



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° 7613

BUENOS AIRES, 01 DIC 2010

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-000028-10-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BALIARDA S.A. solicita autorización para comercializar la nueva forma farmacéutica y concentración: GRANULADO PARA PREPARAR SOLUCIÓN ORAL / METFORMINA 500mg - 850mg - 1000mg, para la especialidad medicinal denominada: BALIGLUC, certificado N° 51.696.

Que la presente solicitud se encuentra en los términos legales de la Ley 16.463 y los Decretos Nros 9763/64, Decreto N° 150/92.

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.

Que a fojas 294 INAME ha tomado la intervención de su competencia.

[Handwritten signature]



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° 7613

Que a fojas 349 Dirección de Evaluación de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que la presente se dicta sobre la base de las atribuciones de los Decretos Nros 1.490/92 y 425/10.

Por ello;

**EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA**

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma BALIARDA S.A., distribuir y comercializar la nueva forma farmacéutica y concentración: GRANULADO PARA PREPARAR SOLUCIÓN ORAL / METFORMINA 500mg - 850mg - 1000mg, para la especialidad medicinal denominada BALIGLUC, certificado N° 51.696; las cuales se denominarán BALIGLUC 500; BALIGLUC 850, BALIGLUC 1000; según datos característicos del producto que se detallan en el Anexo de Autorización de Modificaciones que forma parte integrante de la presente Disposición.

07
ARTICULO 2º.- Establécese que el anexo de autorización de modificaciones forma parte integral de la presente disposición y deberá correr agregado al certificado N° 51.696 en los términos de la Disposición ANMAT 6077/97.



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° 7613

ARTICULO 3º.- Acéptense los proyectos rótulos y prospectos obrantes de fojas 79 a 87 y de fojas 309 a 347.

ARTICULO 4º.- Inscríbese la nueva forma farmacéutica: GRANULADO PARA PREPARAR SOLUCIÓN ORAL en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales de esta Administración.

ARTICULO 5º.- Inscríbanse las nuevas concentraciones autorizadas en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales de esta Administración.

ARTICULO 6º.- Regístrese; Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de Autorización al correspondiente Certificado, efectúe la entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, junto con los proyectos de rótulos y prospectos autorizados. Cumplido, archívese PERMANENTE.

Expediente N°: 1-0047-0000-000028-10-0

DISPOSICION N°: **7613**

m.b.


DR. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.





"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **7613**....., a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 51.696 la nueva forma farmacéutica solicitada por la firma BALIARDA S.A. para la especialidad medicinal denominada BALIGLUC otorgada según Disposición N° 5806/04 solicitado por expediente N° 1-0047-0000-012.665-03-8.

La siguiente información figura consignada para la forma farmacéutica:
GRANULADO PARA PREPARAR SOLUCIÓN ORAL:

Nombre Comercial / Genérico: BALIGLUC 500 / METFORMINA.

Vías de Administración: ORAL

Indicaciones: ADYUVANTE DE LA DIETA Y EL EJERCICIO PARA MEJORAR EL CONTROL GLUCEMICO EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 (NO INSULINO DEPENDIENTE), PARTICULARMENTE EN PACIENTES CON SOBREPESO. INSULINORRESISTENCIA. DIABETES TIPO I (INSULINO DEPENDIENTE) COMO COMPLEMENTO DE LA INSULINOTERAPIA.

Concentración: METFORMINA 500mg.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Genérico: METFORMINA 500mg.



"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

Excipientes: Manitol 2952,0mg, ácido cítrico anhidro 30,0mg, aspartamo 6mg, sacarina sódica 12,0mg.

Envase/s: SOBRES DE POLIETILENO - ALUMINIO - PAPEL BIÓXIDO.

Presentación: envases por 20, 30 y 60 sobres.

Contenido por unidad de venta: envases por 20, 30 y 60 sobres.

Período de vida Útil: veinticuatro (24) meses.

Forma de Conservación: Mantener en lugar seco a temperatura no superior a 30° C.

Condición de Expendio: Venta Bajo Receta.

Nombre Comercial / Genérico: BALIGLUC 850 / METFORMINA.

Vías de Administración: ORAL

Indicaciones: ADYUVANTE DE LA DIETA Y EL EJERCICIO PARA MEJORAR EL CONTROL GLUCEMICO EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 (NO INSULINO DEPENDIENTE), PARTICULARMENTE EN PACIENTES CON SOBREPESO. INSULINORRESISTENCIA. DIABETES TIPO I (INSULINO DEPENDIENTE) COMO COMPLEMENTO DE LA INSULINOTERAPIA.

Concentración: METFORMINA 850mg.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Genérico: METFORMINA 850mg.

7 6 1 3



"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

Excipientes: Manitol 2602,0mg, ácido cítrico anhidro 30,0mg, aspartamo 6mg, sacarina sódica 12,0mg.

Envase/s: SOBRES DE POLIETILENO - ALUMINIO - PAPEL BIÓXIDO.

Presentación: envases por 20, 30 y 60 sobres.

Contenido por unidad de venta: envases por 20, 30 y 60 sobres.

Período de vida Útil: veinticuatro (24) meses.

Forma de Conservación: Mantener en lugar seco a temperatura no superior a 30° C.

Condición de Expendio: Venta Bajo Receta.

Nombre Comercial / Genérico: BALIGLUC 1000 / METFORMINA.

Vías de Administración: ORAL

Indicaciones: ADYUVANTE DE LA DIETA Y EL EJERCICIO PARA MEJORAR EL CONTROL GLUCEMICO EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 (NO INSULINO DEPENDIENTE), PARTICULARMENTE EN PACIENTES CON SOBREPESO. INSULINORRESISTENCIA. DIABETES TIPO I (INSULINO DEPENDIENTE) COMO COMPLEMENTO DE LA INSULINOTERAPIA.

Concentración: METFORMINA 1000mg.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Genérico: METFORMINA 1000mg.

7 6 1 3



"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

Excipientes: Manitol 2452,0mg, ácido cítrico anhidro 30,0mg, aspartamo 6mg, sacarina sódica 12,0mg.

Envase/s: SOBRES DE POLIETILENO - ALUMINIO - PAPEL BIÓXIDO.

Presentación: envases por 20, 30 y 60 sobres.

Contenido por unidad de venta: envases por 20, 30 y 60 sobres.

Período de vida Útil: veinticuatro (24) meses.

Forma de Conservación: Mantener en lugar seco a temperatura no superior a 30° C.

Condición de Expendio: Venta Bajo Receta.

Nombre o razón social del establecimiento elaborador: BALIARDA S.A. sito en SAAVEDRA 1260 - CIUDAD DE BUENOS AIRES.

Proyecto de rótulos y prospectos de fojas 79 a 87 y de fojas 309 a 347 a desglosar las fojas 79, 82, 85 y de fojas 309 a 321, que forman parte de la presente disposición.

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización Nº 51.696.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a BALIARDA S.A. titular del Certificado de Autorización Nº 51.696, en la Ciudad de Buenos Aires, a los.....días, del mes.....
01 DIC 2010

Expediente Nº 1-0047-0000-000028-10-0

DISPOSICION Nº **7613**


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



7613



Proyecto de Rótulo

BALIGLUC 500

METFORMINA

Granulado para preparar solución oral

Expendio bajo receta

Industria Argentina

Contenido: 20 sobres

FORMULA:

Cada sobre contiene:

Metformina HCl 500,0 mg

Excipientes:

Manitol 2952,0 mg

Ácido cítrico anhidro 30,0 mg

Aspartamo 6,0 mg

Sacarina sódica 12,0 mg

POSOLOGÍA:

Según prospecto interno.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Conservación: Almacenar en lugar seco, a temperatura no superior a 30° C.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro. 51696

Partida Nro.

Vencimiento

Director Técnico: Felisindo Rodríguez, Farmacéutico.

Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

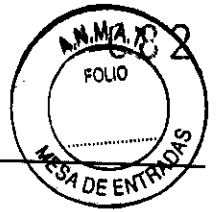
Igual rótulo para los envases con 30 y 60 sobres.


OSCAR A. DODERO
APODERADO


Dr. MARCELO G. TASSONE
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULAN° 12627



7 6 1 3



Proyecto de Rótulo

BALIGLUC 850

METFORMINA

Granulado para preparar solución oral

Expendio bajo receta

Industria Argentina

Contenido: 20 sobres

FORMULA:

Cada sobre contiene:

Metformina HCl	850,00 mg
Excipientes:	
Manitol	2602,0 mg
Ácido cítrico anhidro	30,0 mg
Aspartamo	6,0 mg
Sacarina sódica	12,0 mg

POSOLOGÍA:

Según prospecto interno.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Conservación: Almacenar en lugar seco, a temperatura no superior a 30° C.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro. 51696

Partida Nro.

Vencimiento

Director Técnico: Felisindo Rodríguez, Farmacéutico.

Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

Igual rótulo para los envases con 30 y 60 sobres.


OSCAR A. DODERO
APODERADO


Dr MARCELO G. TASSONE
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA N° 12627

7 6 1 3



Proyecto de Rótulo

BALIGLUC 1000

METFORMINA

Granulado para preparar solución oral

Expendio bajo receta

Industria Argentina

Contenido: 20 sobres

FORMULA:

Cada sobre contiene:

Metformina HCl 1000,0 mg

Excipientes:

Manitol 2452,0 mg

Ácido cítrico anhidro 30,0 mg

Aspartamo 6,0 mg

Sacarina sódica 12,0 mg

POSOLOGÍA:

Según prospecto interno.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Conservación: Almacenar en lugar seco, a temperatura no superior a 30° C.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro. 51696

Partida Nro.

Vencimiento

Director Técnico: Felisindo Rodríguez, Farmacéutico.

Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

Igual rótulo para los envases con 30 y 60 sobres.

OSCAR A. DODERO
APODERADO

Dr MARCELO C. TASSONE
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA N° 12627

7 6 1 3



BALIARDA S.A.

Proyecto de Prospecto

- BALIGLUC 500 / 1000 Comprimidos recubiertos
- BALIGLUC AP / AP 1000 Comprimidos recubiertos de liberación prolongada
- BALIGLUC Solución oral
- BALIGLUC 500 - 850 - 1000 Granulado para preparar solución oral



METFORMINA

Industria Argentina

Expendio bajo receta

FÓRMULA:

Cada comprimido recubierto de Baliglucc 500 contiene:

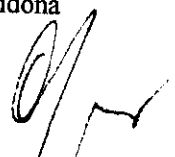
Metformina CIH	500,0 mg
Excipientes:	
Povidona	33,39 mg
Estearato de magnesio	6,00 mg
Hidroxiopropilmetilcelulosa	6,96 mg
Polietylenglicol 6000	3,48 mg
Propilenglicol	3,61 mg
Talco	6,96 mg
Oxido de hierro amarillo	0,12 mg
Dióxido de Titanio	3,48 mg

Cada comprimido recubierto de Baliglucc 1000 contiene:

Metformina CIH	1000,00 mg
Excipientes:	
Povidona	56,80 mg
Estearato de Magnesio	12,00 mg
Hidroxiopropilmetilcelulosa	4,02 mg
Talco	4,02 mg
Dióxido de Titanio	2,01 mg
Polietylenglicol 6000	2,01 mg
Propilenglicol	2,08 mg
Oxido de hierro pardo	70 µg

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada de Baliglucc AP contiene:

Metformina CIH	850,0 mg
Excipientes:	
Lactosa monohidrato	100,00 mg
Povidona	41,87 mg


OSCAR A. DODERO
 APODERADO


DANIEL VILLALBA
 CO-DIRECTOR TÉCNICO
 M.N. 14.475

7613



BALIARDA S.A.

Methocel K 100 M	195,00 mg
Methocel K 100 LV	65,00 mg
Dióxido de silicio coloidal	5,00 mg
Estearato de magnesio	12,00 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	9,33 mg
Polietilenglicol 6000	4,67 mg
Propilenglicol	4,83 mg
Talco	9,33 mg
Oxido de hierro pardo	0,31 mg
Dióxido de Titanio	4,67 mg



Cada comprimido recubierto de liberación prolongada de Baligluce AP 1000 contiene:

Metformina ClH	1000,00 mg
Excipientes:	
Ludipress	23,00 mg
Methocel K 100 M	238,00 mg
Estearato de magnesio	11,00 mg
Almidón pregelatinizado	10,0 mg
Crospovidona	10,0 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	3,82 mg
Polietilenglicol 6000	1,91 mg
Povidona	30,76 mg
Propilenglicol	1,98 mg
Talco	7,64 mg
Dióxido de titanio	3,82 mg
Laca amarillo oca	42 µg
Laca amarillo de quinolina	17 µg

Cada 5 ml de Baligluce contienen:

Metformina clorhidrato	500,0 mg
Excipientes:	
Xilitol	500,0 mg
Sacarina cálcica	15,0 mg
Bicarbonato de potasio	5,0 mg
Esencia de cereza	10,0 mg
Ácido clorhídrico	c.s.p. pH 5,5 - 7,5
Agua purificada	c.s.p. 5,0 ml

OSCAR A. DODERO
APODERADO

DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.476



BALIARDA S.A.



Cada sobre de BALIGLUC 500 contiene:

Metformina HCl	500,0 mg
Excipientes:	
Manitol	2952,0 mg
Ácido cítrico anhidro	30,0 mg
Aspartamo	6,0 mg
Sacarina sódica	12,0 mg

Cada sobre de BALIGLUC 850 contiene:

Metformina HCl	850,00 mg
Excipientes:	
Manitol	2602,0 mg
Ácido cítrico anhidro	30,0 mg
Aspartamo	6,0 mg
Sacarina sódica	12,0 mg

Cada sobre de BALIGLUC 1000 contiene:

Metformina HCl	1000,0 mg
Excipientes:	
Manitol	2452,0 mg
Ácido cítrico anhidro	30,0 mg
Aspartamo	6,0 mg
Sacarina sódica	12,0 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Hipoglucemiante oral.

INDICACIONES:

Ayudante de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (no insulino-dependiente), particularmente en pacientes con sobrepeso. Insulinorresistencia.

Diabetes tipo 1 (insulino-dependiente) como complemento de la insulinoterapia.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES**ACCIÓN FARMACOLÓGICA**

La metformina es un hipoglucemiante oral de la clase de las biguanidas. Disminuye la hiperglucemia en pacientes diabéticos sin estimular la secreción de insulina; es por ello que no causa hipoglucemia en pacientes diabéticos tratados únicamente con metformina.

Mejora la tolerancia a la glucosa en pacientes con diabetes tipo 2, disminuyendo la glucemia basal y postprandial.

El mecanismo de acción de la metformina no está exactamente dilucidado, pero parece que sus efectos resultan, en presencia de insulina, en un aumento de la utilización celular de glucosa, en un aumento del

OSCAR A. DODERO
APODERADO

DANIEL VILLALBA
COORDINADOR TÉCNICO
M.N. 14.478

número de receptores de insulina, en la inhibición de la gluconeogénesis y glucogenólisis hepática, y en una disminución de la absorción intestinal de glucosa.

FARMACOCINÉTICA

Absorción: luego de la administración de metformina en comprimidos de liberación inmediata, aproximadamente el 50 % de la dosis oral administrada es absorbida, pero la biodisponibilidad disminuye con el aumento de la dosis.

La ingesta con alimentos retrasa levemente la absorción de metformina (disminución del 40 % en la $C_{máx}$, del 25 % en la curva ABC versus tiempo, y una prolongación de 35 minutos en el $T_{máx}$). Se desconoce la relevancia clínica de esta disminución.

Luego de la administración de una dosis única oral de metformina en comprimidos de liberación prolongada, la $T_{máx}$ promedio es de 7 horas (4 - 8 horas). Los niveles plasmáticos máximos son un 20 % inferiores, en comparación con la misma dosis de metformina en comprimidos de liberación inmediata; sin embargo, la magnitud de la absorción (medida por el ABC) es similar a la de metformina de liberación inmediata.

En el estado estacionario, el ABC y $C_{máx}$ (dentro del rango de 500 mg a 2000 mg administrados una vez al día) son similares para ambas formas farmacéuticas.

La variabilidad interindividual de la $C_{máx}$ y del ABC es comparable en ambas formas farmacéuticas.

La velocidad y magnitud de la absorción de metformina desde la solución oral es comparable a la de los comprimidos de liberación inmediata. En comparación con la administración del producto en ayunas, la ingesta simultánea de alimentos incrementa la absorción en un 17-21 % y retrasa la $T_{máx}$ (2,5 hs. vs. 3,9 hs.).

Luego de la administración en voluntarios sanos de la solución oral preparada a partir del granulado, los parámetros farmacocinéticos ($C_{máx}$ y ABC) fueron comparables a los obtenidos tras la administración de comprimidos conteniendo 500 mg de metformina clorhidrato.

Distribución: el volumen de distribución aparente (V/F) de la metformina luego de dosis orales únicas de 850 mg de clorhidrato de metformina fue de 654 ± 358 l. No se ha establecido una relación directa entre la concentración plasmática y el efecto hipoglucemiante. La metformina no se une a proteínas plasmáticas. A las dosis clínicas habituales, el estado estacionario es alcanzado dentro de las 24 - 48 horas siendo la concentración de metformina generalmente $< 1 \mu\text{g/ml}$. Luego de la administración de dosis repetidas de comprimidos de metformina de liberación prolongada, no se produce acumulación de la droga.

No se conoce con precisión si metformina pasa a través de la placenta, pero pequeñas cantidades son excretadas en la leche materna.

Metabolismo y excreción: no sufre metabolismo hepático ni excreción biliar. Es excretada sin cambios en la orina. El clearance renal es aproximadamente 3,5 veces superior al clearance de creatinina, lo cual indica que la secreción tubular es la principal ruta de eliminación de metformina. Luego de la administración oral, aproximadamente el 90 % de la droga absorbida es eliminada por vía renal dentro de las primeras 24 horas, con una vida media plasmática de eliminación de aproximadamente 6,2 horas. En sangre, la vida media de

OSCAR A. DODERO
APODERADO

DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.475

eliminación es aproximadamente 17,6 horas, sugiriendo que la masa de eritrocitos puede ser un compartimiento de distribución.

Farmacocinética en situaciones clínicas particulares

Pacientes con diabetes tipo 2: en pacientes con diabetes tipo 2 y función renal normal, no hay diferencias en la farmacocinética de metformina (en dosis únicas o múltiples) con respecto a la farmacocinética en voluntarios sanos; no se produjo acumulación de metformina con las dosis clínicas usuales.

Insuficiencia renal: en caso de insuficiencia renal, el clearance de metformina disminuye aproximadamente en forma proporcional con el de creatinina y existe riesgo de acumulación de la droga.

La farmacocinética de metformina en comprimidos de liberación prolongada en estos pacientes es comparable a la obtenida en adultos sanos.

Insuficiencia hepática: no se han realizado estudios farmacocinéticos de metformina en pacientes con insuficiencia hepática.

Ancianos: en los pacientes ancianos diabéticos, el clearance plasmático total de la metformina puede estar disminuido y la vida media plasmática puede estar aumentada.

Pacientes pediátricos: luego de la administración de una dosis única de 500 mg de metformina con los alimentos, la $C_{máx}$ y ABC difirieron en menos del 5 % entre los pacientes pediátricos con diabetes tipo 2 y los voluntarios sanos adultos. Sin embargo, luego de la administración de dosis repetidas de 500 mg de metformina clorhidrato durante 7 días en pacientes pediátricos, la $C_{máx}$ y el ABC_{0-t} se redujeron respectivamente un 33 % y 44 %, en comparación con los valores observados en pacientes adultos tratados con 500 mg de metformina clorhidrato dos veces al día durante 14 días.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

La dosis de metformina debe ser individualizada en base a la eficacia y tolerancia, sin exceder las dosis máximas recomendadas.

El tratamiento con metformina debe comenzarse con la dosis menor, seguida de una titulación gradual, a fin de reducir las reacciones adversas gastrointestinales e identificar la dosis mínima necesaria para un control adecuado de la glucemia en cada paciente.

Durante las fases de inicio del tratamiento y de titulación de la dosis, se evaluará la respuesta terapéutica mediante la medición de la glucosa plasmática en ayunas. En adelante se deberá determinar la hemoglobina glicosilada aproximadamente cada 3 meses.

Esquema posológico orientativo:

Diabetes tipo 2

- Comprimidos recubiertos:

Adultos:

Dosis inicial: 500 – 1000 mg/día. La dosis puede aumentarse gradualmente, con incrementos de 500 mg semanales, hasta alcanzar un control óptimo de la glucemia. Dosis máxima recomendada: 3000 mg/día.

OSCAR A. DODERO
APODERADO

DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.475



BALIARDA S.A.

Dosis de mantenimiento: la dosis de mantenimiento usual es de 1500 – 2000 mg/día, en dosis divididas. Dosis mayores a 2000 mg/día son mejor toleradas si se las distribuye en tres tomas diarias (mañana, tarde y noche).

Niños (12 a 16 años):

Dosis inicial: 500 mg dos veces/día. La dosis puede aumentarse gradualmente, con incrementos de 500 mg semanales, hasta un máximo de 2000 mg/día, en dosis divididas.

- Comprimidos recubiertos de liberación prolongada:

Adultos:

Dosis inicial: 850 mg una vez al día. La dosis puede incrementarse, a intervalos semanales, hasta una dosis máxima de 2000 mg una vez al día. Si no se alcanza el control glucémico con la dosis de 2000 mg en una toma diaria, puede considerarse la administración de 1000 mg dos veces al día. Si se requieren dosis más altas se recomienda cambiar a metformina en comprimidos de liberación inmediata.

- Solución oral / Granulado para preparar solución oral:

Adultos

Adultos: la dosis inicial es 500 mg (5 ml de Baligluc (solución oral) ó 1 sobre de Baligluc 500) u 850 mg (8,5 ml de Baligluc (solución oral) ó 1 sobre de Baligluc 850) 2 ó 3 veces / día. Luego de 10-15 días de tratamiento la dosis podrá titularse en función de la glucemia. Un incremento gradual de la dosis puede mejorar la tolerancia gastrointestinal. En pacientes tratados con altas dosis (2-3 gramos/día), es posible reemplazar la administración de dos dosis de metformina CIH 500 mg por una dosis de metformina CIH 1000 mg (10 ml de Baligluc (solución oral) ó 1 sobre de Baligluc 1000). La dosis máxima es 3 g/día, administrada en 3 tomas diarias.

Niños (> 10 años): la dosis inicial es 500 (5 ml de Baligluc (solución oral) ó 1 sobre de Baligluc 500) u 850 mg (8,5 ml de Baligluc (solución oral) ó 1 sobre de Baligluc 850) / día. Luego de 10-15 días de tratamiento la dosis podrá titularse en función de la glucemia. Un incremento gradual de la dosis puede mejorar la tolerancia gastrointestinal. La dosis máxima es 2 g/día, administrada en 2-3 tomas diarias.

Diabetes insulino-dependiente:

Si la dosis de insulina es inferior a 40 UI por día, se administrará metformina a la dosis 500 – 1000 mg/día y se reducirá simultáneamente la dosis de insulina a razón de 2 a 4 UI cada 2 días, de acuerdo a los niveles glucémicos. Si la dosis de insulina es superior a 40 UI por día, es necesario establecer una estrecha vigilancia del paciente (de preferencia hospitalizarlo) para realizar el tratamiento combinado y estabilizarlo convenientemente. Se administrará el medicamento en las dosis aconsejadas, reduciéndose la dosis de insulina en un 30 a un 50 % el primer día, con posteriores reducciones, conforme a los controles glucémicos. Dosis máxima recomendada: 2500 mg / día.

Pasaje desde otra terapia antidiabética oral a metformina:

La sustitución de otro tratamiento antidiabético por metformina generalmente no necesita período de transición. No obstante, en el caso de clorpropamida debe tenerse precaución durante las primeras dos

OSCAR A. DODERO
APODERADO

DANIEL VILLALBA
COORDINADOR TÉCNICO
M.N. 14.475

semanas, debido a la extensa retención de clorpropamida en el organismo, lo que puede conducir, por efecto aditivo, a una hipoglucemia.

Terapia concomitante con sulfonilureas:

Si los pacientes no han respondido luego de 4 semanas de dosis máximas de metformina como monoterapia, debe considerarse la adición gradual de una sulfonilurea oral mientras se continúa con la metformina a dosis máximas, aun si ha habido resistencia primaria o secundaria previa a las sulfonilureas.

Si los pacientes no responden satisfactoriamente a 1 - 3 meses de terapia concomitante a dosis máximas de metformina y dosis máximas de una sulfonilurea oral, debe considerarse una terapia alternativa incluyendo el pasaje a insulino terapia con o sin metformina.

Modo de administración:

A fin de disminuir la intolerancia digestiva que puede sobrevenir con el tratamiento, se recomienda administrar el producto durante el curso o al final de las comidas.

Baliglu AP / Baliglu AP 1000: si es administrado una vez al día, se recomienda que sea con la cena. No masticar el comprimido.

BALIGLUC 500 - 850 - 1000 (granulado para preparar solución oral): Verter el contenido del sobre en un vaso y agregar aproximadamente 150 ml de agua. Agitar hasta la formación de una solución límpida o levemente turbia. Beber inmediatamente.

CONTRAINDICACIONES:

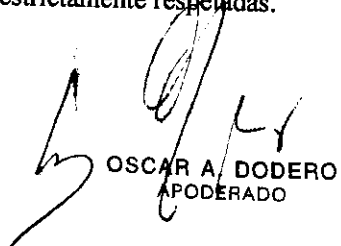
Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto. Insuficiencia renal orgánica o funcional, aún si es moderada (creatinina > 1,5 mg/dl en hombres y > 1,4 mg/dl en mujeres o alteración del clearance de creatinina). Insuficiencia hepática. Insuficiencia respiratoria. Insuficiencia cardíaca. Coronariopatías o arteriosclerosis avanzada. Alcoholismo. Embarazo. Lactancia. Pacientes de edad avanzada, muy debilitados o adelgazados. Exploración radiológica con administración intravenosa de medios de contraste iodados (urograma; arteriografía; tomografía computada; colangiografía). Patología aguda que implique riesgos de alteración de la función renal: deshidratación (diarrea, vómitos), fiebre, estados infecciosos y/o hipóxicos severos (shock, septicemias, infección urinaria, neumopatía). Acidosis metabólica aguda o crónica, incluyendo cetoacidosis diabética con o sin coma. Pre y post-quirúrgico.

Debido a su contenido de aspartamo, Baliglu 500 / 850 / 1000 (granulado para preparar solución oral) está contraindicado en fenilcetonúricos.

ADVERTENCIAS:

Acidosis láctica: como ocurre con todos los derivados de las biguanidas, la acumulación de metformina, ya sea por sobredosis, o por insuficiencia renal puede provocar, en raros casos, acidosis láctica como efecto secundario.

Debido a que la acidosis láctica representa un desorden metabólico potencialmente letal, los factores predisponentes o aquellos que la favorecen deben ser considerados y las contraindicaciones deben ser estrictamente respetadas.

OSCAR A. DODERO
APODERADO



DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.478

La acidosis láctica también puede ocurrir en asociación con un número de condiciones fisiopatológicas, incluyendo hipoperfusión tisular significativa e hipoxemia. Está caracterizada por niveles de lactato sanguíneos elevados ($> 5 \text{ mmol / l}$), disminución del pH sanguíneo, trastornos electrolíticos con un incremento del gap aniónico, y un incremento de la relación lactato / piruvato. Cuando la metformina resultó ser la causa de la acidosis láctica, los niveles plasmáticos de metformina generalmente encontrados fueron $> 5 \mu\text{g / ml}$.

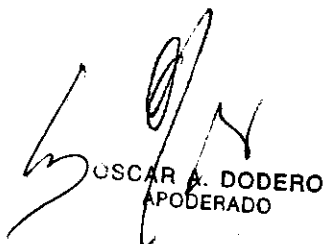
La incidencia reportada de acidosis láctica en pacientes tratados con metformina es muy baja (aproximadamente 0,03 casos / 1000 pacientes con aproximadamente 0,015 casos fatales / 1000 pacientes). Los casos reportados han ocurrido principalmente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal significativa, incluyendo enfermedad renal intrínseca e hipoperfusión renal, frecuentemente en el contexto de problemas quirúrgicos/médicos múltiples concomitantes, y medicaciones múltiples concomitantes. Los pacientes con falla cardíaca congestiva que requieren tratamiento farmacológico, en particular aquellos con falla cardíaca congestiva aguda o inestable en quienes existe riesgo de hipoperfusión e hipoxemia, el riesgo de acidosis láctica está incrementado. El riesgo de acidosis láctica se incrementa con el grado de disfunción renal y la edad del paciente. El riesgo de acidosis láctica puede, en consecuencia, disminuir significativamente si se practica un monitoreo regular de la función renal y se administra la menor dosis efectiva. En particular, el tratamiento de los ancianos debe ser acompañado por un monitoreo cuidadoso de la función renal. El tratamiento en pacientes > 80 años no debe ser iniciado al menos que la medición de la creatinina sérica demuestre que la función renal no está disminuida, ya que estos pacientes son más susceptibles a desarrollar acidosis láctica. Además, el tratamiento debe ser rápidamente discontinuado en presencia de cualquier condición asociada con hipoxemia, deshidratación, o sepsis.

El comienzo de la acidosis láctica se acompaña solamente por síntomas no específicos tales como malestar, mialgias, hiperventilación, incremento de la somnolencia, y dolor abdominal no específico con acidosis más marcada. Puede presentarse hipotermia, hipotensión y bradiarritmias resistentes. Ante la sospecha de que los síntomas pueden corresponder a acidosis láctica, se recomienda discontinuar el tratamiento inmediatamente y requerir atención médica de urgencia.

Serán de utilidad diagnóstica la determinación de electrolitos séricos, cetonas, glucosa sanguínea, pH sanguíneo, niveles de lactato, y aún los niveles plasmáticos de metformina.

Niveles de lactato plasmático venoso en ayunas superiores al límite normal superior pero menores de 5 mmol / l en pacientes tratados con metformina, no necesariamente indican acidosis láctica inminente y pueden ser atribuibles a otros mecanismos, tales como diabetes pobremente controlada y obesidad, actividad física vigorosa, problemas técnicos en el manipuleo de la muestra (véase PRECAUCIONES).

Una vez que el paciente está estabilizado con cualquier nivel de dosis del producto, los síntomas gastrointestinales, comunes al inicio del tratamiento, probablemente no se asocien a metformina. Estos podrían deberse a acidosis láctica u otra patología severa.



OSCAR A. DODERO
APODERADO



DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.475

Deberá sospecharse acidosis láctica en cualquier paciente diabético con acidosis metabólica sin evidencia de cetoacidosis (cetonuria y cetonemia.).

Debido a que el clorhidrato de metformina es dializable (con un clearance de creatinina de hasta 170 ml/min bajo condiciones hemodinámicas normales), se recomienda una hemodiálisis rápida a fin de corregir la acidosis y remover la metformina acumulada. Este tratamiento frecuentemente resulta en una reversión pronta de los síntomas y en la recuperación (véase también CONTRAINDICACIONES y PRECAUCIONES).

PRECAUCIONES:

Generales: antes de la iniciación del tratamiento con metformina y al menos anualmente a partir de entonces, se deberá evaluar la función renal y verificar que es normal.

El riesgo de acumulación de metformina y de acidosis láctica se incrementa con el grado de disfunción renal y con la edad. Por lo tanto, pacientes con niveles de creatinina sérica mayores al límite normal superior para su edad no deben ser tratados con metformina.

Exploraciones con productos de contraste iodados: los estudios radiológicos tales como por ejemplo: urograma intravenoso, colangiografía intravenosa, angiografía, y tomografía computada, pueden conducir a alteraciones agudas de la función renal y han sido asociados con acidosis láctica en pacientes tratados con metformina (Véase CONTRAINDICACIONES). Se deberá discontinuar el tratamiento con metformina antes del procedimiento y hasta las 48 horas subsiguientes al mismo, y reinstaurarlo solo luego de que la función renal haya sido re-evaluada y la misma resultara normal.

Estados hipóxicos: colapso cardiovascular (shock) de cualquier causa, falla cardíaca congestiva aguda, infarto agudo de miocardio y otras condiciones caracterizadas por hipoxemia han sido asociadas con acidosis láctica y también pueden causar azoemia prerrenal. Cuando dichos eventos ocurren en pacientes tratados con metformina, la droga debe discontinuarse rápidamente.

Procedimientos quirúrgicos: el tratamiento con metformina debe ser discontinuado temporariamente para cualquier procedimiento quirúrgico (excepto procedimientos menores no asociados con ingesta restringida de alimentos y fluidos) y no debe reinstaurarse hasta que el paciente reanude la ingesta oral y la evaluación de la función renal haya resultado normal.

Ingesta de alcohol: los pacientes deben evitar la ingesta excesiva de alcohol, crónica o aguda, durante el tratamiento con metformina. El alcohol potencia los efectos de metformina sobre el metabolismo del lactato.

Niveles de vitamina B₁₂: aquellos individuos con ingesta o absorción inadecuada de vitamina B₁₂ o calcio, parecen estar predispuestos a desarrollar niveles subnormales de vitamina B₁₂ asociados al tratamiento con metformina. En estos pacientes, puede ser útil la medición de la vitamina B₁₂ dos o tres veces al año.

Tratamiento de la acidosis láctica: si pese a todas las precauciones se presentan un cuadro de acidosis láctica, deberá ser tratado enérgicamente por ser una condición de evolución rápida y pronóstico grave.

OSCAR A. DODERO
AFODERADO

DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 44.475

REACCIONES ADVERSAS:

En estudios clínicos doble ciego, placebo-controlados con metformina (comprimidos de liberación inmediata) en pacientes con diabetes tipo 2, se reportaron con una incidencia > 5 % y superior a placebo las siguientes reacciones adversas: diarrea, náuseas/vómitos, flatulencias, astenia, indigestión, discomfort abdominal, cefaleas. Son más frecuentes durante el inicio del tratamiento, y se resuelven espontáneamente en la mayoría de los casos.

La diarrea llevó a la discontinuación del tratamiento en el 6 % de los pacientes tratados con metformina. Además, las siguientes reacciones adversas fueron reportadas con una incidencia entre el 1% y 5 % y superior a placebo: heces anormales, hipoglucemia, mialgia, aturdimiento, disnea, trastornos en las uñas, rash, incremento de la sudoración, trastornos del gusto, discomfort en el pecho, escalofrío, síndrome gripal, enrojecimiento, palpitaciones.

En estudios clínicos con metformina en pacientes pediátricos con diabetes tipo 2, el perfil de reacciones adversas fue similar al observado en adultos.

En un estudio clínico mundial placebo controlado en más de 900 pacientes con diabetes tipo 2 tratados con metformina en comprimidos de liberación prolongada, las reacciones adversas reportadas con una incidencia superior al 5 % y superior a placebo fueron: diarrea, náuseas / vómitos. La diarrea llevó a la discontinuación del tratamiento en el 0,6 % de los pacientes tratados con metformina. Con una incidencia entre el 1% y el 5 % y superior a placebo se observaron: dolor abdominal, constipación, distensión abdominal, dispepsia/acidez, flatulencia, mareos, cefaleas, infección del tracto respiratorio superior, trastornos del gusto.

Los efectos adversos pueden prevenirse o atenuarse instituyendo el tratamiento progresivamente, y administrando el producto con o al final de las comidas, o administrar, de manera temporaria, un protector de la mucosa gastrointestinal derivado de la atropina o un antiespasmódico.

La administración durante un período prolongado puede conducir a una disminución de la absorción de vitamina B₁₂, así como del ácido fólico y, en raros casos, a una anemia megaloblástica.

En raros casos se han reportado reacciones de hipersensibilidad. Raramente la metformina puede llevar a shock anafiláctico. En casos aislados, se ha observado leucopenia y trombocitopenia.

En estudios clínicos en pacientes pediátricos con diabetes tipo 2, el perfil de reacciones adversas fue similar al observado en adultos.

SOBREDOSIFICACIÓN:

Con dosis de hasta 85 g de metformina no se ha observado hipoglucemia; sin embargo, ha ocurrido acidosis láctica (véase ADVERTENCIAS).

Dentro de los 30 minutos de la ingestión masiva puede practicarse un lavado gástrico y la inducción de la emesis. Se controlará la glucemia. Se vigilarán las cifras de urea, creatinina, lactatos y electrolitos en sangre. Se controlará la frecuencia cardíaca y la presión arterial. Se corregirán los desórdenes electrolíticos. Se



OSCAR A. DODERO
APODERADO



DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.475

7613



tratará como acidosis láctica si el lactato es superior a 5 mEq/l y la disminución de aniones cae por debajo de los 7 mEq/l.

La hemodiálisis puede ser de utilidad para remover la droga acumulada en caso de sobredosis (véase ADVERTENCIAS).

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o consultar a los centros toxicológicos del Hosp. Posadas (TE 4654-6648 / 4658-7777) y del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (TE. 4962-2247/6666).

PRESENTACIÓN:

BALIGLUC 500 / 1000 (comprimidos recubiertos): Envases conteniendo 20, 30, 60 y 100 comprimidos recubiertos.

BALIGLUC AP / BALIGLUC AP 1000 (comprimidos recubiertos de liberación prolongada): Envases conteniendo 20, 30, 60 y 100 comprimidos recubiertos de liberación prolongada.

BALIGLUC (solución oral): Envases conteniendo 150 ml, 200 ml, 250 ml, y vaso dosificador.

BALIGLUC 500 / 850 / 1000 (granulado para preparar solución oral): Envases conteniendo 20, 30 y 60 sobres.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Conservación:

BALIGLUC 500 / BALIGLUC 1000 (comprimidos recubiertos), **BALIGLUC AP / BALIGLUC AP 1000** (comprimidos recubiertos de liberación prolongada) / **BALIGLUC 500 / 850 / 1000** (granulado para preparar solución oral): Mantener en lugar seco, a temperatura no superior a 30° C.

BALIGLUC (solución oral): Mantener a temperatura no superior a 30° C.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.


Certificado Nro. 51696

Director Técnico: Felisindo Rodríguez, Farmacéutico.

Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

Última revisión: .../.../...


OSCAR A. DODERO
APODERADO


DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.475