



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

DISPOSICIÓN N° **5065**

BUENOS AIRES, 08 AGO 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-005199-13-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma CRAVERI S.A.I.C. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto ISLOTIN XR / METFORMINA CLORHIDRATO, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA, 500 mg; 750 mg; 1000 mg, autorizado por el Certificado N° 33.397.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 126 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.

① ↗



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° 5 0 6 5

Por ello:

**EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA**

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 3 a 80, desglosando de fojas 3 a 11, 30 a 37, 54 a 62, para la Especialidad Medicinal denominada ISLOTIN XR / METFORMINA CLORHIDRATO, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA, 500 mg; 750 mg; 1000 mg, propiedad de la firma CRAVERI S.A.I.C., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 33.397 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-005199-13-9

DISPOSICIÓN N° **5 0 6 5**

nc

**Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.**



5065



PROYECTO DE PROSPECTO

ISLOTIN XR

METFORMINA CLORHIDRATO 500 mg

Comprimidos recubiertos de liberación prolongada

Venta bajo receta

Industria Argentina

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene:

Metformina clorhidrato 500,00 mg

Excipientes: methocel K-100 M 385,0 mg, Methocel K-4M 110,0 mg, celulosa microcristalina (Avicel PH 101) 66,5 mg, povidona K-30 33,0 mg, estearato de magnesio 5,5 mg, lay-AQ HL 15457T 32,64 mg, polietilenglicol 6000 0,36 mg.

ACCION TERAPEUTICA

Antihiperglucemiante oral.

Código ATC: A10BA02.

INDICACIONES

Tratamiento de la Diabetes tipo II del adulto, cuando la dieta sola y el ejercicio no resultan en un adecuado control de la glucemia, Islotin XR puede utilizarse como monoterapia, con otro agente antidiabético o con insulina.

Se ha demostrado una reducción en las complicaciones diabéticas en pacientes con Diabetes tipo II con sobrepeso, tratados con Metformina como terapia de primera línea, después que ha fallado la dieta. (Ver Acción farmacológica)

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Acción Farmacológica:

Mejora la tolerancia a la glucosa en pacientes con Diabetes tipo II, disminuyendo los niveles de glucemia pre y post prandiales. La Metformina disminuye la producción hepática y la absorción intestinal de glucosa y mejora la sensibilidad a la insulina (aumentando la captación y la utilización periférica de glucosa). A diferencia de las sulfonilureas, no produce hipoglucemia ni en sujetos normales ni en pacientes que padecen Diabetes tipo II (ver Precauciones) y no causa hiperinsulinemia. El tratamiento con Islotin XR no modifica la secreción de insulina, pero los niveles de insulina en ayunas y la respuesta a la insulina de larga duración pueden disminuir.


ANDREA VENTRICE
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TÉCN.
MAT. 12.793


ANDREA VENTRICE
APODERADA
CRAVERI S.A.I.C.

La Metformina, en el hombre, independientemente de su actividad sobre la glucemia tiene un efecto favorable sobre los lípidos séricos, los cuales a menudo están alterados en pacientes con Diabetes tipo II.

Se ha demostrado clínicamente (Estudio UKPDS) que Islotin XR reduce un 32% las complicaciones diabéticas a largo plazo, y en un 36% la mortalidad en la Diabetes tipo II.

Farmacocinética:

Absorción: después de una dosis oral, la absorción de la Metformina está retrasada con respecto a un comprimido de liberación inmediata, en este caso se alcanza su concentración máxima plasmática con un T_{máx} de 7 hs (para los comprimidos de liberación inmediata el T_{máx} es de 2,5 hs). En el estado estacionario de C_{máx} y el área bajo la curva (ABC) no aumentan de manera proporcional a la dosis. La C_{máx} promedio de Metformina son 0,6; 1,1; 1,4 y 1,8 ug/ml después de la administración de 500, 1000, 1500 y 2000 mg diarios en una sola toma. El ABC después de la administración de una dosis única de 2000 mg de Metformina en comprimidos de liberación prolongada es similar a la observada después de la administración de 1000 mg en dos tomas de Metformina en comprimidos de liberación inmediata. La variabilidad intra paciente del C_{máx} y del ABC de la Metformina de liberación prolongada es comparable con la que se observa en el caso de Metformina de liberación inmediata. Aunque el ABC disminuye un 30% cuando la Metformina de liberación prolongada es administrada en ayunas, la concentración plasmática máxima no es modificada ni retardada por el estado de ayuno. La absorción de Metformina no se modifica por la composición de los alimentos. No se observa acumulación después de la administración repetida de hasta 2000 mg de Metformina en comprimidos de liberación prolongada.

Distribución: la unión a proteínas plasmáticas no es significativa. La Metformina se particiona en los eritrocitos quienes representan el compartimento secundario de distribución. El Volumen medio de distribución está en un rango entre 63-276 l.

Metabolismo: la metformina se excreta sin modificar por la orina. No se han hallado metabolitos.

Eliminación: el clearance renal de Metformina es > 400 ml/min. Indicando que la Metformina se elimina por filtración glomerular y secreción tubular. Después de una dosis oral, la vida media de eliminación aparente es de aproximadamente 6,5 hs. Cuando la función renal está deteriorada, el clearance renal disminuye en proporción al de creatinina, la vida media de eliminación se prolonga llevando a niveles más altos de Metformina en plasma.

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

La Posología será establecida por el médico según el cuadro clínico. La dosis debe ser individualizada en base a la tolerancia y efectividad de tratamiento, el mismo debe



ANDREA VENTRICE
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT: 12.793



ANDREA VENTRICE
APODERADA
CRAVERI S.A.I.C.

iniciarse con dosis bajas e ir incrementándose en forma escalonada y gradual, para disminuir los efectos gastrointestinales y para encontrar la menor dosis efectiva. La dosis diaria máxima recomendada en adultos es de 2000 mg.

El objetivo terapéutico debe ser disminuir los niveles de glucemia en ayunas, a niveles normales o cercanos al normal, utilizando la menor dosis efectiva de Islotin XR ya sea como monoterapia o como terapia combinada (con una sulfonilurea o con insulina).

Los comprimidos de Islotin XR deben ser ingeridos enteros, no deben ser partidos. La cubierta externa del medicamento puede aparecer en la materia fecal como una masa blanda con aspecto parecido al comprimido, sin que este hecho deba generar preocupación y sin que esto signifique una alteración en la eficacia terapéutica del producto.

Como posología de orientación se sugiere:

Monoterapia: la dosis usual de inicio es un comprimido por día, con la cena. La dosis puede incrementarse en 500 mg por semana, hasta un máximo de 2000 mg. Si no se alcanzara un adecuado control de la glucemia puede evaluarse el tratamiento con dosis de hasta 2550 mg diarios administrado en varias dosis. En estos casos la Metformina es mejor tolerada cuando se administra en tres dosis diarias.

Cuando un paciente cambia de otra terapia oral a Islotin XR no requiere de un período de transición, salvo en el caso de la Clorpropamida. Debe tenerse especial cuidado durante las dos primeras semanas, ya que puede prolongarse la retención de Clorpropamida en el organismo, llevando a una probable hipoglucemia (por sumatoria de efectos de ambas drogas)

Combinación con otro agente hipoglucemiante oral (sulfonilureas): se considerará esta terapia cuando el paciente no haya respondido a un tratamiento de cuatro semanas utilizando la dosis máxima sugerida. Es necesario ajustar las dosis de ambas drogas para lograr el adecuado control de la glucemia. Debe recordarse que la posibilidad de hipoglucemia persiste y puede estar aumentada debido a la sulfonilurea.

En casos de pacientes que no han logrado un adecuado control de su glucemia después de recibir durante 1 a 2 meses el tratamiento utilizando la dosis máxima de Islotin XR y la dosis máxima de sulfonilurea, debe considerarse cambiar a insulino terapia, con o sin Islotin XR.

Combinación con insulina: La Metformina y la insulina pueden utilizarse en terapia combinada para alcanzar un mejor control de la glucemia. La dosis usual de inicio de Islotin XR es un comprimido por día, que se suma a las unidades de insulina que se estaban administrando al paciente. Si el paciente no responde adecuadamente al tratamiento es posible aumentar la dosis de Islotin XR por semana hasta lograr el efecto deseado. La dosis diaria máxima recomendada es de 2000 mg.- Se recomienda disminuir la dosis de insulina un 10 a 25% cuando la glucemia en ayunas disminuya a niveles inferiores a 120 mg/dl.



ANDREA VENTRICE
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT: 12.793



ANDREA VENTRICE
APODERADA
CRAVERI S.A.I.C.

Ancianos: la dosis de Metformina debe ajustarse en base a la función renal, debido a la potencial disminución de la misma en estos pacientes. (Ver Precauciones).

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida a la droga o a alguno de los componentes de la formulación.
Insuficiencia cardíaca congestiva, que se encuentra bajo tratamiento farmacológico.

Acidosis metabólica aguda o crónica, incluyendo cetoacidosis diabética, con o sin coma.

La cetoacidosis diabética debe ser tratada con insulina.

Falla o disfunción renal (niveles de creatinina sérica > 135 $\mu\text{mol/l}$ en hombres y > 110 $\mu\text{mol/l}$ en mujeres, o clearance anormal de creatinina).

Patología aguda que conlleva riesgo de alteración de la función renal: deshidratación (vómitos, diarrea), fiebre, estados infecciosos e hipóxicos severos (shock, septicemia, infección urinaria, neumopatía). Etilismo agudo, período perioperatorio, empleo de sustancias con contraste yodado en pacientes diabéticos.

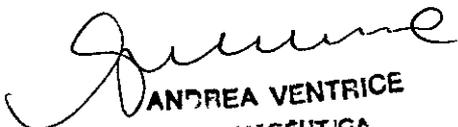
ADVERTENCIAS

Acidosis láctica: la acidosis láctica es una complicación metabólica rara pero seria (alta mortalidad en ausencia de tratamiento) que puede ocurrir debido a la acumulación de Metformina. Los casos de acidosis láctica reportados han correspondido principalmente a pacientes diabéticos con insuficiencia renal significativa. La incidencia de acidosis láctica puede y debe reducirse evitando factores de riesgo asociados, tales como: diabetes pobremente controlada, cetosis, ayunos prolongados, excesiva ingesta de alcohol, insuficiencia hepática y toda condición asociada a hipoxia.

Diagnóstico: la acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal e hipotermia seguida de coma. Los hallazgos, de laboratorio son: disminución del pH sanguíneo, niveles de lactato en plasma superiores a 5 $\mu\text{mol/l}$, aumento del valor de anión gap y de la relación lactato/piruvato. Si se sospecha de acidosis láctica debe discontinuarse el tratamiento con Metformina y hospitalizar inmediatamente al paciente.

Función renal: Como la Metformina se excreta por riñón, debe determinarse el valor de creatinina sérica antes de iniciar el tratamiento y, en forma regular, después de iniciado el mismo por lo menos una vez por año en pacientes con función renal normal; y al menos dos a cuatro veces al año en pacientes con niveles de creatininemia cercanos al valor normal máximo y en ancianos.

La disminución de la función renal en ancianos es frecuente y asintomática. Debe tenerse especial cuidado en aquellos casos que la función renal se puede ver comprometida, por ejemplo, cuando se inicia una terapia antihipertensiva o diurética y cuando se inicia una terapia con AINEs.



ANDREA VENTRICE
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. 12.793



ANDREA VENTRICE
APODERADA
CRAVERI S.A.I.C.

PRECAUCIONES:

La utilización de este medicamento no libera del cumplimiento de un plan alimentario adecuado en todos los casos, reducido en azúcares simples e hipocalórico en caso de sobrepeso.

Pacientes con diabetes tipo II anteriormente controlada: los pacientes tratados con Islotin XR que anteriormente tenían su enfermedad bien controlada y que presentan síntomas clínicos o bien anomalías de datos de laboratorio deben ser evaluados para evidenciar un estado de cetoacidosis o acidosis láctica. La evaluación deberá incluir electrolitos séricos, cetona, glucemia, pH sanguíneo, lactato, piruvato y niveles de Metformina. Si hubiera evidencia de alguna forma de acidosis el tratamiento debe ser discontinuado.

Hipoglucemia: no debería ocurrir cuando se administra Islotin XR como monoterapia (ya que la Metformina sola nunca causa hipoglucemia), aunque debe tenerse especial cuidado cuando se administra con insulino o sulfonilureas.

Puede aparecer hipoglucemia cuando la ingesta calórica es deficiente, en el caso de ejercicio extenuante no compensado con suplemento calórico o cuando se consume alcohol.

Pérdida de control de la glucemia: cuando un paciente diabético es sometido a situaciones de estrés como fiebre, un traumatismo, una infección o una cirugía puede ocurrir una pérdida temporal del control de la glucemia. En esos momentos puede ser necesario suspender el tratamiento con Islotin XR y administrar insulina.- Cuando el episodio agudo se resuelve es posible volver a la terapia con Islotin XR.-

Los pacientes ancianos, debilitados, malnutridos, aquéllos con insuficiencia adrenal o pituitaria o con intoxicación alcohólica son más susceptibles de sufrir efectos de la hipoglucemia. La misma puede ser difícil de reconocer en ancianos o en pacientes que están recibiendo tratamiento con beta bloqueantes.

Alteraciones de la función hepática: cuando existe evidencia clínica o de laboratorio de falla hepática debe discontinuarse la terapia con Islotin XR ya que puede asociar a acidosis láctica.

Estados hipóxicos: diferentes condiciones como el colapso cardiovascular, falla cardíaca y congestiva aguda o el infarto agudo de miocardio, se asocian con acidosis láctica y pueden producir azoemia prerrenal. Si esto ocurriera debe discontinuarse la terapia con Islotin XR

Procedimientos quirúrgicos: el tratamiento con Islotin XR debe discontinuarse 48 hs antes de una cirugía programada con anestesia general y no debe reinstaurarse la terapia hasta 48 hs después.

Agentes de contraste iodados: la administración endovenosa de agentes de contraste iodados puede llevar a falla renal, resultando en una acumulación de Metformina y



ANDREA VENTRICE
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT: 12.793



ANDREA VENTRICE
APODERADA
CRAVERI S.A.I.C.

derivando en una acidosis láctica. La Metformina debe ser discontinuada antes o en el momento del estudio y no debe ser reinstaurada hasta 48 hs después, solo si la función renal se estudió y se halló normal.

Interacciones medicamentosas:

Drogas que afectan la función renal o la eliminación de Metformina: por ej.; drogas catiónicas u otras que producen cambios hemodinámicos importantes.

Los pacientes diabéticos que consumen drogas hiperglucemiantes tales como tiazidas, corticosteroides, fenotiazinas, productos de la tiroides, estrógenos, anticonceptivos orales, fenitoína, ácido nicotínico, agentes simpaticomiméticos, bloqueantes de los canales de calcio e isoniazida, pueden requerir aumento de la dosis de Islotin XR o asociación con sulfonilureas o insulina.

Cimetidina: inhibe la secreción renal de la Metformina a nivel tubular.

Furosemida: aumenta los niveles de $C_{máx}$ de Metformina en plasma y suero, cuando se administran juntos en forma aguda. No se conoce su interacción cuando se administran juntos en forma crónica.

Nifedipina: aumenta los niveles de $C_{máx}$ de Metformina en plasma y suero y su eliminación. El $T_{máx}$ y vida media no son alterados. La Nifedipina podría aumentar la absorción de Metformina.

Sulfonilureas: pueden causar hipoglucemia, por lo tanto, si se administran con Metformina, debe disminuirse la dosis de esta última.

Danazol: posee efecto diabetógeno. Si la asociación no puede ser evitada, el paciente debe ser prevenido de controlar su glucosuria de modo más frecuente. Eventualmente debe adaptarse la posología de Islotin XR mientras se administren ambas drogas juntas.

Clorpromazina: a dosis elevadas (100 mg/día) posee efecto hiperglucemiante, ya que disminuye la liberación de insulina. Debe prevenirse al paciente para que realice el control de su glucemia y glucosuria de modo más frecuente. Eventualmente debe adaptarse la posología de Islotin XR mientras se administre junto con el neuroléptico.

Agonistas Beta: tienen efecto hiperglucemiante. Se recomienda reforzar el control de la glucemia y glucosuria. Cambiar eventualmente a tratamiento con insulina.

Alcohol: existe mayor riesgo de acidosis láctica en intoxicaciones alcohólicas agudas, particularmente en casos de ayuno, de desnutrición o de insuficiencia hepática. Se sugiere abandonar el consumo de alcohol y medicamentos que lo contienen.

Niveles de Vitamina B₁₂: en estudios clínicos controlados se ha observado que los niveles de Vitamina B₁₂ disminuyen en aproximadamente un 7% de los pacientes, sin evidencia de alteraciones clínicas. Esta disminución puede deberse a una interferencia que causa la Metformina en la absorción de la vitamina, muy raramente se asocia con anemia y es reversible cuando se suspende el tratamiento con Islotin XR.



ANDREA VENTRICE
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
Mat. 12.793



ANDREA VENTRICE
APODERADA
CRAVERI S.A.I.C.

Pruebas de laboratorio:

Deben realizarse regularmente controles bioquímicos (glucemia, glucosuria y toda otra prueba de laboratorio que el médico considere relevante). Es importante controlar la creatinina sérica cada 4-6 meses y más frecuentemente cuando se comienza el tratamiento diurético o antihipertensivo susceptible de producir una insuficiencia renal funcional.

Embarazo:

Estudios recientes sugieren fuertemente que niveles de glucemia anormales en el embarazo están asociados a una fuerte incidencia de anomalías congénitas. Muchos expertos coinciden en que los niveles de glucemia deben ser mantenidos dentro de rangos normales utilizando insulina. Dado que los estudios en animales no siempre son reproducibles en el hombre, salvo que sea estrictamente necesario, no se recomienda el uso de Islotin XR durante el embarazo.

Lactancia:

Estudios llevados a cabo en animales mostraron que la Metformina se excreta por la leche en igual magnitud que la que alcanza el plasma. No se han llevado a cabo estudios en humanos. Dado que potencialmente puede haber un efecto hipoglucemiante en el recién nacido deberá evaluarse la posibilidad de o bien discontinuar la lactancia o el tratamiento.

Si se abandona el tratamiento y la dieta sola no es suficiente para lograr niveles cercanos a los normales de glucemia, deberá administrarse insulina.

Uso en pediatría:

La seguridad y eficacia en niños no han sido establecidas.

Uso en ancianos:

Debe ajustarse cuidadosamente la dosis de Islotin XR a utilizar para establecer la mínima dosis que produce el control de la glucemia deseado, teniendo en cuenta que en los ancianos la función renal puede estar deteriorada. Se sugiere no utilizar la dosis máxima. Debe evaluarse la función renal, antes de comenzar la terapia, y después, con una frecuencia de una vez por año. Si se presentara indicio de falta renal debe discontinuarse la terapia.

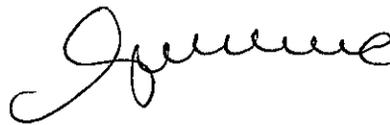
REACCIONES ADVERSAS:

Las más frecuentes son los trastornos gastrointestinales como: náuseas, vómitos, diarrea. Estos sobreviven más frecuentemente cuando se inicia el tratamiento y, en la mayoría de los casos, remiten espontáneamente a lo largo del mismo.

Para prevenirlos se recomienda administrar Metformina en dos tomas diarias durante o después de las comidas. La persistencia de los trastornos impone suspender el tratamiento.



ANDREA VENTRICE
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
Mat. 12.793



ANDREA VENTRICE
APODERADA
CRAVERI S.A.I.C.

Ocasionalmente se pueden presentar sabor metálico (3%), pérdida de peso, debilidad, laxitud y urticaria (< 0.01%).

Raramente pueden presentar: anemia megaloblástica (debido a la absorción reducida de Vitamina B 12 pero sin significancia clínica, < 0.01%), hipoglucemia (por el uso concurrente con otro antidiabético), acidosis láctica (muy rara, 3 casos/100.000 pacientes).

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

La cubierta externa del medicamento puede aparecer en la materia fecal como una masa blanda con aspecto parecido al comprimido, sin que este hecho deba generar preocupación y sin que esto signifique una alteración en la eficacia terapéutica del producto.

SOBREDOSIFICACIÓN

Aún después de la ingestión de dosis mayores a 85 g de Islotin XR, no se ha reportado hipoglucemia, pero si ha ocurrido acidosis láctica.

Puede inducirse la emesis, si la ingesta ha sido realizada dentro de los 30 minutos previos, y realizarse lavado gástrico.

La Metformina es dializable, posee un clearance de hasta 170 ml/min bajo condiciones hemodinámicas normales. Por lo tanto, la hemodiálisis es útil para remover la Metformina acumulada en pacientes en los que se sospecha sobredosis de esta droga. No utilizar soluciones de diálisis que contienen lactato.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital General de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez"

Tel: (011) 4962-6666/2247.

Hospital General de Niños "Dr. Pedro de Elizalde"

Tel: (011) 4300-2115/4362-6063.

Hospital Nacional "Prof. A. Posadas"

Tel: (011) 4654-6648/4658-7777.

Hospital de Pediatría "Sor María Ludovica"

Tel: (0221) 451-5555.

Optativamente otros centros de intoxicaciones.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos de liberación prolongada.

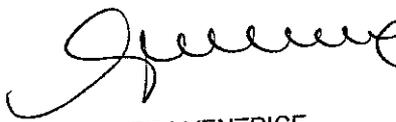
CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

MANTENER EN AMBIENTE SECO, A TEMPERATURA AMBIENTE NO MAYOR A 30 °C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.



ANDREA VENTRICE
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
Mat. 12.793



ANDREA VENTRICE
APODERADA
CRAVERI S.A.I.C.

Ante cualquier duda, consultar a su médico y/o farmacéutico.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - ANMAT

Certificado N° 33.397

CRAVERI S.A.I.C.

Arengreen 830 • (C1405CYH) Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel.: 5453-4555 • Fax: 5453-4505

Director Técnico: Eduardo D. Rodríguez. Farmacéutico.

www.craveri.com.ar • info@craveri.com.ar

Ultima fecha de revisión:/...../.....



ANDREA VENTRICE
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
Mat. 12.793



ANDREA VENTRICE
APODERADA
CRAVERI S.A.I.C.

PROYECTO DE PROSPECTO

ISLOTIN XR 750

METFORMINA CLORHIDRATO 750 mg

Comprimidos recubiertos de liberación prolongada

Venta bajo receta

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada de ISLOTIN XR 750 contiene:

Metformina DC 95 (equivalente 750 mg de Metformina CIH).....790 mg

Excipientes: Methocel K-100 170,0 mg; Kollidon VA 64 50,0 mg; Alcohol etílico 0,1 ml;

Opadry II 85 (composición: alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco) 20,0 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Hipoglucemiante oral.

Código ATC: A10BA02.

INDICACIONES

Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en adultos, particularmente en pacientes con sobrepeso, en los casos en los que la dieta indicada y el ejercicio físico no alcanzan para lograr un control glucémico adecuado. ISLOTIN XR 750 puede utilizarse como monoterapia o en combinación con otros antidiabéticos orales, o con insulina.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Propiedades farmacodinámicas:

La metformina pertenece al grupo de las biguanidas y posee efectos antihiper glucémicos. Disminuye tanto la glucosa basal como postprandial en el plasma. No estimula la liberación de insulina y, en consecuencia, no produce hipoglucemia.

La metformina puede actuar a través de 3 mecanismos:

- 1) reducción de la producción hepática de glucosa mediante la inhibición de la gluconeogénesis y de la glucogenólisis;
- 2) en el músculo, incrementando la sensibilidad a la insulina, favoreciendo la captación y utilización periférica de glucosa;
- 3) y retraso de la absorción intestinal de glucosa.

La metformina estimula la síntesis intracelular de glucógeno, actuando sobre la glucógeno sintetasa. La metformina aumenta la capacidad de transporte de todos los tipos de transportadores de membrana de glucosa (TGLU).



ANDREA VENTRICE
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
Mat. 12.793



ANDREA VENTRICE
APODERADA
CRAVERI S.A.I.C.

En los humanos, independientemente de su actividad sobre la glucemia, la metformina de liberación inmediata posee efectos favorables sobre el metabolismo de los lípidos. Esto ha sido demostrado en dosis terapéuticas en estudios clínicos controlados de mediano o largo plazo: la metformina de liberación inmediata reduce los niveles de colesterol total, de colesterol LDL y de triglicéridos. Una acción similar no ha sido demostrada con la fórmula de liberación prolongada, posiblemente debido a la administración por la noche, y puede presentarse un incremento de los triglicéridos.

Propiedades farmacocinéticas:

Absorción: después de una única administración oral de 1500 mg de metformina de liberación prolongada de 750 mg, se alcanza una concentración plasmática pico media de 1193 ng/ml en un valor promedio de 5 horas y un rango de 4 a 12 horas. Con una dosis de 1500 mg, la metformina de liberación prolongada de 750 mg ha demostrado ser bioequivalente a la metformina de liberación prolongada de 500 mg con respecto a la $C_{m\acute{a}x}$ y al AUC en individuos sanos que recibieron alimentos y en ayunas.

Distribución: la unión a proteínas plasmáticas es muy baja. La metformina se particiona en los eritrocitos. El pico en sangre es inferior al pico plasmático y aparece aproximadamente en el mismo momento. Los glóbulos rojos representan probablemente un compartimiento de distribución secundario. El volumen medio de distribución (V_d) oscila entre 63 y 276 litros.

Metabolismo: la metformina se excreta inalterada por la orina. No se han identificado metabolitos en humanos.

Eliminación: el clearance renal de metformina es > 400 ml/min, lo cual indica que la metformina es eliminada por filtración glomerular y secreción tubular. Después de una dosis oral, la vida media de eliminación terminal aparente es de aproximadamente 6,5 horas.

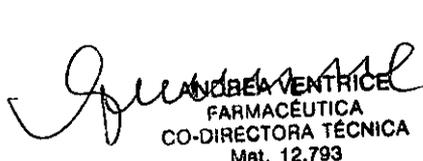
Cuando la función renal está deteriorada, la depuración renal se reduce de manera proporcional a la de la creatinina y, en consecuencia, la vida media de eliminación se prolonga, lo cual conduce a niveles mayores de metformina plasmática.

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Monoterapia y combinación con otros antidiabéticos orales:

La cubierta externa del medicamento puede aparecer en la materia fecal como una masa blanda con aspecto parecido al comprimido, sin que este hecho deba generar preocupación y sin que esto signifique una alteración en la eficacia terapéutica del producto.

ISLOTIN XR 750 está destinado a pacientes que ya están siendo tratados con comprimidos de metformina (de liberación prolongada o inmediata).



ANDREA VENTRICE
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
Mat. 12.793



ANDREA VENTRICE
APODERADA
CRAVERI S.A.I.C.

La dosis de ISLOTIN XR 750 debe ser equivalente a la dosis diaria de comprimidos de metformina (liberación prolongada o inmediata), hasta una dosis máxima de 1500 mg, administrada con la cena.

Después de 10 a 15 días de tratamiento, se recomienda controlar que la dosis de ISLOTIN XR 750 sea la adecuada en función de las mediciones de glucosa en sangre.

Combinación con insulina:

Para pacientes ya tratados con metformina e insulina en terapia combinada, la dosis de ISLOTIN XR 750 debe ser equivalente a la dosis diaria de comprimidos de metformina, hasta un máximo de 1500 mg administrados con la cena, mientras que la dosis de insulina se deberá ajustar en función de las mediciones de glucosa en sangre.

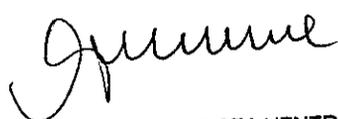
Dosificación en poblaciones especiales

Ancianos: debido al potencial de una función renal disminuida en pacientes ancianos, se deberá ajustar la dosis de metformina según la función renal. Se deberá realizar una evaluación periódica de la función renal (ver Advertencias).

Niños: dado que no se dispone de información para esta población, se recomienda no administrar ISLOTIN XR 750 a los niños.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al clorhidrato de metformina o a alguno de los excipientes.
- Cetoacidosis diabética, precoma diabético.
- Insuficiencia o disfunción renal (clearance de creatinina < 60 ml/min).
- Condiciones agudas con el potencial de alterar la función renal, tales como:
 - deshidratación,
 - infección severa,
 - shock,
 - administración intravascular de medios de contraste iodados (ver Precauciones),
 - período perioperatorio (ver Precauciones).
- Enfermedad aguda o crónica que pueda causar hipoxia tisular, tal como:
 - insuficiencia cardíaca o respiratoria,
 - infarto de miocardio reciente,
 - shock.
- Insuficiencia hepática, intoxicación aguda con alcohol, alcoholismo.
- Lactancia (ver Precauciones).



ANDREA VENTRICE
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
Mat. 12.793



ANDREA VENTRICE
APODERADA
CRAVERI S.A.I.C.



ADVERTENCIAS

Acidosis láctica

La acidosis láctica es una complicación metabólica poco frecuente, pero seria (alta mortalidad en ausencia de un tratamiento inmediato), que puede presentarse debido a una acumulación de metformina en el organismo.

Se han registrado casos de acidosis láctica en pacientes que recibieron metformina, fundamentalmente en pacientes diabéticos con una insuficiencia renal significativa. La incidencia de la acidosis láctica puede y debería ser reducida mediante la evaluación, asimismo, de otros factores de riesgo, tales como una diabetes poco controlada, cetosis, ayuno prolongado, ingesta excesiva de alcohol, insuficiencia hepática y cualquier otra condición asociada con hipoxia.

Diagnóstico: la acidosis láctica está caracterizada por disnea acidótica, dolor abdominal e hipotermia, seguidos de coma. Los resultados diagnósticos de laboratorio presentan: disminución de pH sérico, niveles de lactato plasmático superiores a 5 mmol/l, y un aumento de la brecha aniónica ("anión gap") y de la relación lactato/piruvato. En caso de sospecha de acidosis metabólica, se deberá suspender la administración de metformina y hospitalizar al paciente de inmediato (ver Sobredosificación).

Función renal

Dado que la metformina se excreta por vía renal, el clearance de creatinina (puede estimarse utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault) y/o los niveles de creatinina sérica deben determinarse antes de iniciar el tratamiento y luego en forma periódica:

- al menos una vez al año en pacientes con la función renal normal,
- al menos dos a cuatro veces al año en pacientes con un clearance de creatinina en el límite superior normal y en pacientes ancianos.

La disminución de la función renal en pacientes ancianos es frecuente y asintomática. Se deberá tener especial precaución en aquellas situaciones en las que la función renal pueda alterarse, por ejemplo al iniciar un tratamiento con antihipertensivos o diuréticos y al comenzar un tratamiento con un anti-inflamatorio no esteroide (AINE).

PRECAUCIONES

Administración de medios de contraste iodados

Dado que la administración intravascular de materiales de contraste iodados en estudios radiológicos puede causar alteración de la función renal, se recomienda suspender la administración de metformina antes o en el momento de realizar el estudio y no se deberá retomar el tratamiento hasta 48 horas después, y sólo después de que la función renal haya sido reevaluada y que sea normal.



ANDREA VENTRICE
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
Mat. 12.793



ANDREA VENTRICE
APODERADA
CRAVERI S.A.I.C.

Cirugía

Se deberá suspender la administración de clorhidrato de metformina 48 horas antes de una cirugía con anestesia general, y habitualmente el tratamiento no debe ser retomado hasta 48 horas después de la cirugía.

Otras precauciones

- Todos los pacientes deberán continuar con la dieta con una distribución pareja en la ingesta de carbohidratos durante el día. Los pacientes con sobrepeso deberán continuar con su dieta restringida en calorías.
- Periódicamente se deberán realizar las pruebas habituales de laboratorio para el control de la diabetes.
- La metformina sola nunca causa hipoglucemia, pero se requiere precaución al administrarla en combinación con insulina o sulfonilureas.
- La matriz del comprimido puede estar presente en las heces. Se deberá prevenir a los pacientes que esto es normal.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacciones

Combinaciones no recomendadas

Alcohol

Riesgo aumentado de acidosis láctica en intoxicaciones alcohólicas agudas, particularmente en el caso de:

- ayuno o desnutrición,
- insuficiencia hepática.

Se deberá evitar el consumo de alcohol y de medicamentos que lo contengan.

Agentes de contraste iodados

La administración intravascular de agentes de contraste iodados puede producir insuficiencia renal, resultando en una acumulación de metformina y riesgo de acidosis láctica.

Se deberá suspender la administración de metformina antes o en el momento del estudio y no se deberá retomar su administración hasta 48 horas después, y recién después de que la función renal haya sido reevaluada y sea normal.

Asociaciones que requieren precaución para la administración

Los glucocorticoides (por vía sistémica y local), agonistas beta-2 y diuréticos tienen una actividad hiperglucemiante intrínseca. Se deberá informar al paciente y se deberán realizar con mayor frecuencia controles de glucosa en sangre, especialmente al comienzo del tratamiento. En caso de necesidad, ajustar la dosis del antidiabético durante el tratamiento con el otro medicamento y al suspenderlo.

Los inhibidores de la ECA pueden disminuir los niveles de glucosa en sangre. En caso de necesidad, se deberá ajustar la dosis del antidiabético durante el tratamiento con el otro medicamento y al suspenderlo.



ANDREA VENTRICE
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
Mat. 12.793



ANDREA VENTRICE
FARMACÉUTICA
CRAVERI S.A.I.C.

Embarazo y período de lactancia

Embarazo. Hasta la fecha no se cuenta con suficientes datos epidemiológicos relevantes. Los estudios realizados en animales no indican efectos perjudiciales con respecto al embarazo, el desarrollo embrionario o fetal, el parto o el desarrollo post-natal (ver Datos preclínicos de seguridad).

Cuando la paciente planifique quedar embarazada y durante el embarazo, no deberá tratarse la diabetes con metformina, pero se deberá administrar insulina para mantener la glucosa en sangre en los niveles más cercanos a lo normal para disminuir el riesgo de malformaciones fetales asociadas con niveles anormales de glucosa en sangre.

Período de lactancia. La metformina se excreta en la leche de ratas en el período de lactancia. No se dispone de datos similares en humanos, y se deberá tomar la decisión de interrumpir la lactancia o suspender la metformina, considerando la importancia del medicamento para la madre.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinarias

La monoterapia con metformina de liberación prolongada no produce hipoglucemia y, en consecuencia, no tiene ningún efecto sobre la capacidad de conducir vehículos o utilizar maquinarias.

Sin embargo, se deberá advertir a los pacientes sobre el riesgo de padecer hipoglucemia al administrar metformina en combinación con otros antidiabéticos (sulfonilureas, insulina, repaglinida).

Datos preclínicos de seguridad

Los datos preclínicos no revelan ningún peligro especial para los humanos según los estudios convencionales sobre farmacología de seguridad, toxicidad con dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad sobre la reproducción.

REACCIONES ADVERSAS

En la información posterior a la comercialización y en estudios clínicos controlados, los eventos adversos en pacientes tratados con metformina de liberación prolongada fueron similares en naturaleza y severidad a los reportados en pacientes tratados con metformina de liberación inmediata.

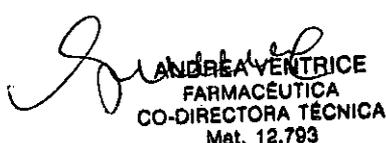
Con metformina pueden presentarse los siguientes efectos indeseados.

Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy comunes > 1/10; comunes > 1/100, < 1/10; poco comunes > 1/1.000, < 1/100; raros > 1/10.000, < 1/1.000; muy raros < 1/10.000 y reportes aislados (no pueden ser estimados de los datos disponibles).

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

Trastornos del sistema nervioso. Comunes: trastornos del gusto.

Trastornos gastrointestinales. Muy comunes: trastornos gastrointestinales tales como náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y pérdida del apetito. Estos efectos



ANDREA VENTRICE
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
Mat. 12.793



ANDREA VENTRICE
APODERADA
CRAVERI S.A.I.C.

indeseados aparecen en general cuando se inicia el tratamiento y en la mayoría de los casos remiten espontáneamente. Un incremento gradual de la dosis también puede ayudar a mejorar la tolerabilidad gastrointestinal.

Trastornos cutáneos y subcutáneos. Muy raros: reacciones cutáneas tales como eritema, prurito, urticaria.

Trastornos metabólicos y de nutrición. Muy raros: acidosis láctica (ver Advertencias y Precauciones).

Disminución de la absorción de vitamina B₁₂ con una disminución de los niveles séricos durante el uso prolongado de metformina.

Se recomienda considerar esta etiología si un paciente presenta anemia megaloblástica.

Trastornos hepatobiliares. Reportes aislados: anomalías en los estudios sobre el funcionamiento hepático o hepatitis que remite al suspender la administración de metformina.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

La cubierta externa del medicamento puede aparecer en la materia fecal como una masa blanda con aspecto parecido al comprimido, sin que este hecho deba generar preocupación y sin que esto signifique una alteración en la eficacia terapéutica del producto.

SOBREDOSIFICACIÓN

Aún después de la ingestión de dosis de hasta 85 g de metformina, no se ha reportado hipoglucemia, pero en tales circunstancias sí se han presentado casos de acidosis láctica. Una sobredosis alta o los riesgos concomitantes de la metformina pueden producir acidosis láctica. La acidosis láctica es una emergencia médica y debe ser tratada en el hospital. El método más efectivo 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:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

Optativamente, otros Centros de Intoxicaciones.

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 30, 60, 90, 250, 500 y 1000 comprimidos recubiertos de liberación prolongada, siendo los tres últimos para uso hospitalario exclusivo.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar en lugar seco y a temperatura no superior a 30 °C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.



ANDREA VENTRICE
FARMACEÚTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
Mat. 12.793



ANDREA VENTRICE
APODERADA
CRAVERI S.A.I.C.



5065



Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - ANMAT

Certificado N° 33.397

CRAVERI S.A.I.C.

Arengreen 830 · (C1405CYH) Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel.: 5167-0555 · Fax: 5167-0505

Director Técnico: Rubén A. J. Miniaci. Farmacéutico.

www.craveri.com.ar · info@craveri.com.ar

Ultima fecha de revisión:/...../.....

A handwritten signature in cursive script, appearing to read "Andrea Ventrice".

ANDREA VENTRICE
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
Mat. 12.793

A large, stylized handwritten mark or signature, possibly a lightning bolt or a similar symbol.

A handwritten signature in cursive script, appearing to read "Andrea Ventrice".

ANDREA VENTRICE
APODERADA
CRAVERI S.A.I.C.

PROYECTO DE PROSPECTO

ISLOTIN XR 1000

METFORMINA CLORHIDRATO 1000 mg

Comprimidos de liberación prolongada

Venta bajo receta

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido recubiertos de liberación prolongada de ISLOTIN XR 1000 contiene:

Metformina DC 95 (equivalente 1000 mg de Metformina ClH).....1053 mg

Excipientes: Methocel K-100 265,0 mg; Kollidon VA 64 52,0 mg; Opadry II 85 (composición: alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco) 30,0 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Hipoglucemiante oral.

Código ATC: A10BA02.

INDICACIONES

Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en adultos, particularmente en pacientes con sobrepeso, en los casos en los que la dieta indicada y el ejercicio físico no alcanzan para lograr un control glucémico adecuado. ISLOTIN XR 1000 puede utilizarse como monoterapia o en combinación con otros antidiabéticos orales, o con insulina.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Propiedades farmacodinámicas:

La metformina pertenece al grupo de las biguanidas y posee efectos antihiper glucémicos. Disminuye tanto la glucosa basal como postprandial en el plasma. No estimula la liberación de insulina y, en consecuencia, no produce hipoglucemia.

La metformina puede actuar a través de 3 mecanismos:

- 1) reducción de la producción hepática de glucosa mediante la inhibición de la gluconeogénesis y de la glucogenólisis;
- 2) en el músculo, incrementando la sensibilidad a la insulina, favoreciendo la captación y utilización periférica de glucosa;
- 3) y retraso de la absorción intestinal de glucosa.

La metformina estimula la síntesis intracelular de glucógeno, actuando sobre la glucógeno sintetasa. La metformina aumenta la capacidad de transporte de todos los tipos de transportadores de membrana de glucosa (TGLU).



ANDREA VENTRICE
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
Mat. 12.793



ANDREA VENTRICE
APODERADA
CRAVERI S.A.I.C.

En los humanos, independientemente de su actividad sobre la glucemia, la metformina de liberación inmediata posee efectos favorables sobre el metabolismo de los lípidos. Esto ha sido demostrado en dosis terapéuticas en estudios clínicos controlados de mediano o largo plazo: la metformina de liberación inmediata reduce los niveles de colesterol total, de colesterol LDL y de triglicéridos. Una acción similar no ha sido demostrada con la fórmula de liberación prolongada, posiblemente debido a la administración por la noche, y puede presentarse un incremento de los triglicéridos.

Propiedades farmacocinéticas:

Absorción: después de una única administración oral de un comprimido de metformina de liberación prolongada de 1000 mg junto con alimentos se alcanza una concentración plasmática pico media de 1214 ng/ml en un valor promedio de 5 horas y un rango de 4 a 10 horas. Con una dosis de 1000 mg, la metformina de liberación prolongada de 1000 mg ha demostrado ser bioequivalente a la metformina de liberación prolongada de 500 mg con respecto a la $C_{máx}$ y al AUC en individuos sanos que recibieron alimentos y en ayunas.

El producto bioequivalente presenta las siguientes propiedades:

En el estado estacionario y en forma similar a la formulación de liberación inmediata, la $C_{máx}$ y el AUC no aumentan en forma proporcional a la dosis administrada. Después de la administración oral de una dosis única de 2000 mg de metformina en comprimidos de liberación prolongada, el AUC es similar a la observada después de la administración de 1000 mg de metformina en comprimidos de liberación inmediata en dos tomas diarias.

La variabilidad de la $C_{máx}$ y del AUC de la metformina en comprimidos de liberación prolongada entre los diversos pacientes es comparable a la observada con los comprimidos de metformina de liberación inmediata.

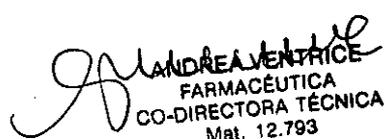
Cuando se administra el comprimido de liberación prolongada en condiciones de ayuno, el AUC disminuye un 30% (ni $C_{máx}$ ni $t_{máx}$ se ven afectadas).

Cuando se administra el comprimido de liberación prolongada de 1000 mg junto con alimentos, el AUC aumenta un 77% (la $C_{máx}$ aumenta 26% y el $t_{máx}$ se prolonga ligeramente en aproximadamente 1 hora).

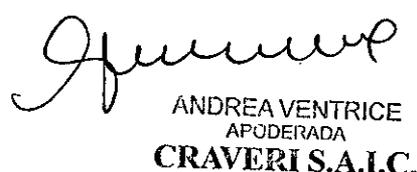
La absorción media de metformina de la formulación de liberación prolongada casi no se ve alterada por la composición de la comida.

No se observa acumulación después de una administración repetida de 2000 mg de metformina como comprimidos de liberación prolongada.

Distribución: la unión a proteínas plasmáticas es muy baja. La metformina se particiona en los eritrocitos. El pico en sangre es inferior al pico plasmático y aparece aproximadamente en el mismo momento. Los glóbulos rojos representan probablemente un compartimiento de distribución secundario. El volumen medio de distribución (V_d) oscila entre 63 y 276 litros.



ANDREA VENTRICE
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
Mat. 12.793



ANDREA VENTRICE
APODERADA
CRAVERI S.A.I.C.

Metabolismo: la metformina se excreta inalterada por la orina. No se han identificado metabolitos en humanos.

Eliminación: el clearance renal de metformina es > 400 ml/min, lo cual indica que la metformina es eliminada por filtración glomerular y secreción tubular. Después de una dosis oral, la vida media de eliminación terminal aparente es de aproximadamente 6,5 horas.

Cuando la función renal está deteriorada, la depuración renal se reduce de manera proporcional a la de la creatinina y, en consecuencia, la vida media de eliminación se prolonga, lo cual conduce a niveles mayores de metformina plasmática.

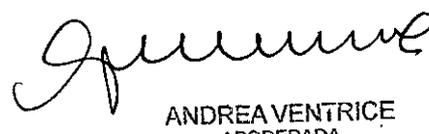
POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Monoterapia y combinación con otros antidiabéticos orales:

- La cubierta externa del medicamento puede aparecer en la materia fecal como una masa blanda con aspecto parecido al comprimido, sin que este hecho deba generar preocupación y sin que esto signifique una alteración en la eficacia terapéutica del producto.
- ISLOTIN XR 1000 debe administrarse en una toma diaria con la cena. La dosis máxima recomendada es de 2 comprimidos diarios.
- ISLOTIN XR 1000 está destinado al tratamiento de mantenimiento en pacientes tratados generalmente con 1000 mg o 2000 mg de clorhidrato de metformina. Al cambiar, la dosis diaria de ISLOTIN XR 1000, deberá ser equivalente a la dosis diaria habitual de clorhidrato de metformina.
- En pacientes tratados con clorhidrato de metformina en una dosis superior a 2000 mg diarios, no se recomienda cambiar a ISLOTIN XR 1000.
- **Para pacientes que recién comienzan con clorhidrato de metformina**, la dosis inicial habitual de ISLOTIN XR es de 500 mg en una toma diaria administrados con la cena. Al cabo de 10 a 15 días se deberá ajustar la dosis en función de las mediciones de glucosa en sangre. Un incremento suave de la dosis puede mejorar la tolerabilidad gastrointestinal.
- Si con ISLOTIN XR 1000 en una toma diaria con una dosis máxima de 2000 mg diarios no se logra el control glucémico, se deberá considerar un esquema de dosificación en dos tomas diarias. Se recomienda administrar ambas dosis junto con alimentos, con el desayuno y con la cena.
- En el caso de cambio desde otro antidiabético oral, el periodo de ajuste de dosis debe comenzar con ISLOTIN XR 500 mg antes de cambiar a ISLOTIN XR 1000 según ha sido indicado previamente.



ANDREA VENTRICE
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
Mat. 12.793



ANDREA VENTRICE
APODERADA
CRAVERI S.A.I.C.

Combinación con insulina:

Para lograr un mejor control de la glucosa sérica puede administrarse clorhidrato de metformina e insulina en una terapia combinada. Se recomienda una dosis inicial de ISLOTIN XR de 500 mg en una toma diaria con la cena, mientras que la dosis de insulina se ajustará en función de las mediciones de glucosa en sangre. Después del ajuste de la dosis, se debería considerar el cambio a ISLOTIN XR 1000.

Dosificación en poblaciones especiales

Ancianos: debido al potencial de una función renal disminuida en pacientes ancianos, se deberá ajustar la dosis de metformina según la función renal. Se deberá realizar una evaluación periódica de la función renal (ver Advertencias).

Niños: dado que no se dispone de información para esta población, se recomienda no administrar ISLOTIN XR 1000 a los niños.

CONTRAINDICACIONES

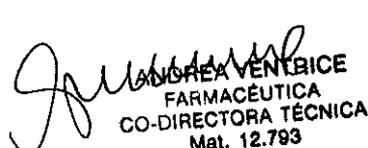
- Hipersensibilidad al clorhidrato de metformina o a alguno de los excipientes.
- Cetoacidosis diabética, precoma diabético.
- Insuficiencia o disfunción renal (clearance de creatinina < 60 ml/min).
- Condiciones agudas con el potencial de alterar la función renal, tales como:
 - deshidratación,
 - infección severa,
 - shock,
 - administración intravascular de medios de contraste iodados (ver Precauciones),
 - período perioperatorio (ver Precauciones).
- Enfermedad aguda o crónica que pueda causar hipoxia tisular, tal como:
 - insuficiencia cardíaca o respiratoria,
 - infarto de miocardio reciente,
 - shock.
- Insuficiencia hepática, intoxicación aguda con alcohol, alcoholismo.
- Lactancia (ver Precauciones).

ADVERTENCIAS

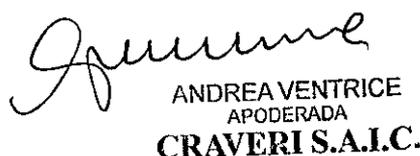
Acidosis láctica

La acidosis láctica es una complicación metabólica poco frecuente, pero seria (alta mortalidad en ausencia de un tratamiento inmediato), que puede presentarse debido a una acumulación de metformina en el organismo.

Se han registrado casos de acidosis láctica en pacientes que recibieron metformina, fundamentalmente en pacientes diabéticos con una insuficiencia renal significativa. La



ANDREA VENTRICE
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
Mat. 12.793



ANDREA VENTRICE
APODERADA
CRAVERI S.A.I.C.

incidencia de la acidosis láctica puede y debería ser reducida mediante la evaluación, asimismo, de otros factores de riesgo, tales como una diabetes poco controlada, cetosis, ayuno prolongado, ingesta excesiva de alcohol, insuficiencia hepática y cualquier otra condición asociada con hipoxia.

Diagnóstico: la acidosis láctica está caracterizada por disnea acidótica, dolor abdominal e hipotermia, seguidos de coma. Los resultados diagnósticos de laboratorio presentan: disminución de pH sérico, niveles de lactato plasmático superiores a 5 mmol/l, y un aumento de la brecha aniónica ("anión gap") y de la relación lactato/piruvato. En caso de sospecha de acidosis metabólica, se deberá suspender la administración de metformina y hospitalizar al paciente de inmediato (ver *Sobredosificación*).

Función renal

Dado que la metformina se excreta por vía renal, el clearance de creatinina (puede estimarse utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault) y/o los niveles de creatinina sérica deben determinarse antes de iniciar el tratamiento y luego en forma periódica:

- al menos una vez al año en pacientes con la función renal normal,
- al menos dos a cuatro veces al año en pacientes con un clearance de creatinina en el límite superior normal y en pacientes ancianos.

La disminución de la función renal en pacientes ancianos es frecuente y asintomática. Se deberá tener especial precaución en aquellas situaciones en las que la función renal pueda alterarse, por ejemplo al iniciar un tratamiento con antihipertensivos o diuréticos y al comenzar un tratamiento con un anti-inflamatorio no esteroide (AINE).

PRECAUCIONES

Administración de medios de contraste iodados

Dado que la administración intravascular de materiales de contraste iodados en estudios radiológicos puede causar alteración de la función renal, se recomienda suspender la administración de metformina antes o en el momento de realizar el estudio y no se deberá retomar el tratamiento hasta 48 horas después, y sólo después de que la función renal haya sido reevaluada y que sea normal.

Cirugía

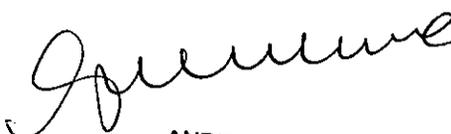
Se deberá suspender la administración de clorhidrato de metformina 48 horas antes de una cirugía con anestesia general, y habitualmente el tratamiento no debe ser retomado hasta 48 horas después de la cirugía.

Otras precauciones

- Todos los pacientes deberán continuar con la dieta con una distribución pareja en la ingesta de carbohidratos durante el día. Los pacientes con sobrepeso deberán continuar con su dieta restringida en calorías.



ANDREA VENTRICE
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
Mat. 12.793



ANDREA VENTRICE
APODERADA
CRAVERI S.A.I.C.

- Periódicamente se deberán realizar las pruebas habituales de laboratorio para el control de la diabetes.
- La metformina sola nunca causa hipoglucemia, pero se requiere precaución al administrarla en combinación con insulina o sulfonilureas.
- La matriz del comprimido puede estar presente en las heces. Se deberá prevenir a los pacientes que esto es normal.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacciones

Combinaciones no recomendadas

Alcohol

Riesgo aumentado de acidosis láctica en intoxicaciones alcohólicas agudas, particularmente en el caso de:

- ayuno o desnutrición,
- insuficiencia hepática.

Se deberá evitar el consumo de alcohol y de medicamentos que lo contengan.

Agentes de contraste iodados

La administración intravascular de agentes de contraste iodados puede producir insuficiencia renal, resultando en una acumulación de metformina y riesgo de acidosis láctica.

Se deberá suspender la administración de metformina antes o en el momento del estudio y no se deberá retomar su administración hasta 48 horas después, y recién después de que la función renal haya sido reevaluada y sea normal.

Asociaciones que requieren precaución para la administración

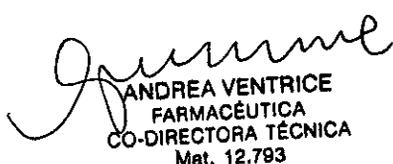
Los glucocorticoides (por vía sistémica y local), agonistas beta-2 y diuréticos tienen una actividad hiperglucemiante intrínseca. Se deberá informar al paciente y se deberán realizar con mayor frecuencia controles de glucosa en sangre, especialmente al comienzo del tratamiento. En caso de necesidad, ajustar la dosis del antidiabético durante el tratamiento con el otro medicamento y al suspenderlo.

Los inhibidores de la ECA pueden disminuir los niveles de glucosa en sangre. En caso de necesidad, se deberá ajustar la dosis del antidiabético durante el tratamiento con el otro medicamento y al suspenderlo.

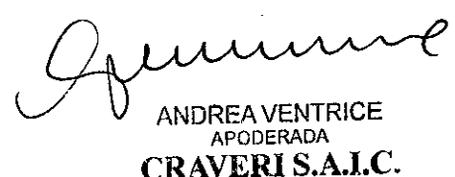
Embarazo y período de lactancia

Embarazo. Hasta la fecha no se cuenta con suficientes datos epidemiológicos relevantes. Los estudios realizados en animales no indican efectos perjudiciales con respecto al embarazo, el desarrollo embrionario o fetal, el parto o el desarrollo post-natal (ver *Datos preclínicos de seguridad*).

Cuando la paciente planifique quedar embarazada y durante el embarazo, no deberá tratarse la diabetes con metformina, pero se deberá administrar insulina para mantener la



ANDREA VENTRICE
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
Mat. 12.793



ANDREA VENTRICE
APODERADA
CRAVERI S.A.I.C.

glucosa en sangre en los niveles más cercanos a lo normal para disminuir el riesgo de malformaciones fetales asociadas con niveles anormales de glucosa en sangre.

Período de lactancia. La metformina se excreta en la leche de ratas en el período de lactancia. No se dispone de datos similares en humanos, y se deberá tomar la decisión de interrumpir la lactancia o suspender la metformina, considerando la importancia del medicamento para la madre.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinarias

La monoterapia con metformina de liberación prolongada no produce hipoglucemia y, en consecuencia, no tiene ningún efecto sobre la capacidad de conducir vehículos o utilizar maquinarias.

Sin embargo, se deberá advertir a los pacientes sobre el riesgo de padecer hipoglucemia al administrar metformina en combinación con otros antidiabéticos (sulfonilureas, insulina, repaglinida).

Datos preclínicos de seguridad

Los datos preclínicos no revelan ningún peligro especial para los humanos según los estudios convencionales sobre farmacología de seguridad, toxicidad con dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad sobre la reproducción.

REACCIONES ADVERSAS

En la información posterior a la comercialización y en estudios clínicos controlados, los eventos adversos en pacientes tratados con metformina de liberación prolongada fueron similares en naturaleza y severidad a los reportados en pacientes tratados con metformina de liberación inmediata.

Con metformina pueden presentarse los siguientes efectos indeseados.

Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy comunes > 1/10; comunes > 1/100, < 1/10; poco comunes > 1/1.000, < 1/100; raros > 1/10.000, < 1/1.000; muy raros < 1/10.000 y reportes aislados (no pueden ser estimados de los datos disponibles).

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

Trastornos del sistema nervioso. Comunes: trastornos del gusto.

Trastornos gastrointestinales. Muy comunes: trastornos gastrointestinales tales como náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y pérdida del apetito. Estos efectos indeseados aparecen en general cuando se inicia el tratamiento y en la mayoría de los casos remiten espontáneamente. Un incremento gradual de la dosis también puede ayudar a mejorar la tolerabilidad gastrointestinal.

Trastornos cutáneos y subcutáneos. Muy raros: reacciones cutáneas tales como eritema, prurito, urticaria.



ANDREA VENTRICE
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
Mat. 12.793



ANDREA VENTRICE
APODERADA
CRAVERI S.A.I.C.

Trastornos metabólicos y de nutrición. Muy raros: acidosis láctica (ver Advertencias y Precauciones).

Disminución de la absorción de vitamina B₁₂ con una disminución de los niveles séricos durante el uso prolongado de metformina.

Se recomienda considerar esta etiología si un paciente presenta anemia megaloblástica.

Trastornos hepatobiliares. Reportes aislados: anomalías en los estudios sobre el funcionamiento hepático o hepatitis que remite al suspender la administración de metformina.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

La cubierta externa del medicamento puede aparecer en la materia fecal como una masa blanda con aspecto parecido al comprimido, sin que este hecho deba generar preocupación y sin que esto signifique una alteración en la eficacia terapéutica del producto.

SOBREDOSIFICACIÓN

Aún después de la ingestión de dosis de hasta 85 g de metformina, no se ha reportado hipoglucemia, pero en tales circunstancias sí se han presentado casos de acidosis láctica. Una sobredosis alta o los riesgos concomitantes de la metformina pueden producir acidosis láctica. La acidosis láctica es una emergencia médica y debe ser tratada en el hospital. El método más efectivo 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:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

Optativamente, otros Centros de Intoxicaciones.

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 30, 60 y 90 comprimidos recubiertos de liberación prolongada.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar en lugar seco y a temperatura no superior a 30 °C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

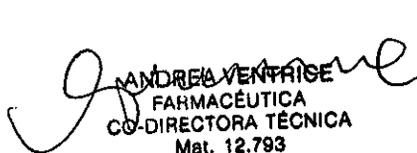
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - ANMAT

Certificado N° 33.397

CRAVERI S.A.I.C.

Arengreen 830 · (C1405CYH) Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Teléfono:5453-4555 Fax: 54-11-5453-4505



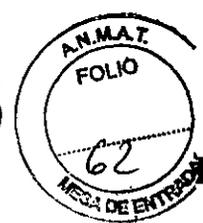
ANDREA VENTRICE
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
Mat. 12.793



ANDREA VENTRICE
APODERADA
CRAVERI S.A.I.C.



5065



Director Técnico: Eduardo Daniel Rodríguez. Farmacéutico.

www.craveri.com.ar · info@craveri.com.ar

Ultima fecha de revisión:/...../.....

ANDREA VENTRICE
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
Mat. 12.793

ANDREA VENTRICE
APODERADA
CRAVERI S.A.I.C.