



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DISPOSICIÓN N° **7352**

BUENOS AIRES, **17 OCT 2014**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-011663-14-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada OXEMET / CLORHIDRATO DE METFORMINA, Forma farmacéutica y concentración: **5** COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, CLORHIDRATO DE METFORMINA 500 mg - 850 mg - 1000 mg, aprobada por Certificado N° 52.997.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo

DISPOSICIÓN Nº **7352**

Que a fojas 83 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1271/13.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada OXEMET / CLORHIDRATO DE METFORMINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, CLORHIDRATO DE METFORMINA 500 mg - 850 mg - 1000 mg, aprobada por Certificado Nº 52.997 y Disposición Nº 3014/06, propiedad de la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 17 a 37.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 3014/06 los prospectos autorizados por las fojas 17 a 23, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

15



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DISPOSICIÓN N° 7 3 5 2

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 52.997 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de información técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-011663-14-9

DISPOSICIÓN N° 7 3 5 2

Jfs

Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**7352**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 52.997 y de acuerdo a lo solicitado por la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: OXEMET / CLORHIDRATO DE METFORMINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, CLORHIDRATO DE METFORMINA 500 mg - 850 mg - 1000 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 3014/06.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-003250-06-3.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 3014/06.-	Prospectos de fs. 17 a 37, corresponde desglosar de fs. 17 a 23.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 52.997 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de.....**17 OCT 2014**.

Expediente N° 1-0047-0000-011663-14-9

DISPOSICIÓN N°

Jfs

7352

Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

OXEMET®
Clorhidrato de Metformina 500 – 850 - 1.000 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada comprimido de **OXEMET®** 500 mg contiene: Clorhidrato de Metformina (equivalente a 390 mg de metformina) 500,00 mg; Celulosa Microcristalina 71,8 mg; Almidón glicolato de sodio (Tipo A) 29,4 mg; Copolividona Va64 29,4 mg; Sílica coloidal anhidra 7,1 mg; Estearato de magnesio 3,5 mg; Recubrimiento Opadry blanco OY-L-28900 (30,0 mg): Lactosa monohidrato 10,8 mg; Metilhidroxipropilcelulosa 8,4 mg; Dióxido de titanio (E171) 7,8 mg; Macrogol 4000 3,0 mg.

Cada comprimido de **OXEMET®** 850 mg contiene: Clorhidrato de Metformina (equivalente a 662,9 mg de metformina) 850,0 mg; Celulosa Microcristalina 122,0 mg; Almidón glicolato de sodio (Tipo A) 50,0 mg; Copolividona Va64 50,0 mg; Sílica coloidal anhidra 12,0 mg; Estearato de magnesio 6,0 mg; Recubrimiento Opadry blanco OY-L-28900 (40,0 mg): Lactosa monohidrato 14,4 mg; Metilhidroxipropilcelulosa 11,2 mg; Dióxido de titanio (E171) 10,4 mg; Macrogol 4000 4,0 mg.

Cada comprimido de **OXEMET®** 1.000 mg contiene: Clorhidrato de Metformina (equivalente a 780 mg de metformina) 1.000,0 mg; Celulosa Microcristalina 143,53 mg; Almidón glicolato de sodio (Tipo A) 58,83 mg; Copolividona Va64 58,82 mg; Sílica coloidal anhidra 14,12 mg; Estearato de magnesio 7,06 mg; Recubrimiento Opadry blanco OY-L-28900 (50,0 mg): Lactosa monohidrato 18,0 mg; Metilhidroxipropilcelulosa 14,0 mg; Dióxido de titanio (E171) 13,0 mg; Macrogol 4000 5,0 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Antihiper glucemiante oral. Antidiabético oral. Tracto digestivo y metabolización (A10BA02).

INDICACIONES:

Tratamiento de diabetes mellitus tipo 2, especialmente en pacientes con sobrepeso, cuando el manejo dietario y la actividad física solos no resultan en un control glucémico adecuado.

En adultos puede usarse metformina en forma de monoterapia o en combinación con otros antidiabéticos orales o con insulina.

En niños a partir de los 10 años de edad y en adolescentes puede usarse **OXEMET®** en forma de monoterapia o en combinación con insulina.

Se observó una reducción en las complicaciones diabéticas en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con sobrepeso, tratados con metformina como tratamiento de primera línea después del fracaso con la dieta (Ver **Propiedades farmacodinámicas**).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

Propiedades Farmacodinámicas

La metformina es una biguanida con efecto antihiper glucemiante, disminuyendo tanto la glucemia basal como la glucemia postprandial. No estimula la secreción de insulina y por lo tanto no produce una hipoglucemia.

Metformina puede actuar mediante 3 mecanismos:

(1) reducción de la producción de glucosa en el hígado mediante la inhibición de la gluconeogénesis y la glucógenolisis.

(2) en el músculo, mediante el aumento de la sensibilidad a insulina, la mejora de la absorción y utilización periféricos de glucosa.

(3) y demorar la absorción intestinal de glucosa.

La metformina estimula la síntesis intracelular de glucógeno mediante su acción sobre la glucógeno sintasa.

La metformina aumenta la capacidad de transporte de todos los tipos de proteínas de membrana transportadoras de glucosa (GLUT) hasta ahora conocidas.

En estudios clínicos, el uso de metformina se asoció tanto con un peso corporal estable o pérdida modesta de peso.

En los humanos, independientemente de su efecto sobre la glucemia, la metformina ejerce un efecto favorable sobre el metabolismo lipídico. Esto se ha observado a dosis terapéuticas en

GlaxoSmithKline Argentina S.A.

Eduardo Camino
Director Técnico
Aprobado

estudios controlados de mediano o largo plazo: Metformina reduce los niveles de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos.

Eficacia clínica

El estudio prospectivo randomizado (UKPDS) ha establecido el beneficio a largo plazo de un control intensivo de glucemia en pacientes adultos con diabetes tipo 2.

El análisis de los resultados para pacientes con sobrepeso, tratados con metformina luego del fracaso con dieta solamente, mostró:

- una reducción significativa del riesgo absoluto de cualquier complicación relacionada con diabetes en el grupo tratado con metformina (29,8 eventos/1.000 pacientes-año) respecto de dieta únicamente (43,3 eventos/1.000 pacientes-año), $p=0,023$, y respecto de los grupos combinados de monoterapia con sulfonilureas y con insulina (40,1 eventos/1.000 pacientes-año), $p=0,0034$;
- una reducción significativa del riesgo absoluto de mortalidad relacionada con diabetes: metformina 7,5 eventos /1.000 pacientes-año respecto de dieta únicamente 12,7 eventos/1.000 pacientes-año, $p=0,017$;
- una reducción significativa del riesgo absoluto de mortalidad en total: metformina 13,5 eventos/1.000 pacientes-año respecto de dieta únicamente 20,6 eventos/1.000 pacientes-año ($p=0,011$), y respecto de los grupos combinados de monoterapia con sulfonilureas y con insulina 18,9 eventos/1.000 pacientes-año ($p=0,021$);
- una reducción significativa del riesgo absoluto de infarto del miocardio: metformina 11 eventos /1.000 pacientes-año, dieta únicamente 18 eventos/1.000 pacientes-año ($p=0,01$).

No pudo demostrarse un beneficio respecto del resultado clínico para metformina utilizada como tratamiento de segunda línea, en combinación con sulfonilurea.

En diabetes tipo 1, se utilizó la combinación de metformina e insulina en pacientes seleccionados, pero no pudo establecerse formalmente el beneficio clínico de esta combinación.

Población pediátrica

Los estudios clínicos controlados, de un año de duración, realizados en un número limitado de pacientes de 10 a 16 años de edad evidenciaron una respuesta similar en el control de glucemia a la observada en los adultos.

Propiedades Farmacocinéticas

Absorción

Después de una dosis oral de metformina, se alcanza la máxima concentración plasmática ($C_{máx}$) en aproximadamente 2,5 horas ($t_{máx}$). La biodisponibilidad absoluta de un comprimido recubierto de 500 mg u 850 mg de clorhidrato de metformina es aproximadamente de 50-60% en pacientes sanos. Después de una dosis oral, la fracción no absorbida recuperada en heces fue de un 20-30%.

Después de la administración oral, la absorción de metformina es saturable e incompleta. Se supone que la farmacocinética de la absorción de metformina no es lineal.

A las dosis y esquemas posológicos recomendados de metformina, las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio se alcanzan dentro de 24 a 48 horas y generalmente son menores a 1 mcg/ml. En estudios clínicos controlados, las concentraciones plasmáticas máximas ($C_{máx}$) de metformina no fueron superiores a 5 mcg/ml, incluso con las dosis máximas. Los alimentos reducen la magnitud y retrasan ligeramente la absorción de metformina. Después de administrar oralmente un comprimido de 850 mg, se observó una concentración plasmática máxima 40% menor, una reducción del AUC (área bajo la curva) del 25% y una prolongación del tiempo hasta alcanzar la concentración plasmática máxima de 35 minutos. No se conoce la relevancia clínica de estos resultados.

Distribución

La unión a proteínas plasmáticas es despreciable. Metformina se distribuye en los eritrocitos. La concentración máxima en sangre es menor que en plasma y aparece aproximadamente al mismo tiempo. Los eritrocitos representan probablemente un compartimiento secundario de distribución. El volumen medio de distribución (V_d) oscila entre 63 y 276 l.

Metabolismo

La metformina es excretada sin modificaciones en orina. En los seres humanos no se han identificado metabolitos.

Eliminación

La excreción renal para metformina es mayor a 400 ml/min, lo que indica que la metformina es eliminada a través de filtración glomerular y secreción tubular. Después de una dosis oral, el tiempo medio de eliminación final aparente es aproximadamente de 6,5 horas.

Cuando la función renal está alterada, la excreción renal está disminuida de forma proporcional a la eliminación de creatinina, y por lo tanto la vida media de eliminación está prolongada, llevando a un aumento de la concentración de metformina en plasma.

Niños

Estudio de dosis única: Después de una única dosis de 500 mg de clorhidrato de metformina, los pacientes pediátricos evidenciaron el mismo perfil farmacocinético que los adultos sanos.

Estudio de dosis múltiples: Los datos se limitan a un estudio. Después de dosis repetidas de 500 mg 2 veces al día durante 7 días en pacientes pediátricos la máxima concentración plasmática ($C_{máx}$) y la exposición sistémica (AUC_{0-t}) se redujeron aproximadamente 33% y 40%, respectivamente, en comparación con pacientes diabéticos adultos, que recibieron durante 14 días dosis repetidas de 500 mg dos veces al día. Como la dosis es titulada individualmente dependiendo del control de glucemia, esto es de limitada relevancia clínica.

Datos de seguridad preclínica

Los datos preclínicos no revelan un peligro especial para los humanos sobre la base de estudios convencionales respecto de la seguridad, farmacología, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad reproductiva.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Adultos

Monoterapia y combinación con otros agentes antidiabéticos orales

La dosis habitual de inicio es 500 mg u 850 mg de clorhidrato de metformina 2 o 3 veces al día, administrado durante o después de las comidas. Al cabo de 10 a 15 días, la dosis debería ajustarse basado en las mediciones de glucemia. Un lento aumento de la dosis puede mejorar la tolerabilidad gastrointestinal. La dosis diaria máxima recomendada es de 3 g de clorhidrato de metformina, administrados como 3 dosis divididas.

Si se pretende cambiar de otro agente antidiabético oral: discontinuar el otro agente e iniciar metformina a la dosis indicada arriba.

Combinación con insulina

Pueden combinarse la metformina y la insulina para lograr un mejor control de la glucemia. Se administra clorhidrato de metformina a la dosis inicial habitual de 500 mg u 850 mg 2 o 3 veces por día, mientras que la dosis de insulina se ajusta sobre la base de las medidas de glucemia.

Pacientes de edad avanzada

Debido a la potencial función renal disminuida en personas de edad avanzada, la posología de metformina debería ajustarse según la función renal. Es necesaria la medición regular de la función renal (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Niños y adolescentes

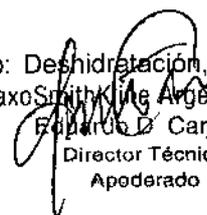
Monoterapia y combinación con insulina

- Puede usarse **OXEMET[®]** en niños a partir de los 10 años y adolescentes.
- La dosis inicial habitual es 500 mg u 850 mg de clorhidrato de metformina una vez al día, administrado durante o después de las comidas.

Luego de 10 a 15 días debería adecuarse la dosis en base a las mediciones de glucemia. Un lento aumento de la dosis puede mejorar la tolerabilidad gastrointestinal. La máxima dosis diaria recomendada es de 2 g de clorhidrato de metformina por día, ingerido en 2 o 3 dosis individuales.

CONTRAINDICACIONES:

- Hipersensibilidad a metformina o a cualquiera de los excipientes.
- Cetoacidosis diabética, precoma diabético.
- Insuficiencia renal o disfunción renal (clearance de creatinina <60 ml/min).
- Condiciones agudas con potencial de alterar la función renal tales como: Deshidratación, infección severa, shock.


 GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Eduardo D. Campiño
 Director Técnico
 Apoderado

- Enfermedades agudas o crónicas las cuales pueden causar hipoxia en los tejidos tales como: Insuficiencia cardíaca o respiratoria, infarto de miocardio reciente, shock.
- Insuficiencia hepática, intoxicación aguda con alcohol, alcoholismo.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

Acidosis láctica

La acidosis láctica es una complicación metabólica rara, pero seria (elevada mortalidad sin un tratamiento rápido), que puede ocurrir debido a una acumulación de metformina. Los casos de acidosis láctica reportados en pacientes tratados con metformina han ocurrido principalmente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal significativa. La incidencia de la acidosis láctica puede y debería reducirse mediante la evaluación de otros factores de riesgo asociados tales como diabetes mal controlada, cetosis, ayunos prolongados, consumo excesivo de alcohol, insuficiencia hepática y todas las condiciones relacionadas con hipoxia.

Diagnóstico:

El riesgo de acidosis láctica debe ser considerado en el caso de signos no específicos tales como calambres musculares con trastornos digestivos como dolor abdominal y astenia severa. Esto puede ser seguido de una disnea acidótica, dolor abdominal, hipotermia, y coma. Hallazgos diagnósticos de laboratorio son pH sanguíneo reducido, niveles plasmáticos de lactato superiores a 5 mmol/l, y un aumento del gap aniónico y de la tasa lactato/piruvato. Si se sospecha una acidosis metabólica, debería discontinuarse la metformina y el paciente debería ser hospitalizado inmediatamente (Ver **-SOBREDOSIFICACIÓN**).

Función renal

Como metformina se excreta a través de los riñones, el clearance de creatinina (este puede ser estimado de los niveles séricos de creatinina mediante el uso de la fórmula de Cockcroft-Gault) debería ser determinado antes de comenzar el tratamiento y posteriormente de forma periódica:

- al menos una vez por año en pacientes con función renal normal,
- al menos 2 a 4 veces por año en pacientes con un clearance de creatinina en el límite inferior normal y en pacientes de edad avanzada.

En pacientes de edad avanzada es frecuente y asintomática una función renal disminuida. Debe tenerse especial precaución en situaciones en las cuales la función renal pueda estar alterada, por ejemplo cuando se inicia una terapia con antihipertensivos o diuréticos o cuando se comienza con un antiinflamatorio no esteroideo (AINE).

Administración de medios de contraste yodados

La administración intravascular de medios de contraste yodados en estudios radiológicos puede producir insuficiencia renal. Esto puede inducir la acumulación de metformina y puede exponer a acidosis láctica. Debería discontinuarse la metformina antes de, o al momento del estudio y no reinstaurarse hasta 48 horas después, y sólo luego de haber re-evaluado la función renal y determinar que es normal (Ver **Interacciones**).

Intervenciones quirúrgicas

Debe discontinuarse la metformina 48 horas antes de las intervenciones quirúrgicas programadas con anestesia general, espinal o peridural. La terapia puede reiniciarse no antes de 48 horas después de la intervención quirúrgica o reanudación de la nutrición oral y sólo si se ha establecido una función renal normal.

Niños y adolescentes

El diagnóstico de diabetes tipo 2 debe estar confirmado, antes de comenzar un tratamiento con metformina.

En estudios clínicos controlados realizados durante un año, no se observó un efecto de metformina sobre el crecimiento y la pubertad, pero no se dispone de resultados a largo plazo respecto de estos puntos específicos. Por lo tanto, se recomienda un cuidadoso seguimiento de los efectos de metformina sobre estos parámetros en niños tratados con metformina, especialmente en la pubertad.

Niños entre 10 y 12 años de edad

En los estudios clínicos controlados realizados con niños y adolescentes, sólo se incluyeron 15 sujetos entre 10 y 12 años de edad. Aunque la eficacia y la seguridad de metformina en estos

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado

niños no difieren de la eficacia y la seguridad en niños mayores y adolescentes, se recomienda especial precaución al prescribir metformina a niños entre 10 y 12 años de edad.

Otras precauciones

Todos los pacientes deben continuar con su dieta con una distribución regular de la ingesta de hidratos de carbono durante el día. Los pacientes con sobrepeso deberían continuar con su dieta reducida en calorías.

Los estudios de rutina de laboratorio para el monitoreo de la diabetes deberían efectuarse en forma regular.

La metformina sola no produce hipoglucemia, pero se debe tener precaución cuando se la usa en combinación con insulina u otros antidiabéticos orales (por ejemplo sulfonilureas o meglitinidas).

Interacciones

Combinaciones no recomendadas:

Alcohol

La intoxicación alcohólica aguda se asocia con un riesgo incrementado de acidosis láctica, principalmente en el caso de:

- ayuno o desnutrición
- insuficiencia hepática

Debe evitarse el consumo de alcohol y de medicamentos que contienen alcohol.

Medios de contraste yodados

La administración intravascular de medios de contraste yodados puede conducir a insuficiencia renal, resultando en una acumulación de metformina y un riesgo incrementado de una acidosis láctica.

La metformina debe discontinuarse antes de, o al momento del estudio y no reinstaurarse hasta pasadas las 48 horas, y sólo luego de haber re-evaluado la función renal y determinar que es normal.

Combinaciones que requieren medidas especiales de precaución:

Medicamentos con actividad hiperglucémica intrínseca (por ejemplo, glucocorticoides (sistémicos o locales) y simpaticomiméticos)

Puede requerirse un monitoreo de glucemia más frecuente, especialmente al inicio del tratamiento. De ser necesario, ajustar la dosis de metformina durante el tratamiento con el medicamento respectivo y tras su discontinuación.

Diuréticos, especialmente los diuréticos del asa

Pueden incrementar el riesgo de acidosis láctica debido a su potencial de disminuir la función renal.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

La diabetes no controlada durante el embarazo (gestacional o permanente) es asociada con un riesgo incrementado de anomalías congénitas y mortalidad perinatal.

Una cantidad limitada de datos del uso de metformina en el embarazo no indica un riesgo incrementado de anomalías congénitas. Los estudios en animales no indican efectos nocivos con respecto a embarazo, desarrollo embrionario y fetal, parto o desarrollo postnatal (Ver **Datos de seguridad preclínica**).

Cuando la paciente planea embarazarse y durante el embarazo, se recomienda que la diabetes no sea tratada con metformina pero puede utilizarse insulina para mantener los niveles de glucemia lo más cercano a lo normal posible, para reducir el riesgo de malformaciones del feto.

Lactancia

Metformina se excreta en leche humana. No se observaron efectos adversos en lactantes recién nacidos/bebés. Sin embargo, dado que sólo datos limitados están disponibles, no se recomienda la lactancia durante el tratamiento con metformina. Debe tomarse una decisión sobre si se debe interrumpir la lactancia, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia y el riesgo potencial de efectos adversos sobre el niño.

Fertilidad

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Eduardo D. Camino
 Director Técnico
 Apoderado

La fertilidad en ratas macho o hembra no se vio afectada por metformina cuando es administrada a dosis tan altas como 600 mg/kg/día, la cual es aproximadamente tres veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos en base a comparaciones de la superficie corporal.

Efectos sobre la capacidad de conducir y operar máquinas

Una monoterapia con metformina no produce hipoglucemia y por lo tanto, no tiene efecto sobre la capacidad de conducir o de operar máquinas.

Sin embargo, los pacientes deben ser informados del riesgo de hipoglucemia cuando metformina es usada en combinación con otros agentes antidiabéticos (por ejemplo sulfonilurea, insulina, o meglitinidas).

REACCIONES ADVERSAS:

Durante el inicio del tratamiento, las reacciones adversas más comunes son náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y pérdida del apetito las cuales resuelven espontáneamente en la mayoría de los casos. Para prevenirlas, se recomienda tomar metformina en 2 o 3 dosis diarias e incrementar lentamente las dosis.

Pueden producirse las siguientes reacciones adversas bajo el tratamiento con metformina. Las frecuencias se definen como: Muy frecuentes: $\geq 1/10$; frecuentes: $\geq 1/100$, $< 1/10$; poco frecuentes: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$; raramente: $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$; muy raramente: $< 1/10.000$.

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de seriedad decreciente.

Trastornos metabólicos y nutricionales

Muy raramente:

Acidosis láctica (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Disminución de la absorción de vitamina B12 con disminución de los niveles séricos durante el uso prolongado de metformina. Se recomienda la consideración de esta etiología si el paciente presenta una anemia megaloblástica.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes:

Alteración del gusto.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes:

Trastornos gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarrea, dolores abdominales y pérdida de apetito. Estos efectos indeseables se producen más frecuentemente durante el comienzo del tratamiento y resuelven espontáneamente en la mayoría de los casos. Para prevenirlas, se recomienda ingerir metformina durante o después de las comidas en 2 o 3 dosis diarias. Un lento aumento de la dosis también puede mejorar la tolerabilidad gastrointestinal.

Trastornos hepatobiliares

Muy raramente:

Reportes aislados de anormalidades en los análisis de función hepática o hepatitis resolvieron luego de la discontinuación de metformina.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy raramente:

Reacciones cutáneas como eritema, prurito y urticaria.

Población pediátrica

En datos publicados y post comercialización y en estudios clínicos controlados en una población pediátrica limitada de 10 a 16 años de edad tratados durante 1 año, los eventos adversos reportados fueron similares en naturaleza y severidad a los reportados en adultos.

SOBREDOSIFICACIÓN:

Con dosis de hasta 85 g de clorhidrato de metformina no se observó hipoglucemia, aunque en estas circunstancias se produjo una acidosis láctica. Alta sobredosis de metformina o riesgos concomitantes pueden conducir a una acidosis láctica. La acidosis láctica es una emergencia

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D Camino
Director Técnico
Apoderado

médica y debe ser tratada en el hospital. El método más eficaz para eliminar el lactato y la metformina es la hemodiálisis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666 / 2247 o al Hospital A. Posadas (011) 4654-6648 / 4658-7777 - Optativamente a otros centros de Intoxicaciones.

CONSERVACIÓN:

Almacenar a una temperatura inferior a los 25°C.

PRESENTACIONES:

Envases conteniendo 30, 60 y 120 comprimidos recubiertos.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 52.997.

Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

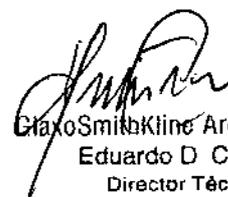
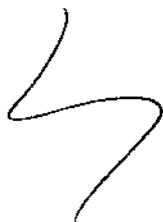
Elaborado por: HEXAL AG, Alemania en Salutas Pharma GMBH, Alemania.

Importado y acondicionado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.**, Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A LA DIRECCIÓN MÉDICA DE **GlaxoSmithKline Argentina S.A.** - (011) 4725-8900.

UK SmPC Oct2010

Fecha de última revisión: .../.../.... Disp. N°



GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D Camino
Director Técnico
Apoderado