única de metformina 500 mg, la población pediátrica ha mostrado un perfil farmacocinético observado en adultos sanos. **-Estudio a dosis múltiples:** La información está limitada a un estudio. Tras dosis repetidas de 500 mg BID durante 7 días en pacientes pediátricos, la concentración plasmática máxima (Cmax) y la exposición sistémica (AUC0-4) se redujo aproximadamente un 33% y un 44% respectivamente en

comparación a los pacientes diabéticos adultos que recibieron dosis repetidas de 500 mg BID durante 14 días. Dado que la dosis se administró individualmente según un control glucémico, este hecho posee una relevancia clínica limitada.

Datos preclínicos sobre seguridad: Los datos preclínicos no revelan un peligro especial para el hombre en función de estudios convencionales sobre farmacología, seguridad, toxicidad con dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, y toxicidad en la reproducción.

Indicaciones: La Metformina está indicada en el 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 puede utilizarse en monoterapia o en combinación con otros antidiabéticos orales, o con insulina.

*En niños a partir de 10 años de edad y adolescentes, metformina puede utilizarse en monoterapia o en combinación con insulina.

Se ha demostrado una reducción de las complicaciones relacionadas con la diabetes en pacientes diabéticos con sobrepeso tratados con metformina como tratamiento de primera línea tras el fracaso de la dieta.

Posología: Adultos con función renal normal (TFG > 30 ml/min):

-Monoterapia y combinación con otros antidiabéticos orales:

-La dosis inicial habitual es 500 mg o 850 mg de hidrocloruro de metformina 2 ó 3 veces al día. Al cabo de 10 a 15 días, la posología debería ajustarse en función de los niveles de glucosa en sangre. Un aumento lento de la dosis puede mejorar la tolerancia gastrointestinal. En pacientes que están recibiendo dosis altas de metformina (2 a 3 gramos por día), es posible reemplazar 2 comprimidos recubiertos de metformina 500 mg por un comprimido recubierto de metformina 1000 mg.

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

•Si se pretende administrar metformina en sustitución de otro antidiabético oral, suspender la terapia anterior e iniciar la terapia con metformina a la posología 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.

La metformina se administra a la dosis inicial habitual de 500 mg o 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 de edad avanzada: 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.

-Insuficiencia renal: Se debe evaluar la TFG antes de iniciar el tratamiento con productos que contengan insulina y se debe reducir la dosis a partir de entonces. En pacientes expuestos a un mayor riesgo de progresión de la insuficiencia renal y en pacientes de edad avanzada, se debe evaluar la función renal con mayor frecuencia, p. ej., cada 3-6 meses.

TFG ml/min	Dosis diaria máxima total (a dividir en 2-3 dosis diarias)	Consideraciones adicionales
60-89	3.000 mg	Se puede considerar la reducción de la dosis en relación al deterioro de la función renal.
45-59	2.000 mg	Se deben revisar los factores que pueden incrementar el riesgo de insuficiencia renal en relación con el uso de metformina. La dosis inicial es, a lo sumo, la mitad de la dosis máxima.
30-44	1.000 mg	
< 30	-	Metformina está contraindicada.

*Población pediátrica: -Monoterapia y combinación con insulina:

-Metformina puede administrarse a niños a partir de 10 años de edad y adolescentes. -La dosis inicial habitual es de 500 mg o 850 mg de metformina una vez al día, administrada durante o después de las comidas.

-Tras 10-15 días de tratamiento, la dosis debería ajustarse en función de los valores de glucosa en sangre. Un aumento lento de la dosis puede mejorar la tolerabilidad gastrointestinal. La dosis máxima recomendada de metformina es de 3 g al día, administrada en 2 ó 3 tomas.

Modo de Uso: Este producto se debe administrar por vía oral, durante o después de las comidas.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a Metformina hidrocloruro o a alguno de los excipientes
- Cualquier tipo de acidosis metabólica aguda (como acidosis láctica, cetoadicosis diabética)
- Preeclampsia
- Insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/min)
- Situaciones agudas con potencial para alterar la función renal tales como: deshidratación, infección guta, shock.
- Enfermedad que puede provocar hipoxia isular (especialmente enfermedad aguda o empeoramiento de una enfermedad crónica como: insuficiencia cardíaca o respiratoria, infarto de miocardio reciente, shock.
- Insuficiencia hepática, intoxicación alcohólica aguda, alcoholismo.

Reacciones Adversas: Durante el tratamiento con metformina pueden ocurrir las siguientes reacciones adversas. Las frecuencias se definen de la siguiente forma: muy frecuentes >110, frecuentes 2-1100, poco frecuentes >11.000, <1100; raras >110.000, <11.000; muy raras >110.000 y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

-Trastornos del metabolismo y nutrición: Muy raras: Acidosis láctica. Reducción de la absorción y de los niveles en suero de la vitamina B12 en pacientes tratados con metformina durante un período prolongado. Se recomienda considerar esta etiología en pacientes que presenten anemia megaloblástica.

-Trastornos del sistema nervioso: Frecuentes: alteraciones del gusto. **-Trastornos hepatobiliares:** Muy raras: Se han descrito casos aislados de alteración de las pruebas de la función hepática o hepatitis, que se resuelven al retirar el tratamiento con metformina.

-Trastornos gastrointestinales: Muy frecuentes: náuseas, vómitos, diarreas, dolor abdominal y pérdida de apetito. Estos trastornos aparecen con mayor frecuencia durante el inicio del tratamiento y desaparecen espontáneamente en la mayoría de los casos. Para prevenirlos se recomienda administrar la metformina en 2 ó 3 dosis al día, durante o después de las comidas. Un lento incremento de la dosis puede también mejorar la tolerabilidad gastrointestinal.

-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 estudios clínicos controlados en una población pediátrica limitada con edades comprendidas entre 10-16 años y tratados durante un año con las acciones adversas comunicadas fueron similares en naturaleza y gravedad a las observadas en adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas: Ante la sospecha de aparición de Reacciones Adversas tras la administración del medicamento es obligatoria la notificación a través de la página web del Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social: <https://www.mspbs.gov.py> Click en: "Reporte de Reacciones Adversas". Esto agiliza el procesamiento de la información y garantiza la seguridad del medicamento. Para más informaciones: farmacovigilancia.dvms@mspbs.gov.py

Precauciones y Advertencias:

-Acidosis láctica: La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara, pero grave que se produce con mayor frecuencia durante el empeoramiento agudo de la función renal, en caso de enfermedad cardíaca o hepática, o durante el uso de metformina en pacientes con insuficiencia o empeoramiento agudo de la función renal e incrementa el riesgo de acidosis láctica. En caso de deshidratación (diarrea o vómitos intensos, fiebre o reducción de la ingesta de líquidos), la metformina se debe interrumpir de forma temporal y se recomienda contactar con un profesional sanitario.

Los medicamentos que pueden alterar de manera aguda la función renal (como antihipertensivos, diuréticos o AINE) y que deben evitarse o utilizarse con precaución en los pacientes tratados con metformina. Otros factores de riesgo para la acidosis láctica son el consumo excesivo de alcohol, la insuficiencia hepática, la diabetes mal controlada, la cetosis, el ayuno prolongado y cualquier proceso asociado a hipoxia, así como el uso concomitante de medicamentos que puedan causar acidosis láctica.

Se debe informar a los pacientes o a los cuidadores acerca del riesgo de acidosis láctica. La acidosis láctica se caracteriza por fiebre adóscota, dolor abdominal, calambres musculares, astenia e hipotermia, seguidos de coma. En caso de que se sospeche de la presencia de síntomas, el paciente debe dejar de tomar metformina y buscar atención médica inmediata. Los hallazgos diagnósticos de laboratorio son una disminución del pH sanguíneo (< 7,35), niveles de lactato plasmático aumentados (> 5 mmol/l) y un aumento del desequilibrio aniónico y del cociente lactato/piruvato.

-Función renal: Se debe evaluar la TFG antes de iniciar el tratamiento y de forma regular a partir de entonces. La metformina está contraindicada en pacientes con TFG < 30 ml/min y se debe interrumpir de forma temporal en presencia de trastornos que alteren la función renal.

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

-Administración de medios de contraste yodados: La administración intravascular de medios de contraste yodados puede provocar nefropatía inducida por el contraste, que puede ocasionar la acumulación de metformina y puede aumentar el riesgo de acidosis láctica. Por tanto, la administración de metformina se debe interrumpir antes o en el momento de la prueba y no se debe reanudar hasta pasadas al menos 48 horas, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

-Cirugía: La metformina se debe suspender en el momento de la cirugía con anestesia general, espinal o epidural. El tratamiento se puede reanudar pasadas 48 horas desde la cirugía o tras la reanudación de la nutrición oral, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

-Otras precauciones: Todos los pacientes deben continuar su dieta y tomar la distribución regular de la ingesta de carbohidratos durante el día. Los pacientes con sobrepeso deben continuar con su dieta hipocalórica. Deberán realizarse regularmente las pruebas de laboratorio habituales para el control de la diabetes. La metformina no provoca por sí sola hipoglucemia; no obstante, se recomienda precaución cuando se utiliza en combinación con insulina u otros antidiabéticos orales (e. sulfonilureas o meglitínidas). **-Población pediátrica:** El diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 debe ser confirmado antes de iniciar el tratamiento con metformina. Durante los ensayos clínicos controlados de 1 año de duración, no se han detectado efectos de la metformina en el crecimiento o en la pubertad, pero no se dispone de información a largo plazo sobre estos efectos específicos. Por consiguiente, se recomienda un seguimiento cuidadoso sobre los efectos de la metformina en los niños, especialmente en edad pre-puberal.

-Niños entre 10 y 12 años de edad: Solamente 15 individuos con edades comprendidas entre 10 y 12 años fueron incluidos en los estudios clínicos llevados a cabo en niños y adolescentes. Aunque la eficacia y seguridad de metformina en niños menores de 12 años no difieren de la eficacia y seguridad en niños mayores, se recomienda especial precaución al prescribir metformina en niños en edades comprendidas entre 10 y 12 años.

Uso durante el embarazo/Lactancia/Fertilidad

-Embarazo: La diabetes no controlada durante el embarazo (gestacional o permanente) se asocia a un mayor riesgo de anomalías congénitas y mortalidad perinatal. La información limitada sobre el uso de metformina en mujeres embarazadas no indica un mayor riesgo de anomalías congénitas. Los estudios realizados en animales no indican efectos perjudiciales con respecto al embarazo, al desarrollo embrionario o fetal, el parto o desarrollo neonatal. Cuando la paciente planifique quedarse embarazada y durante el embarazo, se recomienda que la diabetes no se trate con metformina, sino con insulina para mantener los niveles de glucosa en sangre lo más próximos posible a los valores normales con el fin de reducir el riesgo de malformaciones fetales.

-Lactancia: La metformina se excreta en la leche materna. No se han observado efectos adversos en los recién nacidos bebés con la lactancia materna. Sin embargo, dado que la información disponible es limitada, la lactancia materna no se recomienda durante el tratamiento con metformina. La decisión de retirar la lactancia materna debe tomarse teniendo en cuenta los beneficios de la lactancia y el riesgo potencial de los efectos adversos en el niño.

-Fertilidad: La fertilidad de ratas machos y hembras no se vio afectada por la metformina cuando esta se administró a dosis altas como 600 mg/kg/día que se aproximaron a las dosis más altas de la dosis máxima diaria recomendada en humanos, basándose en la comparación de la superficie corporal.

-Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: Metformina en monoterapia no provoca hipoglucemia y por tanto no produce ningún efecto en la capacidad para conducir o utilizar máquinas. No obstante, se debe advertir al paciente de los riesgos de aparición de hipoglucemia cuando la metformina se utiliza en asociación con otros antidiabéticos (e. sulfonilureas, insulina o meglitínidas).

Restricciones de Uso: Este producto se debe administrar con restricción en pacientes con insuficiencia renal y hepática, insuficiencia cardíaca, deshidratación, cuadros infecciosos severos, alcoholismo, y en pacientes sometidos a cirugía bajo anestesia general.

Interacciones: Uso concomitante no recomendado:

-Alcohol: La intoxicación alcohólica está asociada con un mayor riesgo de acidosis láctica, especialmente en caso de ayuno, desnutrición o insuficiencia hepática.

-Medios de contraste yodados: La administración de metformina se debe interrumpir antes o en el momento de la prueba y no se debe reanudar hasta pasadas al menos 48 horas, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

Combinaciones que requieren precauciones de empleo: 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 I y los diuréticos, en especial, los diuréticos del asa. Cuando se inician o se utilizan estos productos en combinación con metformina, es necesario supervisar de manera estrecha la función renal.

Medicamentos con actividad hiperuricémica (nitrosica (e.g. glucocorticoides) (vías sistémica y local) y simpatomiméticos): 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. **Transportadores de cationes orgánicos (OCT):** La metformina es sustrato de los transportadores OCT1 y OCT2. La co-administración de metformina con:

-Inhibidores de OCT1 (como verapamil) puede reducir la eficacia de metformina. -Inductores de OCT1 (como rifampicina) puede incrementar la absorción gastrointestinal y la eficacia de la metformina.

-Inhibidores de OCT2 (como cimelidina, dolutegravir, ranolazina, trimetoprim, vandetanib, isavuconazol) puede disminuir la eliminación de metformina y esto puede provocar un aumento de la concentración plasmática de metformina.

-Inhibidores de OCT1 y OCT2 (como crotzibim, olaparib) puede alterar la eficacia y la eliminación renal de 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 de metformina puede aumentar. Si es necesario, puede considerarse un ajuste de dosis de metformina, ya que los inhibidores/inductores de OCT pueden alterar la eficacia de metformina.

Sobredosis: No se ha observado hipoglucemia con dosis de metformina que alcanzan los 85 gramos, aunque en estas condiciones ha aparecido acidosis láctica. Una gran sobredosis o riesgos concomitantes de la metformina pueden desembocar en acidosis láctica. La acidosis láctica es una urgencia médica y debe ser tratada en un hospital. El método más eficaz para eliminar los lactatos y la metformina es mediante hemodiálisis. En caso de sobredosis acudir al Centro Nacional de Toxicología e Emergencias Médicas sito en Avda. Gral. Santos y Teodoro S. Morgelós, Asunción, Paraguay -Tel.: (595-21)220 418.

Presentación: Caja conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

Almacena a temperatura ambiente (inferior a 30°C).

Mantener fuera del alcance de los niños.



ETICOS®

Elaborado por Laboratorio de Productos ETICOS C.E.I.S.A.

Allio Galfre N° 151 y Calle 1 - San Lorenzo, Paraguay.

Industria Paraguaya - Tel.: (595-21) 521 390 (R.A.)

laboratorio@eticos.com.py • www.eticos.com.py

D.T.: Q.F. Rosarito Paredes - Reg. N° 4.584.

Autorizado en Paraguay por la DINAIVSA.

