Sirza®

(Metformina)
Tabletas
Antidiabético

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:

Cada tableta contiene:

Clorhidrato de metformina	500 mg
Excipiente cbp	1 tableta

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

Sirza está indicado para el tratamiento y prevención de la diabetes mellitus tipo 2 en adultos y niños mayores de 10 años, en especial:

- Pacientes obesos en quienes la dieta y el ejercicio no han sido suficientes para controlar la glucemia.
- Pacientes quienes no han respondido a otros hipoglucemiantes orales.
- En adulto como monoterapia o en combinación con otros agentes hipoglucemiantes.
- En combinación con la administración de insulina en pacientes que no responden a la terapia con hipoglucémicos orales ya que mejora la insulino-resistencia y el control metabólico, principalmente en los casos que requieren dosis de insulina mayores a 1.5 U/kg/días.
- Pacientes con síndrome de ovario poliquístico, debido a su efecto sobre la resistencia a la insulina.
- Prevención de la diabetes mellitus tipo 2 en pacientes con prediabetes y al menos un factor de riesgo adicional, en quienes el cambio del estilo de vida no ha controlar hiperglucemia.

CONTRAINDICACIONES:

Sirza está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a alguno de los componentes de la fórmula, acidosis metabólica (láctica, cetoacidosis diabética), pre-coma diabético, insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < de 30 mL/min o tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) < de 30 mL/min/1.73 m^2), trastornos agudos que puedan alterar la función renal (deshidratación, infección severa o choque), enfermedades que pueden causar hipoxia tisular, (insuficiencia cardíaca congestiva inestable, insuficiencia respiratoria, infarto de miocardio reciente o choque), insuficiencia hepática, intoxicación alcohólica aguda, alcoholismo. Suspender la metformina 48 horas antes de una prueba con medios de contraste yodados en pacientes con una depuración de creatinina < 45 mL/min o TFGe < 45 mL/min/1.73 m^2 para la administración intravenosa, o en pacientes con depuración de creatinina < 45 mL/min o TFGe < 60 mL/min/1.73 m^2 para la administración intraarterial.

PRECAUCIONES GENERALES:

Acidosis láctica: La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara, pero grave (alta mortalidad en ausencia de tratamiento inmediato). Los factores de riesgo incluyen diabetes mal controlada, cetosis, ayuno prolongado, ingesta excesiva de alcohol, infección grave, insuficiencia hepática y cualquier condición asociada con hipoxia como la insuficiencia cardiaca descompensada, infarto agudo de miocardio o el uso concomitante con medicamentos que pueden causar acidosis láctica (como inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa [NRTIs].

La acidosis láctica puede ocurrir debido a acumulación de metformina. Casos reportados de acidosis láctica en pacientes tratados con metformina han ocurrido principalmente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal aguda o empeoramiento agudo de la función renal.

Por lo tanto, se debe prestar especial atención a las situaciones en las que la función renal puede deteriorarse agudamente, por ejemplo, en caso de deshidratación (diarrea severa o prolongada o vómito) o cuando se inicia el uso de fármacos que pueden deteriorar agudamente la función renal (como antihipertensivos, diuréticos o AINEs que pueden deteriorar agudamente la función renal.
En las condiciones agudas mencionadas, metformina debe ser inmediata y temporalmente discontinuada.
Los siguientes síntomas no específicos pueden ser signos de acidosis láctica: por ejemplo, calambres musculares, trastornos digestivos como dolor abdominal y astenia grave.
La acidosis láctica está caracterizada por disnea acidótica, dolor abdominal e hipotermia seguida de coma. El diagnóstico de laboratorio consiste en un pH sanguíneo por debajo de 7.35, niveles de lactato plasmático por arriba de 5mmol/L, y un aumento en la brecha aniónica y en la relación lactato/piruvato. En caso de acidosis láctica, el paciente debe ser hospitalizado inmediatamente.
Los médicos deben alertar a los pacientes sobre riesgo y síntomas de la acidosis láctica.
Los pacientes deben ser instruidos para inmediatamente buscar atención médica y dejar de tomar metformina.
Metformina debe ser inmediatamente discontinuada, al menos temporalmente, hasta que la situación sea aclarada.
La reintroducción de metformina debe ser discutida tomando en cuenta la relación riesgo/beneficio de manera individual, así como también la función renal.

Función renal: Dado que la metformina se excreta por el riñón, se recomienda que la depuración de creatinina (esto se puede estimar a partir de los niveles de creatinina sérica usando la fórmula de Cockcroft-Gault) o la TFGe se determinen antes de iniciar el tratamiento y periódicamente a partir de entonces por lo menos: anualmente en pacientes con función renal normal, cada 3 a 6 meses en pacientes con depuración de creatinina entre 45 y 59 mL/min o TFGe 45 y 59 mL/min/1.73 m^2 y en sujetos de edad avanzada, cada 3 meses en pacientes con depuración de creatinina entre 30 y 44 mL/min o TFG entre 30 y 44 mL/min/1.73 m^2. En estos casos, también se recomienda comprobar la función renal antes de iniciar el tratamiento con metformina.

Función cardíaca: Los pacientes con insuficiencia cardiaca tienen un mayor riesgo de hipoxia e insuficiencia renal. En pacientes con insuficiencia cardiaca crónica estable, la metformina puede ser utilizada con un seguimiento regular de la función cardiaca y renal.

Pacientes pediátricos: El diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 2 se debe confirmar antes de iniciar el tratamiento con metformina.
Ningún efecto de metformina en el crecimiento y en la pubertad no se ha detectado durante los ensayos clínicos controlados de un año de duración, pero no están disponibles datos a largo plazo sobre estos puntos específicos. Por lo tanto, se recomienda un seguimiento cuidadoso de los efectos de la metformina sobre estos parámetros en niños tratados con metformina, especialmente en niños pre-púberes.
Solamente 15 individuos con edades comprendidas entre 10 y 12 años fueron incluidos en los estudios clínicos controlados realizados 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 se prescriba a los niños de edades comprendidas entre 10 y 12 años.
Se recomienda que todos los pacientes continúen su dieta con una distribución regular de la ingesta de carbohidratos durante el día y que los pacientes con sobrepeso continúen su dieta restringida en energía.
Se recomienda que las pruebas de laboratorio habituales para el control de la diabetes se realicen con regularidad.
La metformina sola no provoca hipoglucemia, aunque se recomienda precaución cuando se usa en combinación con insulina, sulfonilureas o meglitinidas.
La monoterapia con metformina no causa hipoglucemia y por lo tanto no tiene ningún efecto sobre la capacidad de conducir o manejar

maquinaria. Sin embargo, se recomienda que los pacientes sean alertados del riesgo de hipoglucemia cuando la metformina se utiliza en combinación con otros agentes antidiabéticos como las sulfonilureas, insulina o meglitinidas.
La administración intravascular de medios de contraste yodados en exámenes de radiodiagnóstico puede conducir a insuficiencia renal. Esto puede inducir a la acumulación de metformina y puede exponer a la acidosis láctica. Por lo tanto, la metformina debe suspenderse 48 horas antes de la prueba en pacientes con depuración de creatinina por debajo de 45 mL/min o TFGe por debajo de 45 mL/min/1.73 m^2 por administración intravenosa, o en pacientes con depuración de creatinina por debajo de 60 mL/min o TFGe por debajo de 60 mL/min/1.73 m^2 por administración intraarterial. La metformina no se puede reiniciar hasta 48 horas después, y sólo después de que la función renal haya sido reevaluada y no se haya deteriorado aún más.
Se recomienda control glucémico especialmente al inicio del tratamiento con medicamentos con actividad hiperglucemiante intrínseca como: glucocorticoides y tetracosactidas, agonistas-beta2, danazol y clorpromazina a dosis > a de 100 mg por día y diuréticos considerando ajustar la dosis de metformina.
Además del efecto hiperglucemiante de los diuréticos especialmente de asa, con su uso se puede aumentar el riesgo de acidosis láctica debido a su potencial para disminuir la función renal.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:

Categoría B de acuerdo a FDA.
Los estudios en animales no han demostrado riesgo fetal, pero no hay estudios adecuados, ni bien controlados, en mujeres embarazadas; o bien los estudios en animales han mostrado un efecto adverso, pero los estudios realizados en mujeres embarazadas no han podido demostrar riesgo sobre el feto en ningún trimestre del embarazo. En este grupo se incluyen los fármacos sobre los que no existe evidencia de riesgo fetal. El uso de estos medicamentos se acepta, generalmente, durante el embarazo.
La diabetes no controlada durante el embarazo (gestacional o permanente) se asocia con un aumento de alteraciones congénitas y mortalidad perinatal.
Sin embargo, cuando la paciente planea quedar embarazada y durante el embarazo, es recomendable que la prediabetes y la diabetes no sean tratadas con metformina. En la diabetes, la insulina debería utilizarse para mantener los niveles de glucosa en la sangre lo más cerca posible de lo normal.
No se recomienda la lactancia durante el tratamiento con metformina. La decisión sobre si se debe interrumpir la lactancia o suspender la metformina debe tomar en cuenta el beneficio de la lactancia materna, la importancia del medicamento para la madre y el riesgo potencial de efectos adversos en el lactante.

REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:

A dosis recomendadas se ha reportado:
Las siguientes reacciones adversas pueden ocurrir bajo el tratamiento con metformina. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy común: 1/10; común: 1/100, < 1/10; poco común: 1/1,000, < 1/100; raro 1/10,000, < 1/1,000; muy raro: < 1/10,000 y frecuencia no conocida: no puede ser estimada de los datos disponibles.

[illegible]	**Comunes.** Alteraciones del gusto.
Trastornos gastrointestinales	**Muy comunes:** Trastornos gastrointestinales como 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 administrarlo en 2 o 3 tomas 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:** eritema, prurito o urticaria.
Trastornos del metabolismo y nutrición	**Muy raras:** Acidosis láctica. Disminución de la absorción y los niveles séricos de vitamina B_{12}, con el uso prolongado de metformina. Se debe considerar esta etiología en pacientes que presentan anemia megaloblástica.
Trastornos hepatobiliares	**Muy raras:** Alteraciones en las pruebas de función hepática o hepatitis.

Niños y adolescentes: En los datos publicados y posteriores a la comercialización, el informe de eventos adversos fue similar en naturaleza y gravedad al reportado en los adultos.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:

Transportadores orgánicos de cationes (TOC).

La metformina es sustrato tanto de transportadores TOC1 como TOC2. La coadministración de metformina con sustratos/inhibidores de TOC1 (como el verapamilo) pueden reducir la eficacia de metformina. Los inductores de TOC1 (como la rifampicina) pueden incrementar la absorción gastrointestinal y su eficacia. Los sustratos/inhibidores de TOC2 (como cimetidina, dolutegravir, crizotinib, olaparib, daclatasvir, vandetanib) pueden disminuir la eliminación renal de metformina y así conducir a un aumento de la concentración plasmática de metformina.

Por lo tanto, se recomienda precaución cuando estos fármacos se administran conjuntamente con metformina y un ajuste de dosis puede considerarse, particularmente en pacientes con insuficiencia renal.

El riesgo de acidosis láctica aumenta en casos de intoxicación alcohólica aguda, particularmente en caso de ayuno, desnutrición o insuficiencia hepática. Se recomienda evitar el consumo de alcohol y medicamentos que contienen alcohol.

Nifedipina: la administración conjunta de metformina y nifedipina aumenta la $C_{máx}$ de metformina en plasma y el ABC en un 20% y 9%, respectivamente, e incrementa la cantidad de metformina excretada en la orina. La nifedipina parece mejorar la absorción de metformina. La metformina tuvo efectos mínimos sobre la farmacocinética de nifedipina.

Furosemida: La farmacocinética de ambos compuestos se vieron afectados por la administración conjunta. La furosemida aumentó la $C_{máx}$ de metformina en plasma y sangre en un 22% y el ABC en la sangre en un 15%, sin cambios significativos en la depuración renal de metformina. Cuando se administró con metformina, la $C_{máx}$ y el ABC de furosemida fueron 31% y 12% menores, respectivamente, que cuando se administra sola, y la vida media terminal se redujo en un 32%, sin cambios significativos en su depuración renal. No existe información disponible sobre la interacción de metformina y furosemida cuando se administraron de manera conjunta crónicamente.

Antagonistas de la vitamina K: La metformina aumenta la velocidad de eliminación de la warfarina.

Fármacos catiónicos: Además de la interacción con los sustratos/inductores de TOC, otros fármacos catiónicos como amilorida, digoxina, morfina, procainamida, quinidina, quinina, ranitidina, triamtereno o vancomicina que se eliminan por secreción tubular renal, teóricamente tienen la posibilidad de interactuar con metformina al competir por los sistemas de transporte tubular renal comunes.

PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGÉNESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:

Hasta el momento en los estudios realizados no se han detectado efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y ni sobre la fertilidad.

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

	Dosis de clorhidrato de metformina
Monoterapia o combinación con otros antidiabéticos orales en la indicación diabetes tipo 2	Inicial habitual es de 500 mg u 850 mg 2 o 3 veces al día, administrados durante o después de las comidas. Después de 10 a 15 días, se recomienda ajuste de la dosis de acuerdo a la glicemia. Aumento lento de la dosis puede mejorar la tolerabilidad gastrointestinal. Dosis máxima recomendada 3000 mg al día, tomada en 3 dosis divididas.
Monoterapia en la indicación para prediabetes	1000 a 1700 mg/día divididos en dos dosis administradas durante o después de las comidas. Se recomienda controlar regularmente el estado glucémico, así como los factores de riesgo para evaluar si aún es necesario el tratamiento.
Combinación con insulina	Inicial 500 mg u 850 mg, 2 o 3 veces al día, mientras que la dosis de insulina se ajusta de acuerdo a la glucemia.
Pacientes pediátricos a partir de 10 años de edad y adolescentes como monoterapia o en combinación con insulina	Inicial 500 mg u 850 mg, una vez al día durante o después de la comida, Después de 10 a 15 días, se recomienda ajuste de la dosis de acuerdo a la glucemia. Dosis máxima recomendada 2000 mg/día, tomada en 2 o 3 dosis divididas.
Pacientes con insuficiencia renal moderada, etapa 3, depuración de creatinina [CrCl] entre 30 y 59 mL/min o tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] entre 30 y 59 mL/min/1.73 m^2	500 mg u 850 mg de clorhidrato de metformina diarios. Dosis máxima diaria 1000 mg. Solo en ausencia de otras condiciones que puedan aumentar el riesgo de acidosis láctica.
Combinación con medios de contraste yodados:	Se pueden administrar medios de contraste yodados IV en pacientes tratados con metformina con depuración de creatinina >/= a 45 mL/min o TFGe >/= a 45 mL/min/1.73 m^2 sin interrupción de metformina antes de la prueba. Los pacientes que reciben medios de contraste yodados por vía IV con CrCl menor a 45 mL/min o TFGe menor a 45 mL/min/1.73 m^2 o que reciben medios de contraste yodados por vía intraarterial con CrCl menor a 60

Un lento aumento de la dosis puede mejorar la tolerabilidad gastrointestinal.

Pacientes de edad avanzada: Debido a la posible disminución de la función renal en sujetos de edad avanzada, se recomienda que la dosis de metformina sea ajustada con base a la función renal.

La **función renal** debe ser monitoreada de cerca:

[illegible]	**Depuración de creatinina**
De 3- 6 meses	45 y 59 mL/min o TFGe entre 45 y 59 mL/min/1.73 m^2
Cada 3 meses	30 y 44 mL/min o TFGe entre 30 y 44 mL/min/1.73 m^2
Discontinuar metformina	< 30 mL/min o 30 mL/min/1.73 m^2

MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL:

Dosis de 85 g, de metformina puede dar lugar a acidosis láctica. La acidosis láctica es una urgencia médica y debe ser tratada en un hospital. El lactato y la metformina son hemodialisables.

PRESENTACIONES:

Caja con 60 tabletas de 500 mg.

RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO:

Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30°C y en lugar seco.

LEYENDAS DE PROTECCIÓN:

Literatura exclusiva para médicos.
No se deje al alcance de los niños.
Su venta requiere receta médica.
No se use durante el embarazo, lactancia, ni en menores de diez años.
Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:
farmacovigilancia@cofepris.gob.mx

HECHO EN MÉXICO POR:

Laboratorios Senosiain S.A. de C.V.,
Camino a San Luis Rey No. 221,
Ex Hacienda Santa Rita,
C.P. 38137, Celaya, Guanajuato, México.

No. de Reg. 113M2020 SSA IV