

**BENTIC®****Metformina 850 mg**

Control de la Diabetes

Comprimidos - Vía Oral

**FORMULA:**

Cada comprimido contiene:

Hidroclorato de Metformina.....850 mg.

Excipientes.....c.s.p.

**DATOS CLINICOS:**

*Indicaciones terapéuticas:* Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 en adultos, especialmente en pacientes con sobrepeso, cuando la dieta prescrita y el ejercicio de por sí solos no sean suficientes para un control glucémico adecuado. BENTIC® puede utilizarse en monoterapia o en asociación con otros antidiabéticos orales, e incluso con insulina. Se ha demostrado una reducción de las complicaciones relacionadas con la diabetes en pacientes diabéticos tipo 2 con sobrepeso tratados con Metformina como tratamiento de primera línea tras el fracaso de la dieta.

Como otra indicación, existen muchos estudios clínicos que apoyan el uso de BENTIC® en el Síndrome de Ovario poliquístico.

**POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION:**

\* *Monoterapia y combinación con otros antidiabéticos orales*

La dosis inicial normal es un comprimido dos a tres veces al día administrado durante o después de las comidas. Al cabo de 10 a 15 días, la posología se ajustará en función de los niveles de glucosa en sangre. Un aumento lento de la dosis puede mejorar la tolerancia gastrointestinal. La dosis máxima recomendada es de 3 grs. por día. Si se pretende sustituir a otro antidiabético oral, se recomienda suspender la terapia anterior e iniciar la terapia con BENTIC® en la posología mencionada anteriormente.

\* *Combinación con insulina*

La Metformina y la insulina pueden ser usadas en terapia combinada. La Metformina se administra a la dosis inicial normal de un comprimido 2-3 veces por día, mientras que la posología de la insulina se ajusta en función de los niveles de glucosa en sangre.

\* *Pacientes de edad avanzada*

Debido al potencial de reducción de la función

renal en personas mayores, la posología de la Metformina debe ser ajustada en función del perfil renal del paciente, siendo necesaria una evaluación regular de la función renal.

\* *Niños*

BENTIC® no debe ser administrado a niños.

**CONTRAINDICACIONES:**

Hipersensibilidad al Clorhidrato de Metformina o alguno de sus excipientes.

Cetoacidosis diabética, pre-coma diabético.

Insuficiencia o disfunción renal, por ej: niveles de creatinina en suero >135 µmol/L en el hombre, y > 110 µmol/L en la mujer.

*Patología aguda que implique un riesgo de la alteración renal como:* Deshidratación.

*Infección grave:* Shock. Administración intravascular de productos de contraste yodados.

*Enfermedad aguda o crónica capaz de producir hipoxia tisular, como:* Insuficiencia cardíaca o respiratoria. Infarto de miocardio reciente. Shock. Insuficiencia hepática. Intoxicación alcohólica aguda, alcoholismo. Lactancia.

**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO:**

*Acidosis láctica:*

Es una complicación metabólica rara, pero grave, con una alta mortalidad en ausencia de tratamiento inmediato, que puede aparecer en caso de acumulación de Metformina. Los casos descritos de acidosis láctica en pacientes tratados con Metformina, han aparecido especialmente en pacientes con una insuficiencia renal muy marcada. La incidencia de acidosis láctica puede y debe reducirse evaluando también otros factores de riesgos asociados como una diabetes mal controlada, cetosis, ayuno prolongado, consumo excesivo de alcohol, insuficiencia hepática y cualquier estado asociado a hipoxia.

*Diagnóstico*

La acidosis láctica se caracteriza por una disnea acidósica, dolor abdominal e hipotermia seguidos por coma. Los resultados diagnósticos de laboratorio incluyen la reducción del pH sanguíneo, unos niveles de lactato en plasma superiores a 5 µmol/L, y un incremento del desequilibrio aniónico (anion gap) y de la relación piruvatos/lactatos. Si se sospecha la presencia de acidosis metabólica, debe interrumpirse el tratamiento de Metformina y hospitalizar

inmediatamente al paciente.

### *Función renal*

Como la Metformina se elimina principalmente por el riñón, deben determinarse los niveles de creatinina en suero antes de iniciarse el tratamiento, y vigilarse de forma regular:

al menos una vez al año en pacientes con función renal normal;

al menos de 2 a 4 veces al año en pacientes cuyos niveles de creatinina en suero estén en el límite superior del valor normal y en pacientes de edad avanzada. En estos últimos, la aparición de una insuficiencia renal es frecuente y asintomática.

Debe tenerse cuidado especialmente en situaciones en las que pueda producirse un deterioro de la función renal, por ejemplo, al iniciar una terapia antihipertensora o diurética, y al iniciar una terapia con antiinflamatorios no esteroides.

**Administración de productos de contraste yodados**  
Como la administración intravascular de materiales de contraste yodados en exploraciones radiológicas puede desembocar en un fracaso renal, debe suspenderse el tratamiento de Metformina antes o en el momento de la exploración y no reanudarlo hasta pasadas 48 horas, y solo tras haber evaluado la función renal y comprobar que ésta es normal.

### *Cirugía*

El tratamiento con BENTIC® debe suspenderse 48 horas antes de una cirugía programada con anestesia general, y normalmente no debe reanudarse hasta pasadas las siguientes 48 horas.

### **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 hipocalórica.

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

La Metformina sola nunca provoca hipoglucemia; no obstante, se recomienda precaución cuando se usa en asociación a sulfonilureas o insulina.

### **INTERACCION CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCION:**

#### Asociaciones desaconsejadas

##### *Alcohol*

Aumenta el riesgo de acidosis láctica durante la intoxicación alcohólica aguda, especialmente en caso de:

Ayuno o desnutrición.

Insuficiencia hepática.

### *Productos de contraste yodados*

La administración intravascular de productos de contraste yodados puede producir un fallo renal que desemboque en la acumulación de Metformina y riesgo consiguiente de acidosis láctica.

El tratamiento con BENTIC® debe suspenderse antes o en el momento de la exploración y no reanudarlo pasadas las 48 horas y solo tras haber evaluado la función renal y comprobar su normalidad.

### Asociaciones que requieren precaución de empleo

Los glucocorticoides, agonistas  $\beta_2$  y diuréticos, poseen una actividad hiperglucémica intrínseca. Informar al paciente y realizar un control más frecuente de la glucosa en sangre, especialmente al inicio de tratamiento. Si es necesario, ajustar la posología del antidiabético durante la terapia con el otro medicamento y tras su suspensión.

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) pueden reducir los niveles de glucosa en sangre. Si es necesario, ajustar la posología del antidiabético durante la terapia con el otro medicamento y tras su suspensión.

### **EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINAS:**

BENTIC® no provoca hipoglucemia y por tanto no produce ningún efecto sobre la capacidad de conducir máquinas; no obstante se debe advertir al paciente del riesgo de aparición de hipoglucemia cuando se realiza la terapia asociada a otros antidiabéticos (sulfonilureas, insulina, repaglinida).

### **REACCIONES ADVERSAS:**

Son muy comunes síntomas gastrointestinales como vómitos, náuseas, diarrea, dolor abdominal y pérdida de apetito (>10%): estos trastornos aparecen con mayor frecuencia al inicio de tratamiento y desaparecen espontáneamente en la mayoría de los casos. Para prevenir éstos, se recomienda administrar Metformina en dos o tres veces al día, preferentemente durante o después de las comidas. Un lento incremento de la dosis puede también mejorar la tolerancia gastrointestinal.

- Es común la sensación de un sabor metálico (3%).
- Se han observado casos de eritema leves en individuos hipersensibles, siendo la incidencia de estos hechos muy rara (<0,01%).
- Se ha observado reducción de la absorción de la vitamina B12 con reducción de los niveles en suero en pacientes tratados con Metformina durante un largo período, y generalmente no parece tener relevancia clínica. (<0,01%).
- La acidosis láctica (0,03 casos/1000 pacientes año) es muy rara.

### PROPIEDADES FARMACOLOGICAS:

#### *Propiedades farmacodinámicas*

La Metformina es una biguanida con efectos antihiper glucemiantes, que reduce la glucosa en plasma post-prandial y basal. No estimula la secreción de insulina, por lo que no provoca hipoglucemia.

BENTIC® actúa tres mecanismos:

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

La Metformina estimula la síntesis intracelular del glucógeno actuando sobre la glucógeno-sintetasa; incrementa la capacidad de transporte de todos los tipos de transportadores de membrana de glucosa (GLUT).

En humanos, independientemente de su acción de la glicemia, la Metformina también presenta efectos favorables sobre el perfil lipídico. Este hecho se ha demostrado con dosis terapéuticas en estudios controlados a mediano y largo plazo: los resultados indicaron que la Metformina redujo el colesterol total, el 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 la diabetes tipo 2. El análisis de los resultados de los pacientes con sobrepeso tratados con Metformina, muestra:

- Una reducción significativa del riesgo absoluto de complicaciones relacionadas con la diabetes en el grupo de Metformina (29,8 sucesos/1.000 pacientes-años), 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,  $p=0,0017$ .

- Una reducción significativa del riesgo de mortalidad global: Metformina: 13,5 sucesos/1.000 pacientes-año, frente a la dieta sola: 20,6 sucesos/1.000 pacientes-año ( $p=0,0011$ ) y frente a los grupos de monoterapia de insulina y sulfonilureas combinados: 18,9 sucesos/1.000 pacientes-año ( $p=0,0021$ ).

- Una reducción significativa del riesgo de infarto de miocardio, Metformina: 11 sucesos/1.000 pacientes-año; régimen dietético solo: 18,9 sucesos/1.000 pacientes-año ( $p=0,0021$ ).

### PROPIEDADES FARMACOCINETICAS

#### Absorción:

Tras la administración por vía oral de una dosis de BENTIC®, el T<sub>máx</sub> se alcanza en 2,5 horas. La biodisponibilidad absoluta de un comprimido de 850 mg. es de aproximadamente entre el 50 y 60% en sujetos sanos. Tras una dosis oral, la fracción no absorbida recuperada en las heces fue de entre el 20 y 30%.

Tras la administración oral, la dosis de la Metformina es saturable e incompleta. Esto sugiere que la farmacocinética de la absorción de Metformina es no lineal. Con las dosis y las posologías usuales de Metformina, las concentraciones plasmáticas estables se alcanzan en un período de 24-48 horas y generalmente son inferiores a 1mg./mL. En los ensayos clínicos controlados, los niveles plasmáticos máximos de Metformina (C<sub>máx</sub>) no exceden los 4 mg./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 de la AUC del 25% y una prolongación de 35 minutos en tiempo hasta alcanzar el pico de concentración máxima.

#### Distribución:

La fijación a las proteínas plasmáticas es despreciable, ya que 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 compartimiento secundario de distribución. El Vd medio osciló entre 63-276 L.

### Metabolismo:

La Metformina se excreta inalterada en la orina, y en el hombre no se ha identificado ningún metabolito.

### Eliminación:

El clearance 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 clearance 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.

### **DATOS PRECLINICOS SOBRE SEGURIDAD**

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

### **INFORMACION GENERAL:**

BENTIC® no disminuye la glicemia en pacientes no diabéticos, y en diabéticos no produce por sí solo hipoglucemia.

*Reduce:* peso corporal, colesterol plásmico, triglicéridos y pre-betaliproteínas. Mejora el metabolismo periférico de la glucosa.

### **POSOLOGIA:**

Excepto bajo indicación facultativa, un comprimido dos veces por día, con las comidas.

### **SOBREDOSIS:**

No se han observado hipoglucemia con dosis de Metformina que alcanzan los 85 grs. aunque en estas condiciones han aparecido acidosis láctica. Una gran sobredosis de Metformina o riesgos concomitantes de la Metformina pueden desembocar en acidosis láctica; ésta es una urgencia médica y debe ser tratada en hospital.

El método más eficaz para eliminar lactatos y la metformina es la hemodiálisis.

**En caso de ingesta accidental o sobredosis recurrir al Centro Nacional de Emergencia Médica Prof. Luis María Argaña. Dirección: Avda. Gral. Santos y Manuel Domínguez. TEL. 204-800.**

### **CONSERVACION:**

Conservar a una temperatura entre 15° C y 30° C Mantener fuera del alcance de los niños.

CONDICION DE VENTA: BAJO RECETA

### **PRESENTACION:**

Caja x 30 comprimidos.  
Caja x 15 comprimidos.



*Chambéry Pharma*

Elaborado por Corpexim S.A. p/ su División Chambéry Pharma.  
Avda. Molas López 1991 c/ Sacramento. Tel: (595 21) 297 208. Asunción- Paraguay.  
D.T. Farm. Hugo Saldivar G. Reg. N°: 2628. Industria Paraguaya