



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

METFORMINA

2. VÍA DE ADMINISTRACIÓN

ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos para reducir la glucosa en sangre, excl. Insulinas. Biguanidas.

Código ATC: A10BA02.

3.1. Farmacodinamia

La metformina es una biguanida con efectos antihyperglucemiantes, que reduce la glucosa en plasma postprandial y basal. No estimula la secreción de insulina, por lo que no provoca hipoglucemia.

La metformina actúa por medio de 3 mecanismos:

1. Reducción de la producción hepática de 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. Y, retraso de la absorción intestinal de la glucosa.

La metformina estimula la síntesis intracelular del glucógeno actuando sobre el glucógeno sintetasa.

La metformina incrementa la capacidad de transporte de todos los tipos de transportadores de membrana de glucosa (GLUT) conocidos hasta hoy.

En estudios clínicos, el uso de metformina se asoció a un mantenimiento del peso corporal o una ligera disminución del mismo.

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 clínicos controlados a medio o largo plazo: la metformina reduce el colesterol total, el colesterol LDL y los niveles de triglicéridos. Clínicamente se ha establecido el beneficio a largo plazo de un control intensivo de la glucemia en sangre en pacientes adultos con diabetes tipo 2.

Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

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 los 16 años tratados durante 1 año, mostraron una respuesta al control glucémico parecida a la observada en adultos.

3.2. Farmacocinética

Absorción

Tras la administración por vía oral de un comprimido de clorhidrato de metformina, la absorción es saturable e incompleta. Esto sugiere que la farmacocinética de la absorción de la metformina es no lineal. La concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) se alcanza aproximadamente en 2,5 horas ($T_{m\acute{a}x}$) y la fracción no absorbida recuperada en las heces fue del 20 - 30%.

La biodisponibilidad absoluta de un comprimido de 500 u 850 mg es aproximadamente del 50 al 60% en sujetos sanos.

Las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se alcanzan entre las 24 y 48 horas y generalmente son inferiores a 1 microgramo/mL.

Los alimentos reducen y retrasan ligeramente la absorción de metformina.

La metformina en polvo para solución oral mostró ser bioequivalente al comprimido con respecto a la ($C_{m\acute{a}x}$) y al AUC en presencia de alimento en sujetos sanos.

Distribución

La metformina se difunde por los eritrocitos. El volumen medio de distribución (V_d) osciló entre 63 y 276 L. La unión a las proteínas plasmáticas es baja.

Metabolismo

No se han identificado metabolitos en humanos.

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 una dosis oral, la vida media aparente de eliminación total es de aproximadamente 6,5 horas.

Con la función renal esté alterada, disminuye el aclaramiento renal de metformina proporcionalmente al de creatinina, lo que prolonga la vida media de eliminación, ocasionando un aumento de los niveles de metformina en plasma.

Edad pediátrica (≤ 18 años)

Tras una dosis única de hidrocloreuro de metformina de 500 mg, la población pediátrica ha mostrado un perfil farmacocinético similar al observado en adultos sanos.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

Los estudios llevados a cabo sobre seguridad, farmacología, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción, no mostraron riesgos para los seres humanos.

4. INDICACIONES

Tratamiento de control de la glicemia en pacientes diabéticos tipo II con o sin obesidad. Control de la glicemia en niños mayores de 10 años y adolescentes con diabetes tipo II con o sin obesidad, y que el control con dieta y ejercicio no son suficientes para el control de la glicemia.

En asociación con otros antidiabéticos orales o con insulina para el tratamiento de pacientes diabéticos tipo II cuyo control metabólico no se logra con la terapia convencional.

5. POSOLOGÍA

5.1. Dosis

Liberación convencional

Adultos

500 - 1.000 mg dos o tres veces al día.

Niños mayores de 10 años y adolescentes

500 a 1.000 mg dos o tres veces al día.

Liberación prolongada

Adultos y niños mayores de 10 años

Dosis única diaria de 500 mg o 750 mg con la cena y en caso necesario, incrementos semanales de 500 mg o 750 mg hasta lograr la respuesta deseada, sin sobrepasar el máximo de 1.500 mg una vez al día.

Si no se logra el control glicémico con la dosis única diaria de 1.500 mg/día, se debe considerar un tratamiento de 1.000 mg cada 12 horas.

5.2. Dosis máxima

Liberación convencional

3.000 mg/día.

Liberación prolongada

2.000 mg/día.

El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Se debe evaluar la TFG (tasa de filtración glomerular) antes de iniciar el tratamiento con productos que contengan metformina y, al menos, una vez al año a partir de entonces. En pacientes expuestos a un mayor riesgo de posprogresión 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.

Insuficiencia hepática

No se debe usar en pacientes con insuficiencia hepática.

Edad avanzada (≥ 65 años)

Debido a la posible reducción de la función renal en personas mayores, la posología de la metformina debe ajustarse según la función renal. Es necesaria una evaluación regular de la función renal.

Edad pediátrica (≤ 18 años)

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 u 850 mg de hidrocloreto de metformina una vez al día, administrado durante o después de las comidas.

Tras 10 - 15 días de tratamiento, se debe ajustar la dosis en función de los valores de glucosa en sangre. Un incremento lento de la dosis puede mejorar la tolerabilidad gastrointestinal. La dosis máxima recomendada de hidrocloreto de metformina es de 2 g al día, divididos en 2 o 3 tomas.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

La metformina debe ser administrada preferiblemente durante o después de las comidas.

Tras 10 - 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.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia según Diccionario Médico para Actividades Regulatorias (MedDRA) en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: Disminución/deficiencia de vitamina B12.

Muy raras: Acidosis láctica.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Alteraciones del gusto.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Trastornos gastrointestinales como náuseas, vómito, diarrea, dolor abdominal y pérdida de apetito.

Trastornos hepatobiliares

Muy raras: Hepatitis o resultados anómalos de las pruebas de función hepática, que se resuelve al suspender el tratamiento con metformina.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy raras: Eritema, prurito, urticaria.

Exploraciones complementarias

Muy raras: Alteración de pruebas hepáticas.

Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través de la página web: <https://inhrr.gob.ve>.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

El uso concomitante con alcohol se asocia a un aumento del riesgo de acidosis láctica, especialmente en caso de ayuno o desnutrición e insuficiencia hepática.

La administración intravascular de medios de contraste yodados durante el tratamiento con metformina puede producir un fallo renal con la consecuente acumulación de metformina y un riesgo mayor de acidosis láctica, por lo tanto, en caso de exploraciones que requieran la administración de contrastes yodados, debe suspenderse la metformina, 48 horas antes o en el momento de la exploración y no reanudarse hasta pasadas 48 horas y sólo tras haber re- evaluado la función renal y haber comprobado que es normal.

La coadministración de metformina con glucocorticoides y/o simpaticomiméticos, puede requerir la realización de controles más frecuentes de la glicemia,



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

especialmente al inicio del tratamiento. Si es necesario, se debe ajustar la posología de la metformina durante la terapia con el respectivo medicamento y tras su suspensión.

La coadministración de metformina con diuréticos, especialmente diuréticos de asa, puede incrementar el riesgo de acidosis láctica debido a su potencial para disminuir la función renal.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Debido a sus múltiples interacciones es recomendable consultar fuentes especializadas antes de asociar este producto con otro fármaco.

No es sustituto de la insulina ni puede ser empleado en todas las formas de diabetes. Su empleo no excluye el régimen dietético.

En pacientes ancianos con alteración de la función renal o hepática, por presentar mayor riesgo a desarrollar hipoglicemia.

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 inestable y aguda, la metformina está contraindicada.

Cualquier condición que desencadene aumento del metabolismo anaeróbico.

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 cardiorrespiratoria o septicemia. La acumulación de metformina se produce durante el 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 el médico tratante.

Pacientes con enfermedades mitocondriales conocidas o con sospecha de enfermedades mitocondriales: En los pacientes con enfermedades mitocondriales conocidas, como el síndrome de encefalopatía mitocondrial con acidosis láctica y episodios similares a ictus (MELAS) y la diabetes de herencia materna y sordera

Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”

(MIDD), no se recomienda el uso de metformina debido al riesgo de exacerbación de la acidosis láctica y de complicaciones neurológicas que pueden provocar un empeoramiento de la enfermedad.

Otras precauciones

La metformina puede reducir los niveles séricos de vitamina B12. El riesgo de disminución de la vitamina B12 aumenta con la dosis de metformina, la duración del tratamiento y/o en pacientes con factores de riesgo conocidos que causen deficiencia de vitamina B12. En caso de sospecha de deficiencia de vitamina B12 (como anemia o neuropatía), los niveles séricos de vitamina B12 deben ser monitorizados. Puede ser necesaria la monitorización periódica de los niveles séricos de vitamina B12 en pacientes con factores de riesgo para la deficiencia de vitamina B12. El tratamiento con metformina debe continuar en la medida en que este sea tolerado y no esté contraindicado y además se administre el tratamiento correctivo de la deficiencia de vitamina B12 apropiado de acuerdo con las guías clínicas vigentes.

En caso de presentar signos y síntomas que sugieran un síndrome de MELAS o una MIDD, el tratamiento con productos que contienen metformina (como Galvus Met) debe suspenderse de inmediato y se debe realizar una evaluación diagnóstica sin demora.

8.2. 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 en animales no muestran efectos dañinos sobre el embarazo, el desarrollo embrionario o fetal, el parto o el desarrollo postnatal. 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.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

8.3. Lactancia

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



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

8.4. Fertilidad

Los datos preclínicos sobre metformina no revelan riesgo especial para los seres humanos de acuerdo con los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinógeno, toxicidad para la reproducción.

8.4. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se ha descrito ningún efecto sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula.

Acidosis de cualquier etiología, insuficiencia hepática, discrasia sanguínea (leucopenia, agranulocitosis, trombocitopenia, pancitopenia, anemia hemolítica) e ictericia (previa o actual).

Cetoacidosis diabética, coma diabético.

Insuficiencia o disfunción renal (aclaramiento de creatinina < 60 mL/min).

Cuadros clínicos agudos con potencial para alterar la función renal tales como: deshidratación, infección grave, shock.

Enfermedad aguda o crónica que puede provocar hipoxia tisular como: insuficiencia cardíaca o respiratoria, infarto de miocardio reciente, shock.

Intoxicación alcohólica aguda, alcoholismo.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

Una gran sobredosis de metformina o riesgos concomitantes puede ocasionar acidosis láctica.

10.2. Tratamiento

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.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGÍA: A juicio del facultativo.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo vigilancia médica.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

En caso de presentar temblor, sudoración, visión borrosa y debilidad, suspenda el producto y consulte al médico.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

CON PRESCRIPCIÓN FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACIÓN DEL TEXTO

Octubre de 2025