



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

## DISPOSICIÓN N° 782

BUENOS AIRES, 30 DE ENERO DE 2014.-

VISTO el Expediente N° 1-0047-0001-000011-12-8del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

### CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIOS BAGO S.A.solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los DecretosNros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios





Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

## DISPOSICIÓN N° 782

Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado por el INAME, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

Que la DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 1271/13.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIOS BAGO S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

## DISPOSICIÓN N° 782

especialidad medicinal de nombre comercial METINICy nombre/s genérico/s METFORMINA CLORHIDRATO, la que será elaborada en la República Argentina según los Datos Identificatorios Característicos incluidos en el Certificado que, como Anexo, forma parte integrante de la presente disposición.

ARTÍCULO 2º.- Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION05.PDF, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION06.PDF, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION07.PDF, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION08.PDF, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION09.PDF - 07/06/2013 14:43:57, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION10.PDF, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION11.PDF, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION12.PDF - 07/06/2013 14:43:57, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION05.PDF, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION06.PDF, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION07.PDF - 23/01/2013 17:19:25, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION08.PDF.

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

## DISPOSICIÓN N° 782

ARTÍCULO 4°.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5°.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 6°.- Regístrese. Inscríbase el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los proyectos de rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°1-0047-0001-000011-12-8

CHIALE Carlos Alberto  
Administrador Nacional  
Ministerio de Salud  
ANMAT





**PROYECTO DE ENVASE PRIMARIO**

**METINIC 500**

**METFORMINA CLORHIDRATO 500 mg**

Comprimidos Recubiertos



Lote:

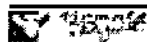
Vencimiento:



CHIALE Carlos Alberto  
Administrador Nacional  
Ministerio de Salud  
ANMAT



**HRYCIUK Nadina Mariana**  
**Co Directora Técnica y Apoderada**  
**Laboratorio Bagó S.A.**  
**30-51602484-0**





**PROYECTO DE ENVASE PRIMARIO**

**METINIC RETARD 500**

**METFORMINA CLORHIDRATO 500 mg**

Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada



Lote:

Vencimiento:



CHIALE Carlos Alberto  
Administrador Nacional  
Ministerio de Salud  
ANMAT



**HRYCIUK Nadina Mariana**  
**Co Directora Técnica y Apoderada**  
**Laboratorio Bagó S.A.**  
**30-51602484-0**





**PROYECTO DE ENVASE PRIMARIO**

**METINIC RETARD 850**

**METFORMINA CLORHIDRATO 850 mg**

Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada

 **Bagó**  
Industria Argentina

Lote:

Vencimiento:



CHIALE Carlos Alberto  
Administrador Nacional  
Ministerio de Salud  
ANMAT



**HRYCIUK Nadina Mariana**  
*Co Directora Técnica y Apoderada*  
**Laboratorio Bagó S.A.**  
**30-51602484-0**



**PROYECTO DE ENVASE PRIMARIO**

**METINIC RETARD 1000**

**METFORMINA CLORHIDRATO 1000 mg**

Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada



Lote:

Vencimiento:



CHIÁLE Carlos Alberto  
Administrador Nacional  
Ministerio de Salud  
ANMAT



**HRYCIUK Nadina Mariana**  
**Co Directora Técnica y Apoderada**  
**Laboratorio Bagó S.A.**  
**30-51602484-0**







## PROYECTO DE RÓTULO

**Metinic 500**  
**Metformina Clorhidrato 500 mg**  
**Comprimidos Recubiertos**

Industria Argentina

EXPENDIO BAJO RECETA

**Contenido:** 30 Comprimidos Recubiertos de color blanco.

## FÓRMULA

**Cada Comprimido Recubierto contiene: Metformina Clorhidrato 500 mg.**  
**Excipientes:** Carboximetilcelulosa Reticulada; Ácido Estéarico; Almidón de Maíz; Povidona; Lactosa; Opadry II YS-30-18056 White; Opadry YS-1-7006; Sacarina Sódica.

**Posología:** según prescripción médica.

**Conservar el producto a una temperatura no mayor de 25 °C. Mantener en su envase original.**

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro.:



*Ética al servicio de la salud*

## LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF). Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.  
Calle 4 Nro. 1429. La Plata. Tel.: (0221) 425-9550/54.

www.bago.com.ar



CHIALE Carlos Alberto  
Administrador Nacional  
Ministerio de Salud  
ANMAT

**Partida Nro.:**

**Fecha de Vencimiento:**

**Nota:** Los envases conteniendo 60 y 100 Comprimidos Recubiertos de color blanco, tendrán el mismo texto.



**HRÝCIUK Nadina Mariana**  
**Co Directora Técnica y Apoderada**  
**Laboratorio Bagó S.A.**  
**30-51602484-0**

1





## PROYECTO DE RÓTULO

**Metinic Retard 500**  
**Metformina Clorhidrato 500 mg**  
**Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada**

Industria Argentina

EXPENDIO BAJO RECETA

**Contenido:** 30 Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada de color celeste.

## FÓRMULA

**Cada Comprimido Recubierto de Liberación Prolongada contiene: Metformina Clorhidrato 500 mg. Excipientes:** Estearato de Magnesio; Hipromelosa 2208; Povidona; Lactosa; Opadry II YS-30-18056 White; Sacarina Sódica; Azul Brillante; Vainillina; Opadry YS-1-7006.

**Posología:** según prescripción médica.

**Conservar el producto a una temperatura no mayor de 25 °C. Mantener en su envase original.**

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro.:



## LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF). Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico  
Calle 4 Nro. 1429. La Plata. Tel.: (0221) 425-9550/5

www.bago.com.ar



CHIALE Carlos Alberto  
Administrador Nacional  
Ministerio de Salud  
ANMAT

**Partida Nro.:**

**Fecha de Vencimiento:**



**Nota:** Los envases conteniendo 60 y 100 Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada de color celeste, llevarán el mismo texto.

**HRÝCIUK Nadina Mariana**  
**Co Directora Técnica y Apoderada**  
**Laboratorio Bagó S.A.**  
**30-51602484-0**

1



## PROYECTO DE RÓTULO

**Metinic Retard 850**  
**Metformina Clorhidrato 850 mg**  
**Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada**

Industria Argentina

EXPENDIO BAJO RECETA

**Contenido:** 30 Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada color celeste.

## FÓRMULA

**Cada Comprimido Recubierto de Liberación Prolongada contiene: Metformina Clorhidrato 850 mg. Excipientes:** Estearato de Magnesio; Hipromelosa 2208; Povidona; Lactosa; Opadry YS-1-7006; Opadry II YS-30-18056 White; Sacarina Sódica; Vainillina; Azul Brillante.

**Posología:** según prescripción médica.

**Conservar el producto a una temperatura no mayor de 25 °C. Mantener en su envase original.**

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro.:



*Ética al servicio de la salud*

## LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF). Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429. La Plata. Tel.: (0221) 425-9550

www.bago.com.ar



CHIALE Carlos Alberto  
Administrador Nacional  
Ministerio de Salud  
ANMAT

**Partida Nro.:**

**Fecha de Vencimiento:**



**Nota:** Los envases conteniendo 60 y 100 Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada de color celeste, llevarán el mismo texto.

**HRÝCIUK Nadina Mariana**  
**Co Directora Técnica y Apoderada**  
**Laboratorio Bagó S.A.**  
**30-51602484-0**

**PROYECTO DE PROSPECTO****Metinic 500**  
**Metformina Clorhidrato 500 mg**  
**Comprimidos Recubiertos.****Industria Argentina**

EXPENDIO BAJO RECETA.

**FÓRMULA**

**Cada Comprimido Recubierto contiene: Metformina Clorhidrato 500 mg.**  
**Excipientes:** Carboximetilcelulosa Reticulada; Ácido Esteárico; Almidón de Maíz; Povidona; Lactosa; Opadry II YS-30-18056 White; Opadry YS-1-7006; Sacarina Sódica.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Antihiper glucemiante oral (A10BA02).

**INDICACIONES**

**Metinic 500** se indica como un coadyuvante de la dieta y el ejercicio para mejorar el control de la glucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Particularmente indicado en diabetes no insulino dependiente, en especial del obeso; diabetes insulino dependiente asociada a insulino terapia; insulino resistencia y en fracasos primarios y secundarios de las sulfonilureas.

**Metinic 500** esta indicado en pacientes adultos y pediátricos (a partir de los 10 años inclusive).

**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES****Acción Farmacológica**

La Metformina es un antihiper glucemiante oral de la familia de las biguanidas. Disminuye la glucemia en el diabético debido a: un aumento de la captación y utilización de glucosa por el tejido muscular y adiposo en presencia de insulina, inhibición de la gluconeogénesis hepática y disminución de la absorción intestinal de glucosa.

La Metformina no estimula la secreción pancreática de insulina por lo que no produce hipoglucemia. Reduce el sobrepeso del diabético obeso debido a que disminuye los niveles altos de insulina. Además, ejerce un efecto lipolítico y reduce la sensación de hambre. Tiene una acción reductora de los lípidos plasmáticos, principalmente de los triglicéridos.

**Farmacocinética**

La Metformina se absorbe bien por el tracto digestivo. Tiene una escasa ligadura proteica y no se metaboliza; eliminándose sin modificar por la orina con un aclaramiento de 440 ml/min.

Su vida media plasmática es de 3 a 6 horas.

## **POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN**

### **Pacientes adultos**

La dosis usual es de 2 a 3 comprimidos recubiertos por día repartidos con las principales comidas.

La dosis máxima es de 2500 mg (5 comprimidos recubiertos) por día.

A las 2 semanas de iniciado el tratamiento podrán ajustarse las dosis en función de los controles glucémicos.

### **Pacientes pediátricos (a partir de los 10 años inclusive)**

La dosis inicial recomendada es de 500 mg, dos veces al día.

Para la dosis de mantenimiento, valorar incrementos de 500 mg semanalmente, dosis máxima 2000 mg/día en dosis divididas.

### **Pasaje de otra terapia antidiabética oral a Metinic 500**

Cuando se rota de agentes hipoglucemiantes orales estándar, excepto clorpropamida, a Metformina generalmente no se necesita período de transición. En cambio, con clorpropamida debe tenerse precaución durante las primeras dos semanas debido a la extensa retención de clorpropamida en el organismo, lo que puede llevar a la suma de los efectos de ambas drogas y posible hipoglucemia.

### **Terapia concomitante con sulfonilureas:**

Si los pacientes no han respondido a 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 plenas, aún si ha habido resistencia primaria o secundaria previa a las sulfonilureas.

Debe procurarse identificar la dosis mínima eficaz de ambas drogas para obtener la respuesta deseada.

Si los pacientes no responden satisfactoriamente a 1 a 3 meses de terapia concomitante a dosis plenas de Metformina y dosis plenas de una sulfonilurea oral, debe considerarse la discontinuación de la terapia oral y el pasaje a insulino terapia.

### **Uso concomitante de Metinic 500 e insulino terapia en Diabetes tipo I:**

- Si la dosis de insulina es inferior a 40 Unidades por día, se administrará la dosis habitual de 2 comprimidos recubiertos por día. Simultáneamente se reducirá la dosis de insulina a razón de 2 a 4 unidades, de acuerdo a los controles glucémicos.
- Si la dosis de insulina es mayor a 40 Unidades por día, es preferible internar al paciente para efectuar la asociación. De acuerdo a los controles glucémicos obtenidos se disminuirá progresivamente la dosis de la insulina.

### **CONTRAINDICACIONES**

Insuficiencia renal (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. Etilismo. Embarazo. Lactancia. Enfermos de edad avanzada o muy debilitados o adelgazados. Exploración radiológica con administración intravenosa de medios de contraste.

Patología aguda que implique riesgos de alteración de la función renal: deshidratación (diarrea, vómitos), fiebre, estados infecciosos y/o hipóxicos graves (shock, septicemias, infección urinaria, neumopatía). Cetoacidosis diabética. Pre-operatorio y post-operatorio. Hipersensibilidad a la Metformina.

### **ADVERTENCIAS**

Acidosis láctica: este medicamento, como todos los derivados de las biguanidas puede provocar, en algunos casos, acidosis láctica como efecto secundario. La gravedad de este cuadro aconseja seguir estrictamente las condiciones de uso del medicamento, así como evitar su utilización en las circunstancias descritas en CONTRAINDICACIONES.

### **PRECAUCIONES**

Este medicamento deberá ser suspendido temporal o definitivamente, si aparece una condición clínica que predisponga a la hipoxia tisular, como infecciones graves (principalmente urinarias), hemorragias importantes, anemia avanzada.

La creatinina sérica debe ser medida antes de iniciar el tratamiento con Metformina y vigilada periódicamente (1 ó 2 veces al año).

En caso de exploración radiológica, con administración intravenosa de contraste, se debe suspender el tratamiento para reinstaurarlo pasados dos días del examen radiológico. En caso de intervención quirúrgica o de otras posibles causas de descompensación de la diabetes, debe considerarse el tratamiento con insulina. Ciertos medicamentos hiperglucemiantes (p.ej. corticoides, diuréticos tiazídicos, anovulatorios orales) pueden modificar la evolución de la diabetes, y, por tanto, pueden precisar un ajuste de la dosis, o bien la asociación con insulina o sulfonilureas.

La Metformina, utilizada sola, no provoca jamás hipoglucemia; es necesario tener precaución en caso de administración concomitante de Metformina con insulina o sulfonilureas, debido a una posible potenciación de la acción.

El paciente deberá evitar el consumo de alcohol durante el tratamiento.

### **Tratamiento de la acidosis láctica:**

Si pese a todas las precauciones se presentara un cuadro de acidosis láctica, deberá ser tratado enérgicamente por ser una condición de evolución rápida y pronóstico grave.

El paciente deberá ser ingresado con la máxima urgencia en un centro asistencial para recibir el tratamiento adecuado, cuya base es la corrección de la acidosis mediante el empleo de infusión intravenosa de bicarbonato sódico, a dosis masivas si es preciso.

Los primeros síntomas de acidosis láctica son: náuseas, vómitos, dolor abdominal, pérdida de apetito o aletargamiento.

El paciente debe consultar al médico si aparecen uno o varios de dichos síntomas, y, especialmente, si no tienen relación con el inicio de la medicación, el aumento de dosis, una causa alimenticia o medicamentosa fácilmente identificable (antibióticos, analgésicos) o una enfermedad ocasional no relacionada con la diabetes.

### **Interacciones Medicamentosas**

La Metformina puede reducir la absorción de la vitamina B<sub>12</sub>.

Ciertos medicamentos pueden producir hiperglucemia y pueden alterar los controles glucémicos de los pacientes diabéticos. Estas drogas incluyen a las tiazidas y otros diuréticos, corticoides, fenotiazinas, hormonas tiroideas, estrógenos, anovulatorios, fenitoína, ácido nicotínico, simpaticomiméticos, bloqueantes de los canales de calcio e isoniacida. Cuando estos fármacos se administran conjuntamente con Metformina, el paciente deberá ser estrechamente controlado con el fin de mantener un control adecuado de su glucemia.

### REACCIONES ADVERSAS

A las dosis terapéuticas, el medicamento es, generalmente, bien tolerado y no provoca efectos adversos.

Se han descripto ocasionalmente algunos casos de intolerancia digestiva (náuseas, vómitos, diarrea) durante los primeros días de tratamiento, de carácter leve y que en general no obligan a la interrupción del tratamiento. Estos efectos secundarios suelen minimizarse tomando la medicación durante o después de las comidas principales.

Ocasionalmente se pueden presentar anemia megaloblástica (debido a absorción reducida de Vitamina B<sub>12</sub>), hipoglucemia (por uso concurrente con otro antiabético), acidosis láctica.

### SOBREDOSIFICACIÓN

La ingestión masiva accidental debe tratarse con lavado gástrico. Se controlará el balance hidrocabonado (glucemia). Se vigilarán las cifras de urea, creatinina, lactatos y electrolitos en sangre. Control de la frecuencia cardíaca y presión arterial. Se corregirán los desórdenes electrolíticos. Se tratará como acidosis láctica si el lactato es superior a 5 mEq/L y la disminución de los aniones cae por debajo de los 7 mEq/L.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con un centro de toxicología, en especial:

*Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez": (011) 4962-6666/2247*

*Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna) (011) 4300-2115*

*Hospital Nacional Profesor Dr. Alejandro Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777*

**PRESENTACIÓN:** Envases conteniendo 30, 60 y 100 comprimidos recubiertos de color blanco.

**Conservar el producto a una temperatura no mayor de 25° C. Mantener en su envase original.**

**AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, Metinic 500 DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

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

**Fecha de última revisión:**

**Prospecto autorizado por la ANMAT. Disp. Nro.**



Ética al servicio de la salud

### LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAE) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farma 3051602484-0  
Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. - Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-3054.



**ECHEVERRIA Paula Fernanda**  
Apoderada

**Laboratorios Bago S.A.**

**30516024840**



CHIALE Carlos Alberto  
Administrador Nacional  
Ministerio de Salud  
ANMAT

HR 248 (C1072AAE) Ciudad Autónoma de Buenos Aires  
C<sup>o</sup> Directora Técnica y Apoderada  
**Laboratorio Bago S.A.**

**3051602484-0**

**PROYECTO DE PROSPECTO****Metinic Retard 850****Metformina Clorhidrato 850 mg****Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada****Industria Argentina****EXPENDIO BAJO RECETA.****FÓRMULA**

**Cada Comprimido Recubierto de Liberación Prolongada contiene: Metformina Clorhidrato 850 mg. Excipientes:** Estearato de Magnesio; Hipromelosa 2208; Povidona; Lactosa; Opadry YS-1-7006; Opadry II YS-30-18056 White; Sacarina Sódica; Vainillina; Azul Brillante.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Antihiper glucemiante oral (A10BA02).

**INDICACIONES**

**Metinic Retard 850** se indica como un coadyuvante de la dieta y el ejercicio para mejorar el control de la glucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Particularmente indicado en diabetes no insulino dependiente, en especial del obeso; diabetes insulino dependiente asociada a insulino terapia; insulino resistencia y en fracasos primarios y secundarios de las sulfonilureas.

**Metinic Retard 850** está indicado en pacientes adultos mayores de 17 años.

**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES****Acción Farmacológica**

La Metformina es un antihiper glucemiante oral de la familia de las biguanidas. Disminuye la glucemia en el diabético debido a: un aumento de la captación y utilización de glucosa por el tejido muscular y adiposo en presencia de insulina, inhibición de la gluconeogénesis hepática y disminución de la absorción intestinal de glucosa.

La Metformina no estimula la secreción pancreática de insulina por lo que no produce hipoglucemia. Reduce el sobrepeso del diabético obeso debido a que disminuye los niveles altos de insulina. Además, ejerce un efecto lipolítico y reduce la sensación de hambre. Tiene una acción reductora de los lípidos plasmáticos, principalmente de los triglicéridos.

**Farmacocinética**

La Metformina se absorbe bien por el tracto digestivo. Tiene una escasa ligadura proteica y no se metaboliza; eliminándose sin modificar por la orina con un aclaramiento de 440 ml/min.

Su vida media plasmática es de 3 a 6 horas.



## **POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN**

### **Pacientes adultos mayores de 17 años**

La dosis usual es de 1 a 2 comprimidos recubiertos de liberación prolongada por día repartidos cada 12 horas con las principales comidas. La dosis máxima recomendada es de 3 comprimidos recubiertos de liberación prolongada por día.

A las 2 semanas de iniciado el tratamiento podrá ajustarse la dosis en función de los controles glucémicos.

### **Pasaje de otra terapia antidiabética oral a Metformina**

Cuando se rota de agentes hipoglucemiantes orales estándar, excepto clorpropamida, a Metformina generalmente no se necesita período de transición. En cambio, con clorpropamida debe tenerse precaución durante las primeras dos semanas debido a la extensa retención de clorpropamida en el organismo, lo que puede llevar a la suma de los efectos de ambas drogas y posible hipoglucemia.

### **Terapia concomitante con sulfonilureas**

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

Debe procurarse identificar la dosis mínima eficaz de ambas drogas para obtener la respuesta deseada.

Si los pacientes no responden satisfactoriamente a 1 a 3 meses de terapia concomitante a dosis plenas de Metformina y dosis plenas de una sulfonilurea oral, debe considerarse la discontinuación de la terapia oral y el pasaje a insulino terapia.

### **Uso concomitante de Metformina e insulino terapia en Diabetes tipo I**

- ✓ Si la dosis de insulina es inferior a 40 Unidades por día, se administrará la dosis habitual de 2 comprimidos recubiertos de liberación prolongada por día. Simultáneamente se reducirá la dosis de insulina a razón de 2 a 4 unidades, de acuerdo a los controles glucémicos.
- ✓ Si la dosis de insulina es mayor a 40 Unidades por día, es preferible internar al paciente para efectuar la asociación. De acuerdo a los controles glucémicos obtenidos se disminuirá progresivamente la dosis de la insulina.

### **CONTRAINDICACIONES**

Insuficiencia renal (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. Etilismo. Embarazo. Lactancia. Enfermos de edad avanzada o muy debilitados o adelgazados. Exploración radiológica con administración intravenosa de medios de contraste.

Patología aguda que implique riesgos de alteración de la función renal: deshidratación (diarrea, vómitos), fiebre, estados infecciosos y/o hipóxicos graves (shock, septicemias, infección urinaria, neumopatía). Cetoacidosis diabética. Pre-operatorio y post-operatorio. Hipersensibilidad a la Metformina.

### **ADVERTENCIAS**

Acidosis láctica: este medicamento, como todos los derivados de las biguanidas puede provocar, en algunos casos, acidosis láctica como efecto secundario. La gravedad de este

cuadro aconseja seguir estrictamente las condiciones de uso del medicamento, así como evitar su utilización en las circunstancias descritas en CONTRAINDICACIONES.

### **PRECAUCIONES**

Este medicamento deberá ser suspendido temporal o definitivamente, si aparece una condición clínica que predisponga a la hipoxia tisular, como infecciones graves (principalmente urinarias), hemorragias importantes, anemia avanzada.

La creatinina sérica debe ser medida antes de iniciar el tratamiento con Metformina y vigilada periódicamente (1 ó 2 veces al año).

En caso de exploración radiológica, con administración intravenosa de contraste, se debe suspender el tratamiento para reinstaurarlo pasados dos días del examen radiológico. En caso de intervención quirúrgica o de otras posibles causas de descompensación de la diabetes, debe considerarse el tratamiento con insulina. Ciertos medicamentos hiperglucemiantes (corticoides, diuréticos tiazídicos, anovulatorios orales) pueden modificar la evolución de la diabetes, y, por tanto, pueden precisar un ajuste de la dosis, o bien la asociación con insulina o sulfonilureas.

La Metformina, utilizada sola, no provoca jamás hipoglucemia; es necesario tener precaución en caso de administración concomitante de Metformina con insulina o sulfonilureas, debido a una posible potenciación de la acción.

El paciente deberá evitar el consumo de alcohol durante el tratamiento.

#### **Tratamiento de la acidosis láctica:**

Si pese a todas las precauciones se presentara un cuadro de acidosis láctica, deberá ser tratado enérgicamente por ser una condición de evolución rápida y pronóstico grave.

El paciente deberá ser ingresado con la máxima urgencia en un centro asistencial para recibir el tratamiento adecuado, cuya base es la corrección de la acidosis mediante el empleo de infusión intravenosa de bicarbonato sódico, a dosis masivas si es preciso.

Los primeros síntomas de acidosis láctica son: náuseas, vómitos, dolor abdominal, pérdida de apetito o aletargamiento.

El paciente debe consultar al médico si aparecen uno o varios de dichos síntomas, y, especialmente, si no tienen relación con el inicio de la medicación, el aumento de dosis, una causa alimenticia o medicamentosa fácilmente identificable (antibióticos, analgésicos) o una enfermedad ocasional no relacionada con la diabetes.

#### **Interacciones Medicamentosas**

La Metformina puede reducir la absorción de la vitamina B<sub>12</sub>.

Ciertos medicamentos pueden producir hiperglucemia y pueden alterar los controles glucémicos de los pacientes diabéticos. Estas drogas incluyen a las tiazidas y otros diuréticos, corticoides, fenotiazinas, hormonas tiroideas, estrógenos, anovulatorios, fenitoína, ácido nicotínico, simpaticomiméticos, bloqueantes de los canales de calcio e isoniacida. Cuando estos fármacos se administran conjuntamente con Metformina, el paciente deberá ser estrechamente controlado con el fin de mantener un control adecuado de su glucemia.

#### **REACCIONES ADVERSAS**

A las dosis terapéuticas, el medicamento es, generalmente, bien tolerado y no provoca efectos adversos.

Se han descrito ocasionalmente algunos casos de intolerancia digestiva (náuseas, vómitos, diarrea) durante los primeros días de tratamiento, de carácter leve y que en general no obligan a la interrupción del tratamiento. Estos efectos secundarios suelen minimizarse tomando la medicación durante o después de las comidas principales. Ocasionalmente se pueden presentar anemia megaloblástica (debido a absorción reducida de Vitamina B<sub>12</sub>), hipoglucemia (por uso concurrente con otro antiabético), acidosis láctica.

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

La ingestión masiva accidental debe tratarse con lavado gástrico. Se controlará el balance hidrocarbonado (glucemia). Se vigilarán las cifras de urea, creatinina, lactatos y electrolitos en sangre. Control de la frecuencia cardíaca y presión arterial. Se corregirán los desórdenes electrolíticos. Se tratará como acidosis láctica si el lactato es superior a 5 mEq/L y la disminución de los aniones cae por debajo de los 7 mEq/L.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con un centro de toxicología, en especial:

**Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez": (011) 4962-6666/2247**

**Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna) (011) 4300-2115**

**Hospital Nacional Profesor Dr. Alejandro Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777**

**PRESENTACIÓN:** Envases conteniendo 30, 60 y 100 comprimidos recubiertos de liberación prolongada de color celeste.

**Conservar el producto a una temperatura no mayor de 25° C. Mantener en su envase original.**

**AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, Metinic Retard 850 DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

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

**Fecha de última revisión:**

**Prospecto autorizado por la ANMAT. Disp. Nro.**



**LABORATORIOS BAGÓ S.A.**

Administración: **Bernardo de Irigoyen Nro. 24**

**Buenos Aires S.A. (011) 4344-2000/19.**

**30-57602484-7 Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.**

**Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-0550/54.**

**ECHEVERRIA Paula Fernanda**

**Apoderada**

**Laboratorios Bago S.A.**

**30516024840**



**CHIALE Carlos Alberto**  
**Administrador Nacional**  
**Ministerio de Salud**  
**ANMAT**

**3) Ciudad Autónoma de**

**PROYECTO DE PROSPECTO****Metinic Retard 1000****Metformina Clorhidrato 1000 mg**

Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada.

**Industria Argentina**

EXPENDIO BAJO RECETA.

**FÓRMULA**

**Cada Comprimido Recubierto de Liberación Prolongada contiene: Metformina Clorhidrato 1000 mg; Excipientes:** Estearato de Magnesio; Hipromelosa 2208; Povidona; Lactosa; Opadry II YS-30-18056 White; Sacarina Sódica; Vainillina; Opadry YS-1-7006.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Antihiper glucemiante oral (A10BA02).

**INDICACIONES**

**Metinic Retard 1000** se indica como un coadyuvante de la dieta y el ejercicio para mejorar el control de la glucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Particularmente indicado en diabetes no insulino dependiente, en especial del obeso; diabetes insulino dependiente asociada a insulino terapia; insulino resistencia y en fracasos primarios y secundarios de las sulfonilureas.

**Metinic Retard 1000** está indicado en pacientes adultos mayores de 17 años.

**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES****Acción Farmacológica**

La Metformina es un antihiper glucemiante oral de la familia de las biguanidas. Disminuye la glucemia en el diabético debido a: un aumento de la captación y utilización de glucosa por el tejido muscular y adiposo en presencia de insulina, inhibición de la gluconeogénesis hepática y disminución de la absorción intestinal de glucosa.

La Metformina no estimula la secreción pancreática de insulina por lo que no produce hipoglucemia. Reduce el sobrepeso del diabético obeso debido a que disminuye los niveles altos de insulina. Además, ejerce un efecto lipolítico y reduce la sensación de hambre. Tiene una acción reductora de los lípidos plasmáticos, principalmente de los triglicéridos.

**Farmacocinética**

La Metformina se absorbe bien por el tracto digestivo. Tiene una escasa ligadura proteica y no se metaboliza; eliminándose sin modificar por la orina con un aclaramiento de 440 ml/min.

Su vida media plasmática es de 3 a 5 horas.

## **POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN**

### **Pacientes adultos mayores de 17 años**

La dosis usual es de 1 a 2 comprimidos recubiertos de liberación prolongada por día.

La dosis máxima aconsejada es de 3 comprimidos recubiertos de liberación prolongada diarios (3000 mg).

### **Pasaje de otra terapia antidiabética oral a Metformina**

Cuando se rota de agentes hipoglucemiantes orales estándar, excepto clorpropamida, a Metformina generalmente no se necesita período de transición. En cambio, con clorpropamida debe tenerse precaución durante las dos primeras semanas debido a la extensa retención de clorpropamida en el organismo, lo que puede llevar a la suma de los efectos de ambas drogas y posible hipoglucemia.

### **Terapia concomitante con sulfonilureas:**

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

Debe procurarse identificar la dosis mínima eficaz de ambas drogas para obtener la respuesta deseada.

Si los pacientes no responden satisfactoriamente a 1 a 3 meses de terapia concomitante a dosis plenas de Metformina y dosis plenas de sulfonilurea oral, debe considerarse la discontinuación de la terapia oral y el pasaje a insulino terapia.

### **Uso concomitante de Metformina e insulina en Diabetes tipo I**

- ✓ Si la dosis de insulina es inferior a 40 unidades por día, se administrará la dosis habitual de 2 comprimidos recubiertos de liberación prolongada por día. Simultáneamente se reducirá la dosis de insulina a razón de 2 a 4 unidades, de acuerdo a los controles glucémicos.
- ✓ Si la dosis de insulina es mayor a 40 unidades por día, es preferible internar al paciente para efectuar la asociación. De acuerdo a los controles glucémicos obtenidos se disminuirá progresivamente la dosis de la insulina.

## **CONTRAINDICACIONES**

Insuficiencia renal (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. Etilismo. Embarazo. Lactancia. Enfermos de edad avanzada o muy debilitados o adelgazados. Exploración radiológica con administración intravenosa de medios de contraste.

Patología aguda que implique riesgos de alteración de la función renal: deshidratación (diarrea, vómitos), fiebre, estados infecciosos y/o hipóxicos graves (shock, septicemias, infección urinaria, neumopatía). Cetoacidosis diabética. Pre-operatorio y post-operatorio. Hipersensibilidad a la Metformina.

## **ADVERTENCIAS**

**Acidosis láctica:** este medicamento, como todos los derivados de las biguanidas puede provocar, en algunos casos, acidosis láctica como efecto secundario. La gravedad de este cuadro aconseja seguir estrictamente las condiciones de uso del medicamento, así como evitar su utilización en las circunstancias descriptas en CONTRAINDICACIONES.

### **PRECAUCIONES**

Este medicamento deberá ser suspendido temporal o definitivamente, si aparece una condición clínica que predisponga a la hipoxia tisular, como infecciones graves (principalmente urinarias), hemorragias importantes, anemia avanzada.

La creatinina sérica debe ser medida antes de iniciar el tratamiento con Metformina y vigilada periódicamente (1 ó 2 veces al año).

En caso de exploración radiológica, con administración intravenosa de contraste, se debe suspender el tratamiento para reinstaurarlo pasados dos días del examen radiológico. En caso de intervención quirúrgica o de otras posibles causas de descompensación de la diabetes, debe considerarse el tratamiento con insulina. Ciertos medicamentos hiperglucemiantes (corticoides, diuréticos tiazídicos, anovulatorios orales) pueden modificar la evolución de la diabetes, y, por tanto, pueden precisar un ajuste de la dosis, o bien la asociación con insulina o sulfonilureas.

La Metformina, utilizada sola, no provoca jamás hipoglucemia; es necesario tener precaución en caso de administración concomitante de Metformina con insulina o sulfonilureas, debido a una posible potenciación de la acción.

El paciente deberá evitar el consumo de alcohol durante el tratamiento.

#### **Tratamiento de la acidosis láctica:**

Si pese a todas las precauciones se presentara un cuadro de acidosis láctica, deberá ser tratado enérgicamente por ser una condición de evolución rápida y pronóstico grave.

El paciente deberá ser ingresado con la máxima urgencia en un centro asistencial para recibir el tratamiento adecuado, cuya base es la corrección de la acidosis mediante el empleo de infusión intravenosa de bicarbonato sódico, a dosis masivas si es preciso.

Los primeros síntomas de acidosis láctica son: náuseas, vómitos, dolor abdominal, pérdida de apetito o aletargamiento.

El paciente debe consultar al médico si aparecen uno o varios de dichos síntomas, y, especialmente, si no tienen relación con el inicio de la medicación, el aumento de dosis, una causa alimenticia o medicamentosa fácilmente identificable (antibióticos, analgésicos) o una enfermedad ocasional no relacionada con la diabetes.

#### **Interacciones Medicamentosas**

La Metformina puede reducir la absorción de la vitamina B<sub>12</sub>.

Ciertos medicamentos pueden producir hiperglucemia y pueden alterar los controles glucémicos de los pacientes diabéticos. Estas drogas incluyen a las tiazidas y otros diuréticos, corticoides, fenotiazinas, hormonas tiroideas, estrógenos, anovulatorios, fenitoína, ácido nicotínico, simpaticomiméticos, bloqueantes de los canales de calcio e isoniacida. Cuando estos fármacos se administran conjuntamente con Metformina, el paciente deberá ser estrechamente controlado con el fin de mantener un control adecuado de su glucemia.

### **REACCIONES ADVERSAS**

A las dosis terapéuticas, el medicamento es, generalmente, bien tolerado y no provoca efectos adversos.

Se han descrito ocasionalmente algunos casos de intolerancia digestiva (náuseas, vómitos, diarrea) durante los primeros días de tratamiento, de carácter leve y que en general no obligan a la interrupción del tratamiento. Estos efectos secundarios suelen

minimizarse tomando la medicación durante o después de las comidas principales. Ocasionalmente se pueden presentar gusto metálico, debilidad, laxitud, urticaria. Raramente pueden presentarse: anemia megaloblástica (debido a absorción reducida de Vitamina B<sub>12</sub>), hipoglucemia (por uso concurrente con otro antidiabético), acidosis láctica.

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

La ingestión masiva accidental debe tratarse con lavado gástrico. Se controlará el balance hidrocarbonado (glucemia). Se vigilarán las cifras de urea, creatinina, lactatos y electrolitos en sangre. Control de la frecuencia cardíaca y presión arterial. Se corregirán los desórdenes electrolíticos. Se tratará como acidosis láctica si el lactato es superior a 5 mEq/L y la disminución de los aniones cae por debajo de los 7 mEq/L.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con un centro de toxicología, en especial:

**Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez": (011) 4962-6666/2247**

**Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna) (011) 4300-2115**

**Hospital Nacional Profesor Dr. Alejandro Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777**

**PRESENTACIÓN:** Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos de liberación prolongada de color blanco.

**Conservar el producto a una temperatura no mayor de 25° C. Mantener en su envase original.**

**AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, Metinic Retard 1000 DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

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

**Fecha de última revisión:**

**Prospecto autorizado por la ANMAT. Disp. Nro.**



Comunicación al servicio de la salud



**LABORATORIOS BAGÓ S.A.**

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 24

Buenos Aires (CABA) 4344-2000/19.

Co-Directora Técnica y Apoderada

Laboratorio Bago S.A.

30-51602484-0

30-51602484-0

Firma digital

Firma digital

**ECHEVERRIA Paula Fernanda**

Apoderada

Laboratorios Bago S.A.

30516024840



Firma digital

**CHIALE Carlos Alberto**  
Administrador Nacional  
Ministerio de Salud  
ANMAT



## PROYECTO DE RÓTULO

**Metinic Retard 1000**  
**Metformina Clorhidrato 1000 mg**  
**Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada**

Industria Argentina

EXPENDIO BAJO RECETA

**Contenido:** 30 Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada de color blanco.

## FÓRMULA

Cada Comprimido Recubierto de Liberación Prolongada contiene: **Metformina Clorhidrato 1000 mg**; *Excipientes:* Estearato de Magnesio; Hipromelosa 2208; Povidona; Lactosa; Opadry II YS-30-18056 White; Sacarina Sódica; Vainillina; Opadry YS-1-7006.

**Posología:** según prescripción médica.

**Conservar el producto a una temperatura no mayor de 25 °C. Mantener en su envase original.**

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro.:



*Ética al servicio de la salud*

## LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF). Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.  
Calle 4 Nro. 1429. La Plata. Tel.: (0221) 425-9550/54.

[www.bago.com.ar](http://www.bago.com.ar)



CHIALE Carlos Alberto  
Administrador Nacional  
Ministerio de Salud  
ANMAT

**Partida Nro.:**

**Fecha de Vencimiento:**



**Nota:** Los envases conteniendo 60 Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada de color blanco, llevarán el mismo texto.

**HRYCIUK Nadina Mariana**  
**Co Directora Técnica y Apoderada**  
**Laboratorio Bagó S.A.**  
**30-51602484-0**

1





la postprandial. Sus mecanismos de acción farmacológicos son diferentes a los de otras clases de antidiabéticos orales. La Metformina disminuye la producción hepática de glucosa, disminuye la absorción intestinal de glucosa y mejora la sensibilidad a la insulina mediante el aumento de la captación y utilización periférica de la glucosa. A diferencia de las sulfonilureas, la Metformina no produce hipoglucemia ni en pacientes con diabetes tipo 2 ni en individuos normales (excepto en circunstancias especiales, ver PRECAUCIONES) y no causa hiperinsulinemia. En la terapia con Metformina, la secreción de insulina permanece sin cambios mientras que los niveles de insulina en ayunas y la respuesta de insulina plasmática a lo largo del día en realidad pueden disminuir.

### **Farmacocinética**

#### ***Absorción y biodisponibilidad***

Siguiendo a una dosis oral única de Metformina 500 mg en comprimidos de liberación prolongada (**Metinic Retard 500**), la concentración plasmática máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) se logra con un valor de mediana de 7 horas y un rango de 4 horas a 8 horas. Los niveles de los picos plasmáticos son aproximadamente 20% más bajos comparados con la misma dosis de Metformina 500 mg en comprimidos de liberación inmediata, sin embargo, la extensión de la absorción (medida mediante el área bajo la curva [AUC]) es similar en ambas formulaciones.

En el estado estacionario, el AUC y la  $C_{m\acute{a}x}$  son menos proporcionales a la dosis para **Metinic Retard 500** dentro del rango de 500 mg a 2000 mg administrados una vez al día.

Los niveles de los picos plasmáticos son aproximadamente 0,6, 1,1, 1,4, y 1,8 mcg/ml para las dosis una vez al día de 500, 1000, 1500, y 2000 mg, respectivamente. La extensión de la absorción de **Metinic Retard 500** (medida mediante el AUC) a partir de una dosis una vez al día de 2000 mg es similar a la misma dosis diaria total administrada como comprimidos de Metformina de 1000 mg dos veces por día. Después de la administración repetida de **Metinic Retard 500**, la Metformina no se acumula en plasma. La variabilidad de la  $C_{m\acute{a}x}$  y AUC de Metformina intra-sujeto a partir de **Metinic Retard 500** es comparable a la de Metformina 500.

Aunque la extensión de la absorción de Metformina (medida mediante AUC) a partir del comprimido de **Metinic Retard 500** aumentó aproximadamente un 50% cuando se administró con alimentos, no hubo efecto de los alimentos en la  $C_{m\acute{a}x}$  y en el tiempo en alcanzar la concentración plasmática máxima ( $T_{m\acute{a}x}$ ) de Metformina. Tanto las comidas altas como bajas en grasa tuvieron el mismo efecto en la farmacocinética de **Metinic Retard 500**.

#### ***Distribución***

La Metformina se une a las proteínas plasmáticas en forma no significativa, en contraste con las sulfonilureas, las cuales están unidas a proteínas en más del 90%. La Metformina se distribuye dentro de los eritrocitos, muy probablemente en función del tiempo. A las dosis clínicas habituales y los esquemas de dosificación de Metformina 500, las concentraciones plasmáticas del estado estacionario de Metformina se alcanzan dentro de las 24 a 48 horas y son generalmente  $<1 \mu\text{g/ml}$ . Durante los estudios clínicos controlados de Metformina 500, los niveles plasmáticos máximos de Metformina no excedieron de 5 mcg/ml, aún a dosis máximas.

### ***Metabolismo y eliminación***

Estudios en individuos normales con dosis única intravenosa demuestran que la Metformina es excretada sin cambios en la orina y no sufre metabolismo hepático (no se han identificado metabolitos en humanos) ni excreción biliar. La depuración renal (ver Tabla 1) es aproximadamente 3,5 veces mayor que la depuración de creatinina, lo cual indica que la secreción tubular es la ruta principal de eliminación de Metformina. Siguiendo a la administración oral, aproximadamente el 90% del fármaco absorbido es eliminado por vía renal dentro de las primeras 24 horas, con una vida media de eliminación del plasma de aproximadamente 6,2 horas. En sangre, la vida media de eliminación es aproximadamente 17,6 horas, sugiriendo que la masa eritrocitaria podría ser un compartimiento de distribución.

### **Poblaciones especiales**

#### ***Pacientes con Diabetes tipo 2***

En presencia de función renal normal, no hay diferencias entre la farmacocinética de dosis única o múltiple de Metformina entre pacientes con diabetes tipo 2 e individuos normales (ver Tabla 1), ni tampoco hay ninguna acumulación de Metformina en ninguno de los grupos a las dosis clínicas habituales.

La farmacocinética de **Metinic Retard 500** en pacientes con diabetes tipo 2 es comparable a la de adultos normales sanos.

#### ***Insuficiencia renal***

En pacientes con función renal disminuida (basado en la medida de la depuración de creatinina), la vida media en plasma y sangre de Metformina está prolongada y la depuración renal está disminuida en proporción a la disminución en la depuración de creatinina (ver Tabla 1; "ADVERTENCIAS").

#### ***Insuficiencia hepática***

No se han llevado a cabo estudios farmacocinéticos de Metformina en pacientes con insuficiencia hepática.

#### ***Geriatría***

Los datos limitados de estudios farmacocinéticos controlados de Metformina 500 en individuos mayores sanos sugieren que la depuración plasmática de Metformina está disminuida, la vida media está prolongada, y la  $C_{m\acute{a}x}$  está aumentada, comparado con individuos jóvenes sanos. A partir de estos datos, parece que el cambio en la farmacocinética de Metformina con el envejecimiento se explica primariamente por un cambio en la función renal (ver Tabla 1). El tratamiento con Metformina 500 y **Metinic Retard 500** no debe iniciarse en pacientes  $\geq 80$  años de edad a menos que la medida de la depuración de creatinina demuestre que la función renal no se encuentra reducida (ver "ADVERTENCIAS", "POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

**Tabla 1. Medias seleccionadas ( $\pm$  DE) de parámetros farmacocinéticos después de dosis orales únicas o múltiples de Metformina.**

Grupo de Individuos: dosis de Metformina <sup>a</sup> (número de sujetos)	C <sub>max</sub> <sup>b</sup> (µg/ml)	T <sub>max</sub> <sup>c</sup> (hs)	Depuración renal (ml/min)
Adultos sanos, no diabéticos			
500 mg dosis única (24)	1,03(±0,33)	2,75(±0,81)	600(±132)
850 mg dosis única (74) <sup>d</sup>	1,60(±0,38)	2,64(±0,82)	522(±139)
850 mg tres veces al día por 19 dosis <sup>e</sup> (9)	2,01(±0,42)	1,79(±0,94)	642(±173)
Adultos con diabetes tipo 2:			
850 mg dosis única (23)	1,48(±0,5)	3,32(±1,08)	491(±138)
850 mg tres veces al día por 19 dosis <sup>e</sup> (9)	1,90(±0,62)	2,01(±1,22)	550(±160)
Mayores <sup>f</sup> , adultos sanos no diabéticos			
850 mg dosis única (12)	2,45(±0,70)	2,71(±1,05)	412(±98)
Adultos con deterioro renal:			
850 mg dosis única			
Leve(CL <sub>cr</sub> <sup>g</sup> 61-90 ml/min)(5)	1,86(±0,52)	3,20(±0,45)	384(±122)
Moderado(CL <sub>cr</sub> 31-60 ml/min)(4)	4,12(±1,83)	3,75(±0,50)	108(±57)
Severo (CL <sub>cr</sub> 10-30 ml/min)(6)	3,93(±0,92)	4,01(±1,10)	130(±90)

<sup>a</sup> Todas las dosis administradas en ayunas excepto las primeras 18 dosis de los estudios de dosis múltiples.

<sup>b</sup> Concentración plasmática en el pico.

<sup>c</sup> Tiempo al pico de concentración plasmática.

<sup>d</sup> Resultados combinados (medias promedio) de cinco estudios: edad media 32 años (rango 23-59 años).

<sup>e</sup> Estudio cinético realizado siguiendo a la dosis 19 administrada en ayunas.

<sup>f</sup> Sujetos mayores, edad promedio 71 años (rango 65-81 años).

<sup>g</sup> CL<sub>cr</sub> = depuración de creatinina normalizada a una superficie corporal de 1,73 m<sup>2</sup>.

### Sexo

Los parámetros farmacocinéticos de Metformina no difirieron significativamente entre individuos normales y pacientes con diabetes tipo 2 cuando se analizaron de acuerdo al sexo (hombres=19, mujeres=16). En forma similar en estudios clínicos controlados en pacientes con diabetes tipo 2, el efecto antihiper glucemiante de Metformina de liberación prolongada fue comparable entre hombres y mujeres.

### Raza

No se llevaron a cabo estudios de los parámetros farmacocinéticos de Metformina de acuerdo a la raza. En estudios clínicos controlados de Metformina en pacientes con diabetes tipo 2, el efecto antihiper glucemiante fue comparable en blancos (n=249), negros (n=51) e hispánicos (n=24).

### Estudios clínicos

En un estudio clínico multicéntrico, doble ciego, controlado por placebo, que incluyó pacientes obesos con diabetes tipo 2 cuya hiper glucemia no estaba adecuadamente controlada con el manejo dietario solamente (glucosa plasmática en ayunas [GPA] de aproximadamente 240 mg/dl), el tratamiento con Metformina (hasta 2550 mg/día) por 29 semanas, produjo disminuciones medias netas significativas tanto en la glucosa plasmática en ayunas como en la postprandial (GPP) y en la Hemoglobina A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) de 59 mg/dl, 83 mg/dl, y 1,8%, respectivamente, comparado con el grupo placebo (ver Tabla 2).

**Tabla 2. Metformina vs. Placebo**
**Resumen de las medias de cambio con respecto al valor inicial\* en la glucosa plasmática en ayunas, la HbA<sub>1c</sub> y el peso corporal en la visita final (estudio de 29 semanas).**

	Metformina (n=141)	Placebo (n=145)	Valor de p
GPA (mg/dl)			
Basal	241,5	237,7	NS**
Cambio a la VISITA FINAL	-53,0	6,3	0,001
Hemoglobina A <sub>1c</sub> (%)			
Basal	8,4	8,2	NS**
Cambio a la VISITA FINAL	-1,4	0,4	0,001
Peso corporal (kg)			
Basal	91,1	93,4	NS**
Cambio a la VISITA FINAL	-0,45	-0,9	NS**

\* Todos los pacientes con terapia de dieta al inicio.

\*\* Estadísticamente no significativo.

Un estudio a doble ciego, controlado por placebo, de 29 semanas, de Metformina y glibenclamida solos y en combinación, fue conducido en pacientes obesos con diabetes de tipo 2 que habían fracasado en lograr un control adecuado de la glucemia durante la terapia con dosis máximas de glibenclamida (GPA basal de aproximadamente 250 mg/ml) (ver Tabla 3). Los pacientes randomizados a la rama combinada comenzaron la terapia con 500 mg de Metformina y 20 mg de glibenclamida. Al final de cada semana de las primeras cuatro semanas del estudio, a estos pacientes se les aumentaron sus dosis de Metformina en 500 mg si habían fracasado en alcanzar la glucosa plasmática en ayunas deseada. Después de la semana cuatro, dichos ajustes de dosis fueron hechos mensualmente, aunque a ningún paciente se le permitió exceder los 2500 mg de Metformina. Los pacientes en la rama de Metformina solo siguieron el mismo esquema de titulación. Al final del estudio, aproximadamente el 70% de los pacientes en el grupo de combinación estaban tomando 2000 mg de Metformina/20 mg de glibenclamida o 2500 mg de Metformina/20 mg de glibenclamida. Los pacientes randomizados a continuar con glibenclamida experimentaron empeoramiento del control de la glucemia, con aumentos medios en PGA, GPP, y HbA<sub>1c</sub> de 14 mg/dl, 3 mg/dl, y 0,2%, respectivamente. En contraste, aquellos randomizados a Metformina (hasta 2500 mg/día) experimentaron una ligera mejoría, con reducciones medias en GPA, GPP, y HbA<sub>1c</sub> de 1 mg/dl, 6 mg/dl, y 0,4% respectivamente. La combinación de Metformina y glibenclamida fue efectiva en reducir los niveles de GPA, GPP y HbA<sub>1c</sub> en 63 mg/dl, 65 mg/dl, y 1,7% respectivamente. Comparados con los resultados del tratamiento sólo con glibenclamida, las diferencias netas con el tratamiento de combinación fueron -77 mg/dl, -68 mg/dl, y -1,9%, respectivamente, (ver Tabla 3).

**Tabla 3. Terapia Combinada Metformina/Glibenclamida (comb) vs Monoterapia con glibenclamida (glib) o Metformina (met): Resumen de los Cambios Medios a partir del Valor Basal\* en Glucosa Plasmática en Ayunas (GPA), HbA<sub>1c</sub> y Peso Corporal a la Visita Final (estudio de 29 semanas).**

	Comb (n=213)	Glib (n=209)	met (n=210)	Valores de p		
				glib vs Comb	met vs Comb	met vs Glib
GPA (mg/dl) Basal	250,5	247,5	253,9	NS**	NS**	NS**
Cambio a la VISITA FINAL	-63,5	13,7	-0,9	0,001	0,001	0,025
Hemoglobina A <sub>1c</sub> (%) Basal	8,8	8,5	8,9	NS**	NS**	0,007
Cambio a la VISITA FINAL	-1,7	0,2	-0,4	0,001	0,001	0,001
Peso corporal (kg) Basal	91,6	92,0	92,5	NS**	NS**	NS**
Cambio a la VISITA FINAL	0,0	0,0	-3,6	0,011	0,001	0,001

\*Todos los pacientes con Glibenclamida, 20 mg/día, al inicio.

\*\*Estadísticamente no significativo.

La magnitud de la caída en la concentración de glucosa en ayunas siguiente a la instauración de la terapia con comprimidos de clorhidrato de Metformina fue proporcional al nivel de la hiperglucemia en ayunas. Los pacientes con diabetes tipo 2 con concentración de glucosa en ayunas mayores experimentaron mayores caídas en la glucosa plasmática y en la hemoglobina glicosilada.

En los estudios clínicos, Metformina, solo o en combinación con una sulfonilurea, disminuyó los niveles medios de triglicéridos en ayunas, colesterol total, colesterol LDL y no tuvo efectos adversos sobre los niveles de otros lípidos (ver Tabla 4).

**Tabla 4. Resumen de los Cambios Porcentuales Medios con Respecto al Valor Basal de las Principales Variables de Lípidos Séricos a la Visita Final (estudios de 29 semanas).**

	Metformina vs placebo		Glibenclamida /Metformina Combinados vs Monoterapia		
	Metformina (n=141)	Placebo (n=145)	Metformina (n=110)	Metformina / Glibenclamida (n=213)	Glibenclamida (n=209)
Colesterol total (mg/dl) Basal	211,0	212,3	213,1	215,6	219,6
Cambio medio % a la VISITA FINAL	-5%	1%	-2%	-4%	1%
Triglicéridos totales (mg/dl) Basal	236,1	203,5	242,5	215,0	266,1
Cambio medio % a la VISITA FINAL	-16%	1%	-3%	-8%	4%
Colesterol LDL (mg/dl) Basal	135,4	138,5	134,3	136,0	137,5
Cambio medio % a la VISITA FINAL	-8%	1%	-4%	-6%	3%
Colesterol HDL (mg/dl) Basal	39,0	40,5	37,2	39,0	37,0
Cambio medio % a la VISITA FINAL	2%	-1%	5%	3%	1%

En contraste con las sulfonilureas, el peso corporal de los individuos con Metformina tendió a permanecer estable o aún a disminuir de alguna manera (ver Tablas 2 y 3).

Un estudio a doble ciego, controlado por placebo de 24 semanas de Metformina más insulina vs insulina más placebo fue conducido en pacientes con diabetes tipo 2 que habían fracasado en lograr un control adecuado de la glucemia con insulina sola (ver Tabla 5). Los pacientes randomizados a recibir Metformina más insulina lograron una reducción en la HbA<sub>1c</sub> de 2,10% comparados con una reducción de 1,56% en la HbA<sub>1c</sub> lograda con insulina más placebo. La mejora en el control de la glucemia fue lograda a la visita final del estudio con 16% menos insulina, 93,0 U/día vs 110,6 U/día, Metformina más insulina vs insulina más placebo, respectivamente, p=0,04.

**Tabla 5: Resumen de los Cambios Medios con Respecto al Valor Basal en HbA<sub>1c</sub> y Dosis Diaria de Insulina para Metformina/Insulina Combinados vs Placebo/Insulina.**

	Metformina/insulina (n=26)	Placebo/Insulina (n=28)	Diferencia de Media ± DS del tratamiento.
Hemoglobina A <sub>1c</sub> (%) Basal	8,95	9,32	
Cambio a la VISITA FINAL	-2,10	-1,56	-0,54±0,43 <sup>a</sup>
Dosis de insulina (U/día) Basal	93,12	94,64	
Cambio a la VISITA FINAL	-0,15	15,93	-16,08±7,77 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Estadísticamente significativo utilizando análisis de covarianza con valor basal como covariable (p=0,04).

<sup>b</sup> Estadísticamente significativo para insulina (p=0,04).

Un segundo estudio a doble ciego, controlado por placebo (n=51), con 16 semanas de tratamiento randomizado, demostró que en pacientes con diabetes tipo 2 controlada con insulina por 8 semanas con un promedio de HbA<sub>1c</sub> de 7,46 ± 0,97%, la adición de Metformina mantuvo un control similar de la glucemia (HbA<sub>1c</sub> 7,15 ± 0,61 vs 6,97 ± 0,62 para Metformina más insulina y placebo más insulina, respectivamente) con 19% menos de insulina que al inicio (reducción de 23,68 ± 30,22 vs un aumento de 0,43 ± 25,20 unidades para Metformina más insulina y placebo más insulina, p<0,01). Además, este estudio demostró que la combinación de Metformina más insulina dio como resultado una reducción en el peso corporal de 1,36 ± 1,81 kilogramos, comparada con un aumento de 0,45 ± 2,72 kilogramos para placebo más insulina, p=0,01.

Un estudio a doble ciego, controlado por placebo, de Metformina bajo formulación de liberación prolongada tomada una vez al día con la comida de la noche, en pacientes con diabetes tipo 2 que había fracasado en alcanzar el control de la glucemia con dieta y ejercicio (HbA<sub>1c</sub> 7,0-10,0%, GPA 126-270 mg/dl). Los pacientes ingresados al estudio tenían una HbA<sub>1c</sub> basal media de 8,0% y una GPA basal media de 176 mg/dl. Después de 12 semanas de tratamiento, la HbA<sub>1c</sub> media había aumentado en 0,1% desde el valor basal y la GPA media había disminuido con respecto al valor en 2 mg/dl en el grupo placebo, comparado con una disminución en la HbA<sub>1c</sub> media de 0,6% y una disminución en la GPA media de 23 mg/dl en pacientes tratados con Metformina bajo formulación de liberación prolongada 1000 mg una vez al día. Subsiguientemente, la dosis de tratamiento se incrementó a 1500 mg una vez al día si la HbA<sub>1c</sub> era ≥7,0% pero <8,0% (los pacientes con HbA<sub>1c</sub> ≥8,0% fueron discontinuados del estudio). A la visita final (semana 24), la HbA<sub>1c</sub> media había aumentado 0,2% con respecto al valor basal en los

pacientes con placebo y disminuido 0,6% con Metformina bajo formulación de liberación prolongada.

Un estudio a doble ciego, controlado por placebo, de dosis-respuesta, de 16 semanas, de Metformina bajo formulación de liberación prolongada tomado una vez al día con la comida de la noche o dos veces al día con las comidas, en pacientes con diabetes tipo 2 que habían fracasado en alcanzar el control de la glucemia con dieta y ejercicio (HbA<sub>1c</sub> 7,0-11,0%, GPA 126-280 mg/dl). Los cambios en el control de la glucemia y el peso corporal se muestran en la Tabla 6.

**Tabla 6: Resumen de los Cambios Medios con Respecto al Valor Basal\* en HbA<sub>1c</sub>, Glucosa Plasmática en Ayunas, y Peso Corporal a la Visita Final (estudio de 16 semanas).**

	Metformina formulación de liberación prolongada					Placebo
	500 mg una vez al día	1000 mg una vez al día	1500 mg una vez al día	2000 mg una vez al día	1000 mg dos veces al día	
Hb A <sub>1c</sub> (%)	(n=115)	(n=115)	(n=111)	(n=125)	(n=112)	(n=111)
Basal	8,2	8,4	8,3	8,4	8,4	8,4
Cambio a la VISITA FINAL	-0,4	-0,6	-0,9	-0,8	-1,1	0,1
Valor de p <sup>a</sup>	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	-
GPA (mg/dl)	(n=126)	(n=118)	(n=120)	(n=132)	(n=122)	(n=113)
Basal	182,7	183,7	178,9	181,0	181,6	179,6
Cambio a la VISITA FINAL	-15,2	-19,3	-28,5	-29,9	-33,6	7,6
Valor de p <sup>a</sup>	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	-
Peso corporal (kg)	(n=125)	(n=119)	(n=117)	(n=131)	(n=119)	(n=113)
Basal	87,0	86,6	85,2	88,4	87,0	87,9
Cambio a la VISITA FINAL	-0,45	-0,45	0,0	-0,45	-0,90	-0,45
Valor de p <sup>a</sup>	NS**	NS**	NS**	NS**	NS**	-

\*Todos los pacientes en terapia de dieta al inicio

<sup>a</sup> Todas las comparaciones vs Placebo

\*\*Estadísticamente no significativo

Comparado con el placebo, la mejora en el control de la glucemia se vio en todos los niveles de dosis de Metformina bajo formulación de liberación prolongada y el tratamiento no estuvo asociado a ningún cambio significativo en el peso (ver "POSOLÓGIA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN").

Un estudio a doble ciego, randomizado, de 24 semanas, de Metformina bajo formulación de liberación prolongada tomada una vez al día con la comida de la noche, y comprimidos de clorhidrato de Metformina, tomado dos veces al día (con el desayuno y la comida de la noche), en pacientes con diabetes tipo 2 que habían sido tratados con Metformina 500 mg dos veces al día por al menos 8 semanas previo al ingreso en el estudio. La dosis de Metformina no había sido necesariamente titulada para lograr un nivel específico de control de glucemia previo al ingreso al estudio. Los pacientes calificaban para el estudio, si la HbA<sub>1c</sub> era ≤8,5% y la GPA era ≤200 mg/dl. Los cambios en el control de la glucemia y el peso corporal se muestran en la Tabla 7.



**Tabla 7: Resumen de los Cambios Medios con Respecto al Valor Basal\* en HbA<sub>1c</sub>, Glucosa Plasmática en Ayunas, y Peso Corporal a la semana 12 y a la Visita Final (estudio de 24 semanas).**

	Metformina 500 mg Dos Veces al Día	Metformina formulación de liberación prolongada	
		1000 mg Una Vez al Día	1500 mg Una Vez al Día
<b>Hemoglobina A<sub>1c</sub> (%)</b>	(n=67)	(n=72)	(n=66)
Basal	7,06	6,99	7,02
Cambio a las 12 semanas (IC 95%)	0,14 (-0,03;0,31)	0,23 (0,10;0,36)	0,04 (-0,08;0,15)
Cambio a la VISITA FINAL (IC 95%)	0,14 (-0,04;0,31)	0,27 (0,11;0,43)	0,13 (-0,02;0,28)
<b>GPA (mg/dl)</b>	(n=69)	(n=72)	(n=70)
Basal	127,2	131,0	131,4
Cambio a las 12 semanas (IC 95%)	12,9 (6,5;19,4)	9,5 (4,4;14,6)	3,7 (-0,4;7,8)
Cambio a la VISITA FINAL (IC 95%)	14,0 (7,0;21,0)	11,5 (4,4;18,6)	7,6 (1,0;14,2)
<b>Peso corporal (kg)</b>	(n=71)	(n=74)	(n=71)
Basal	95,2	91,6	87,0
Cambio a las 12 semanas (IC 95%)	0,0 (-0,4;1,5)	0,0 (0,0;2,0)	0,0 (-0,4;1,8)
Cambio a la VISITA FINAL (IC 95%)	0,0 (-0,4;2,2)	0,45 (-0,2;2,4)	0,0 (-0,4;2,0)

\* Todos los pacientes con 500 mg Metformina dos veces al día al inicio.

<sup>a</sup> n=68.

Después de 12 semanas de tratamiento, hubo un aumento en la HbA<sub>1c</sub> media en todos los grupos; el grupo de Metformina bajo formulación de liberación prolongada 1000 mg, el aumento con respecto al valor basal de 0,23% fue estadísticamente significativo (ver "POSOLOGÍA/DOSIFICACION – MODO DE ADMINISTRACIÓN").

Los cambios en los parámetros lipídicos en el estudio previamente descrito controlado por placebo, de dosis-respuesta para Metformina bajo formulación de liberación prolongada se muestran en la Tabla 8.

**Tabla 8: Resumen de los Cambios Porcentuales Medios con Respecto al valor Basal\* de las Principales Variables de Lípidos a la Visita Final (estudio de 16 semanas)**

	Metformina formulación de liberación prolongada					Placebo
	500 mg una v/día	1000 mg una v/día	1500 mg una v/día	2000 mg una v/día	1000 mg dos v/día	
<b>Colesterol total (mg/dl)</b>	(n=120)	(n=113)	(n=110)	(n=126)	(n=117)	(n=110)
Basal	210,3	218,1	214,6	204,4	208,2	208,6
Cambio medio % a la VISITA FINAL	1,0%	1,7%	0,7%	-1,6%	-2,6%	2,6%
<b>Triglicéridos totales (mg/dl)</b>	(n=120)	(n=113)	(n=110)	(n=126)	(n=117)	(n=110)
Basal	220,2	211,9	198,0	194,2	179,0	211,7
Cambio medio % a la VISITA FINAL	14,5%	9,4%	15,1%	14,9%	9,4%	10,9%

Colesterol LDL (mg/dl)	(n=119)	(n=113)	(n=109)	(n=126)	(n=117)	(n=107)
Basal	131,0	134,9	135,8	125,8	131,4	131,9
Cambio medio % a la VISITA FINAL	-1,4%	-1,6%	-3,5%	-3,3%	-5,5%	3,2%
Colesterol HDL (mg/dl) Basal	(n=120)	(n=108)	(n=108)	(n=125)	(n=117)	(n=108)
Basal	40,8	41,6	40,6	40,2	42,4	39,4
Cambio medio % a la VISITA FINAL	6,2%	8,6%	5,5%	6,1%	7,1%	5,8%

\* Todos los pacientes en terapia de dieta al inicio.

Los cambios en los parámetros lipídicos en el estudio previamente descrito de Metformina y Metformina bajo formulación de acción prolongada se muestran en la Tabla 9.

**Tabla 9: Resumen de los Cambios Medios Porcentuales con Respecto al Valor Basal\* en las Principales Variables de Lípidos a la Visita Final (estudio de 24 semanas).**

	Metformina 500 mg Dos v/día	Metformina formulación de liberación prolongada	
		1000 mg una v/día	1500 mg una v/día
Colesterol total (mg/dl)	(n=68)	(n=70)	(n=66)
Basal	199,0	201,9	201,6
Cambio medio % a la VISITA FINAL	0,1%	1,3%	0,1%
Triglicéridos totales (mg/dl)	(n=68)	(n=70)	(n=66)
Basal	178,0	169,2	206,8
Cambio medio % a la VISITA FINAL	6,3%	25,3%	33,4%
Colesterol LDL (mg/dl)	(n=68)	(n=70)	(n=66)
Basal	122,1	126,2	115,7
Cambio medio % a la VISITA FINAL	-1,3%	-3,3%	-3,7%
Colesterol HDL (mg/dl)	(n=68)	(n=70)	(n=65)
Basal	41,9	41,7	44,6
Cambio medio % a la VISITA FINAL	4,8%	1,0%	-2,1%

\* Todos los pacientes con Metformina 500 mg dos veces al día al inicio.

### POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

No hay un régimen de dosis fija para el manejo de la hiperglucemia en pacientes con diabetes de tipo 2 con **Metinic Retard 500** o cualquier otro agente farmacológico. La dosificación de **Metinic Retard 500** debe individualizarse sobre la base tanto de la efectividad como de la tolerancia, mientras no se excedan las dosis diarias máximas recomendadas. La dosis diaria máxima recomendada de **Metinic Retard 500** en adultos es 2000 mg.

**Metinic Retard 500** debe ser administrado generalmente una vez al día con la comida de la noche. **Metinic Retard 500** deben comenzarse a una dosis baja, con un escalamiento gradual de la dosis, para reducir los efectos colaterales gastrointestinales y para permitir la identificación de la dosis mínima requerida para el control adecuado de la glucemia del paciente.

Durante la iniciación del tratamiento y la titulación de la dosis (ver “POSOLOGÍA/ DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN, Esquema de Dosificación Recomendado”), la glucosa plasmática en ayunas debe utilizarse para determinar la respuesta terapéutica a **Metinic Retard 500** e identificar la dosis mínima efectiva para el paciente. Después de eso, la hemoglobina glicosilada debe medirse a intervalos de aproximadamente tres meses. La meta terapéutica debe ser disminuir los niveles de glucosa plasmática en ayunas y de hemoglobina glicosilada a lo normal o cercano a lo normal mediante el uso de la menor dosis efectiva de **Metinic Retard 500**, tanto cuando se utilizan como monoterapia como cuando se utilizan combinados con sulfonilureas o insulina. El monitoreo de la glucosa en sangre y la hemoglobina glicosilada también permitirá la detección de falla primaria, es decir, descenso inadecuado de los niveles de glucosa en sangre a la dosis máxima recomendada de medicación, y falla secundaria, es decir, pérdida de la respuesta adecuada de descenso de glucosa en sangre después de un período inicial de efectividad.

La administración a corto plazo de **Metinic Retard 500** puede ser suficiente durante períodos de pérdida transitoria del control en pacientes usualmente bien controlados con dieta solamente.

Los comprimidos de **Metinic Retard 500** deben ser tragados enteros y nunca triturados o masticados. Ocasionalmente, los componentes inactivos de **Metinic Retard 500** serán eliminados en las heces como una masa blanda, hidratada.

#### **Esquema de dosificación recomendado**

**Adultos:** En general, las respuestas clínicamente significativas no se ven a dosis menores de 1500 mg por día. Sin embargo se aconseja una dosis de inicio recomendada más baja y aumentar gradualmente la dosis para minimizar los síntomas gastrointestinales.

La dosis usual de inicio de **Metinic Retard 500** es 500 mg una vez al día, dado con las comidas. Los incrementos de dosis deben hacerse en aumentos de a 500 mg semanalmente, hasta un máximo de 2000 mg una vez al día, con la comida de la noche. Si no se logra el control de la glucemia con Metformina 2000 mg una vez al día, debe considerarse **Metinic Retard 500**, 1000 mg dos veces al día.

En un estudio randomizado, los pacientes que al momento eran tratados con Metformina fueron cambiados a Metformina bajo formulación de liberación prolongada. Los resultados de este ensayo sugieren que los pacientes que reciben Metformina pueden ser cambiados en forma segura a Metformina bajo formulación de liberación prolongada una vez al día a la misma dosis diaria total, hasta 2000 mg una vez al día. Siguiendo a un cambio desde Metformina a Metformina bajo formulación de liberación prolongada, el control de la glucemia debe ser monitoreado cuidadosamente y el ajuste de la dosis hecho en forma concordante. (ver “FARMACOCINÉTICA: Estudios Clínicos”)

La seguridad y efectividad de Metformina bajo formulación de liberación prolongada en pacientes pediátricos no han sido establecidas.

#### **Transferencia desde otra terapia antidiabética**

Cuando se transfieren pacientes desde agentes hipoglucemiantes orales estándares distintos de clorpropamida a **Metinic Retard 500**, generalmente no es necesario un período de transición. Cuando se transfieren pacientes desde clorpropamida, debe ejercerse cuidado durante las primeras dos semanas, debido a la retención prolongada de clorpropamida en el organismo, que conduce a superposición de los efectos de los fármacos y posible hipoglucemia.

### **Terapia concomitante con Metinic Retard 500 y Sulfonilureas orales en pacientes adultos.**

En pacientes que no han respondido por cuatro semanas a la dosis máxima de monoterapia con **Meticinic Retard 500** debe darse consideración a la adición gradual de sulfonilurea oral mientras se continúa con **Meticinic Retard 500** a la máxima dosis, aún si ha ocurrido previamente falla primaria o secundaria con la sulfonilurea. Los datos de interacción fármaco-fármaco clínica y farmacocinética están al momento disponibles sólo para Metformina más glibenclamida.

Con terapia concomitante de **Meticinic Retard 500** y sulfonilureas, el control deseado de la glucosa puede obtenerse mediante el ajuste de la dosis de cada fármaco. Con la terapia concomitante con **Meticinic Retard 500** y sulfonilurea, el riesgo de hipoglucemia asociada con la terapia con sulfonilurea continúa y podría aumentar. Deben tomarse precauciones apropiadas.

Si los pacientes no han respondido satisfactoriamente en uno a tres meses de terapia concomitante con la dosis máxima **Meticinic Retard 500** y la dosis máxima de una sulfonilurea oral, considerar alternativas terapéuticas que incluyan el cambio a insulina con o sin **Meticinic Retard 500**.

### **Terapia concomitante con Metinic Retard 500 e insulina en pacientes adultos.**

La dosis de insulina al momento debe ser continuada por sobre la iniciación de la terapia con **Meticinic Retard 500**. La terapia con **Meticinic Retard 500** debe iniciarse con 500 mg una vez al día en pacientes en terapia con insulina. Para pacientes que no responden adecuadamente, la dosis de **Meticinic Retard 500** debe aumentarse en 500 mg después de aproximadamente una semana y en 500 mg cada semana después de eso hasta que lograr un control adecuado de la glucemia. La dosis diaria máxima recomendada es 2500 mg para Metformina 500 mg comprimidos recubiertos y 2000 mg para **Meticinic Retard 500**. Se recomienda que la dosis de insulina sea disminuida en un 10% a un 25% cuando la concentración de glucosa plasmática en ayunas disminuya a menos de 120 mg/dl, en pacientes que reciben insulina concomitante con **Meticinic Retard 500**. Los ajustes adicionales deben individualizarse basados en la respuesta de disminución de la glucosa.

### **Poblaciones específicas de pacientes**

**Meticinic Retard 500** no se recomiendan para su uso en embarazo. **Meticinic Retard 500** no está recomendado en pacientes pediátricos por debajo de 17 años de edad.

La dosificación de inicio y de mantenimiento de **Meticinic Retard 500** debe ser conservadora en pacientes de edad avanzada, debido al potencial de una función renal disminuida en esa población. Cualquier ajuste de dosis debe basarse en una evaluación cuidadosa de la función renal. Generalmente, los pacientes ancianos, debilitados y mal nutridos no deben ser titulados a la dosis máxima de **Meticinic Retard 500**. El monitoreo de la función renal es necesario para ayudar en la prevención de acidosis láctica, particularmente en los mayores. (Ver "ADVERTENCIAS").

### **CONTRAINDICACIONES**

**Meticinic Retard 500** está contraindicado en pacientes con:

1. Enfermedad renal o disfunción renal (por ej., sugerido por niveles de creatinina  $\geq 1,5$  mg/dl [hombres],  $\geq 1,4$  mg/dl [mujeres] o depuración anormal de creatinina) lo cual también puede resultar de condiciones tales como colapso cardiovascular (shock), infarto agudo de miocardio y septicemia (ver "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES").

2. Hipersensibilidad conocida al clorhidrato de Metformina.
3. Acidosis metabólica aguda o crónica, incluyendo cetoacidosis diabética, con o sin coma. La cetoacidosis diabética debe ser tratada con insulina.

**Metinic Retard 500** debe discontinuarse temporalmente en pacientes sometidos a estudios radiológicos que incluyan la administración intravascular de materiales de contraste iodados, dado que el uso de tales materiales podría resultar en alteración aguda de la función renal (ver "PRECAUCIONES").

## **ADVERTENCIAS**

### **Acidosis Láctica**

La acidosis láctica es una complicación metabólica rara y severa que puede ocurrir debido a la acumulación de Metformina durante el tratamiento con **Metinic Retard 500**; cuando ésta ocurre, es fatal en aproximadamente el 50% de los casos.

La acidosis láctica puede también ocurrir en asociación con un número de condiciones fisiopatológicas, incluyendo diabetes mellitus, y cuando quiera que haya una hipoperfusión e hipoxemia tisular significativa. La acidosis láctica está caracterizada por niveles elevados de lactato en sangre ( $>5$  mmol/l), pH sanguíneo disminuido, trastornos electrolíticos con anión gap aumentado, y una relación lactato/piruvato aumentada. Cuando la Metformina está involucrada como la causa de acidosis láctica, se encuentran niveles plasmáticos de Metformina  $>5$  mcg/ml. La incidencia informada de acidosis láctica en pacientes que reciben clorhidrato de Metformina es muy baja (aproximadamente 0,03 casos/1000 pacientes-año, con aproximadamente 0,015 casos fatales/1000 pacientes-año). En más de 20.000 pacientes-año de exposición a Metformina en estudios clínicos, no hubo informes de acidosis láctica. Los casos informados han ocurrido primariamente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal significativa, incluyendo tanto enfermedad renal intrínseca como hipoperfusión renal, a menudo en el escenario de múltiples problemas médico/quirúrgicos concomitantes y medicaciones múltiples concomitantes. Los pacientes con falla cardíaca congestiva que requieren manejo farmacológico, en particular aquellos con falla cardíaca congestiva aguda o inestable, quienes se encuentran en riesgo de hipoperfusión e hipoxemia, tienen un riesgo aumentado de acidosis láctica. El riesgo de la acidosis láctica se incrementa con el grado de disfunción renal y la edad del paciente. El riesgo de la acidosis láctica puede, por lo tanto, ser significativamente disminuido mediante el monitoreo regular de la función renal en los pacientes que toman **Metinic Retard 500** y por el uso de las dosis efectivas mínimas de **Metinic Retard 500**. En particular, el tratamiento de los mayores debe acompañarse de un monitoreo cuidadoso de la función renal. El tratamiento con **Metinic Retard 500** no debe ser iniciado en pacientes  $\geq 80$  años de edad a menos que la medida de la depuración de creatinina demuestre que la función renal no está reducida, dado que estos pacientes son más susceptibles de desarrollar acidosis láctica. Además, **Metinic Retard 500** debe ser rápidamente suspendido en presencia de cualquier condición asociada con hipoxemia, deshidratación o sepsis. Dado que una función hepática deteriorada puede limitar significativamente la capacidad para depurar lactato, **Metinic Retard 500** debe generalmente ser evitado en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de enfermedad hepática. Los pacientes deben ser advertidos contra el consumo excesivo de alcohol, tanto agudo como crónico, cuando toman **Metinic Retard 500**, dado que el alcohol potencia los efectos del clorhidrato de Metformina sobre el metabolismo del lactato. Además, **Metinic Retard 500** debe ser discontinuado

temporalmente previo a cualquier estudio por radiocontraste intravascular y cualquier procedimiento quirúrgico (ver "PRECAUCIONES").

El inicio de la acidosis láctica es a menudo sutil, y se acompaña solamente de síntomas inespecíficos tales como malestar, mialgias, distrés respiratorio, aumento de la somnolencia y malestar abdominal inespecífico. Puede haber hipotermia, hipotensión y bradiarritmias resistentes asociadas con una acidosis más marcada. El paciente y el médico del paciente deben estar advertidos de la posible importancia de tales síntomas y el paciente debe estar advertido de notificar a su médico inmediatamente si éstos ocurren (ver "PRECAUCIONES"). **Metinic Retard 500** debe ser retirado hasta que la situación sea aclarada. Pueden resultar de utilidad los electrolitos séricos, cetonas, glucosa sanguínea y, si está indicado, pH sanguíneo, niveles de lactato y hasta niveles de Metformina en sangre. Una vez que un paciente está estabilizado en cualquier nivel de dosis de **Metinic Retard 500**, es poco probable que los síntomas gastrointestinales, que son comunes durante el inicio de la terapia, estén relacionados con el fármaco. La ocurrencia tardía de síntomas gastrointestinales podría deberse a acidosis láctica u otra enfermedad seria.

Los niveles de lactato plasmático venoso en ayunas por encima del límite normal superior pero menores a 5 mmol/l en pacientes que toman **Metinic Retard 500** no necesariamente indican acidosis láctica inminente y pueden ser explicados por otros mecanismos, tales como una diabetes pobremente controlada u obesidad, actividad física vigorosa, o problemas técnicos en la toma de muestra (ver "PRECAUCIONES").

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

La acidosis láctica es una emergencia médica que debe ser tratada en un marco hospitalario. En un paciente con acidosis láctica que está tomando **Metinic Retard 500**, el fármaco debe ser inmediatamente discontinuado y deben instalarse rápidamente medidas de soporte general. Debido a que el clorhidrato de Metformina es dializable (con una depuración de hasta 170 ml/min bajo buenas condiciones hemodinámicas), se recomienda la hemodiálisis urgente para corregir la acidosis y eliminar la Metformina acumulada. Dicho manejo a menudo da como resultado una rápida reversión de los síntomas y recuperación (ver "CONTRAINDICACIONES" y "PRECAUCIONES").

## PRECAUCIONES

### General

**Evolución macrovascular:** No hubo estudios clínicos que establecieran evidencia concluyente de reducción del riesgo macrovascular con Metformina de liberación prolongada o cualquier otro fármaco antidiabético.

**Monitoreo de la función renal:** Se sabe que la Metformina es sustancialmente excretada por el riñón, y el riesgo de acumulación de Metformina y acidosis láctica aumenta con el grado de deterioro de la función renal. Así, pacientes con niveles de creatinina sérica por encima del límite superior a lo normal para su edad no deben recibir **Metinic Retard 500**. En pacientes con edad avanzada, **Metinic Retard 500** deben ser cuidadosamente titulados para establecer la dosis mínima para un efecto glucémico adecuado, debido a que el envejecimiento se asocia con función renal disminuida. En pacientes mayores, particularmente en aquellos  $\geq 80$  años de edad, la función renal debe ser monitoreada regularmente y, generalmente, **Metinic Retard 500** no debe ser titulado a la dosis

máxima (ver “ADVERTENCIAS” y “POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACION”).

Antes del inicio de la terapia con **Metinic Retard 500** y después de eso al menos anualmente, debe evaluarse la función renal y asegurar que sea normal. En los pacientes en quienes se anticipa el desarrollo de disfunción renal, ésta debe evaluarse más frecuentemente y discontinuarse **Metinic Retard 500** si se presenta evidencia de deterioro renal.

**Uso de medicaciones concomitantes que pueden afectar la función renal o la disposición de la Metformina:** La(s) medicación(es) concomitante(s) que puede(n) afectar la función renal o producir un cambio hemodinámico significativo o que puede(n) interferir con la disposición de la Metformina, tales como fármacos catiónicos, que son eliminados por secreción tubular renal, debe(n) utilizarse con precaución (ver “PRECAUCIONES”, “Interacciones Medicamentosas”).

Estudios radiológicos que incluyeron el uso de materiales de contraste iodados (por ejemplo, urograma intravenoso, colangiografía intravenosa, angiografía, y escaneo por tomografía computada (TC) con material de contraste intravascular). Estudios de contraste intravascular con materiales iodados pueden conducir a alteración aguda de la función renal y han sido asociados con acidosis láctica en pacientes que reciben Metformina (ver “CONTRAINDICACIONES”). Además, en los pacientes a quienes se les planea realizar alguno de dichos estudios, **Metinic Retard 500** debe discontinuarse al momento o previo al procedimiento y suspender por 48 horas subsiguientes al mismo y reinstaurarse sólo luego de que la función renal haya sido reevaluada y se encuentre normal.

**Estados hipóxicos:** El colapso cardiovascular (shock) de cualquier causa, la falla cardíaca congestiva aguda, el infarto agudo de miocardio y otras condiciones caracterizadas por la hipoxemia han sido asociadas con acidosis láctica y pueden causar azoemia prerrenal. Cuando dichos eventos ocurren en pacientes en terapia con **Metinic Retard 500**, el fármaco debe ser rápidamente discontinuado.

**Procedimientos quirúrgicos:** La terapia con **Metinic Retard 500** debe ser suspendida temporalmente ante cualquier procedimiento quirúrgico, (excepto procedimientos menores no asociados con restricción en la ingesta de alimentos y líquidos) y no debe reinstaurarse hasta que la ingesta del paciente se haya reanudado y la función renal haya sido evaluada como normal.

**Ingesta de alcohol:** Se sabe que el alcohol potencia el efecto de la Metformina sobre el metabolismo del lactato. Por lo tanto, los pacientes deben ser advertidos contra la ingesta excesiva de alcohol, crónica o aguda, mientras recibe **Metinic Retard 500**.

**Función hepática deteriorada:** Dado que la función hepática deteriorada ha sido relacionada con algunos casos de acidosis láctica, **Metinic Retard 500** debe generalmente ser evitado en paciente con evidencia clínica o de laboratorio de enfermedad hepática.

**Niveles de vitamina B<sub>12</sub>:** En los estudios clínicos controlados de Metformina de 29 semanas de duración, se observó en aproximadamente el 7% de los pacientes una disminución a niveles subnormales de niveles previamente normales de vitamina B<sub>12</sub>, sin manifestaciones clínicas. Sin embargo, dicha disminución, posiblemente debida a interferencia con la absorción de la vitamina B<sub>12</sub> a partir del complejo B<sub>12</sub>-factor intrínseco, está muy raramente asociada con anemia y parece ser rápidamente reversible con la discontinuación de Metformina o la suplementación con vitamina B<sub>12</sub>. Se

aconseja la medición anual de los parámetros hematológicos en pacientes con **Metinic Retard 500** y cualquier anomalía aparente debe investigarse y manejarse apropiadamente (Ver "PRECAUCIONES", "Pruebas de Laboratorio").

Ciertos individuos (aquellos con ingesta o absorción inadecuada de calcio o vitamina B<sub>12</sub>) parecen estar predispuestos a desarrollar niveles subnormales de vitamina B<sub>12</sub>. En estos pacientes, pueden ser de utilidad las medidas de rutina de vitamina B<sub>12</sub> con intervalos de dos o tres años.

***Cambios en el estado clínico de pacientes con diabetes tipo 2 previamente controlada:***

Un paciente con diabetes de tipo 2 previamente bien controlada con **Metinic Retard 500** que desarrolla anomalías de laboratorio o enfermedad clínica (especialmente enfermedad vaga o pobremente definida) debe ser rápidamente evaluado para evidencia de cetoacidosis o acidosis láctica. La evaluación debe incluir electrolitos séricos y cetonas, glucosa sanguínea y si está indicado, pH sanguíneo, lactato, piruvato y niveles de Metformina. Si ocurre acidosis de cualquier forma, **Metinic Retard 500** debe ser detenido inmediatamente e iniciarse otras medidas correctivas apropiadas (ver "ADVERTENCIAS").

***Hipoglucemia:*** Bajo circunstancias habituales de uso, en pacientes que reciben solo **Metinic Retard 500**, no ocurre hipoglucemia, pero podría ocurrir cuando la ingesta calórica es deficiente, o durante el uso concomitante con otros agentes hipoglucemiantes (tales como sulfonilureas e insulina) o etanol.

Los pacientes ancianos, debilitados o malnutridos, y aquellos con insuficiencia adrenal o pituitaria o con intoxicación por alcohol son particularmente susceptibles a los efectos hipoglucemiantes. La hipoglucemia puede ser difícil de reconocer en los ancianos, y en personas que toman fármacos bloqueantes beta-adrenérgicos.

***Pérdida del control de la glucosa sanguínea:*** Cuando un paciente estabilizado en cualquier régimen está expuesto a estrés tal como fiebre, trauma, infección o cirugía, puede ocurrir una pérdida temporal del control de la glucemia. En tales momentos, puede ser necesario suspender **Metinic Retard 500** y administrar insulina temporalmente. **Metinic Retard 500** puede reinstaurarse después de que el episodio agudo sea resuelto.

La efectividad de los fármacos antidiabéticos en el descenso de la glucosa sanguínea a un nivel deseado disminuye en muchos pacientes a lo largo de un período de tiempo. Este fenómeno, el cual puede ser debido a la progresión de la enfermedad subyacente o a una respuesta disminuida al fármaco, se conoce como falla secundaria, para distinguirlo de la falla primaria, en la que el fármaco es inefectivo durante la terapia inicial. Si ocurriera falla secundaria con la monoterapia con **Metinic Retard 500** o sulfonilurea, la terapia combinada con **Metinic Retard 500** y sulfonilurea podría dar como resultado una respuesta.

Si ocurriera falla secundaria en la terapia combinada **Metinic Retard 500/sulfonilurea**, podría ser necesario considerar alternativas terapéuticas que incluyan el inicio de terapia con insulina.

**Pruebas de laboratorio**

La respuesta a todas las terapias para diabetes debe ser monitoreada por medidas periódicas de los niveles de glucosa y de hemoglobina glicosilada, con la meta de disminuir estos niveles hacia el rango normal. Durante la titulación inicial de la dosis, la glucosa en ayunas puede ser usada para determinar la respuesta terapéutica. Después de eso, tanto la glucosa como la hemoglobina glicosilada deben ser monitoreadas. Las



medidas de la hemoglobina glicosilada pueden ser especialmente útiles para la evaluación del control a largo plazo (ver “POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN”).

El monitoreo inicial y periódico de los parámetros hematológicos (por ej. hemoglobina/hematocrito e índices hematimétricos) y de la función renal (creatinina sérica) deben ser realizados al menos con una frecuencia anual. Aunque la anemia megaloblástica ha sido vista raramente con la terapia con Metformina, si es sospechada debe excluirse deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>.

### INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

**Glibenclamida:** En un estudio de interacción de dosis única en pacientes con diabetes tipo 2, la coadministración de Metformina y glibenclamida no dio como resultado ningún cambio en la farmacocinética ni en la farmacodinamia de Metformina. Se observaron disminuciones en el AUC y la C<sub>máx</sub> de glibenclamida, pero fueron altamente variables. La naturaleza de dosis única de este estudio y la falta de correlación entre los niveles de glibenclamida en sangre y los efectos farmacodinámicos, hace incierto el significado clínico de esta interacción (ver “POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN: Terapia concomitante con **Metinic Retard 500** y sulfonilurea oral en pacientes adultos”).

**Furosemida:** Un estudio de interacción farmacológica Metformina-furosemida de dosis única en individuos adultos saludables demostró que los parámetros farmacocinéticos de ambos compuestos fueron afectados por la coadministración. La furosemida aumentó la C<sub>máx</sub> en plasma y sangre de Metformina en un 22% y el AUC en sangre en un 15%, sin ningún cambio significativo en la depuración renal de Metformina. Cuando se administró con Metformina, la C<sub>máx</sub> y el AUC de furosemida fueron 31% y 12% más pequeños, respectivamente, que cuando se administró sola, y la vida media terminal disminuyó en un 32% sin ningún cambio significativo en la depuración renal de furosemida. No existe información disponible acerca de la interacción de Metformina y furosemida cuando se coadministran en forma crónica.

**Nifedipina:** Un estudio de interacción farmacológica Metformina-nifedipina de dosis única en voluntarios normales saludables demostró que la coadministración de nifedipina aumentó la C<sub>máx</sub> plasmática y el AUC de Metformina en un 20% y 9% respectivamente, y aumentó la cantidad excretada en la orina. El T<sub>máx</sub> y la vida media no fueron afectados. La nifedipina parece mejorar la absorción de Metformina. La Metformina tuvo efectos mínimos sobre la nifedipina.

**Fármacos catiónicos:** Los fármacos catiónicos (por ejemplo, amilorida, digoxina, morfina, procainamida, quinidina, quinina, ranitidina, triamtireno, trimetoprima o vancomicina) que son eliminados mediante secreción tubular renal, teóricamente tienen el potencial para interactuar con la Metformina al competir por los sistemas comunes de transporte tubular renal. Tal interacción ha sido observada entre Metformina y cimetidina oral en voluntarios normales en estudios de interacción de los fármacos Metformina y cimetidina tanto de dosis única como múltiple, con un 60% de aumento en las concentraciones del pico de Metformina en plasma y en sangre entera y un 40% de aumento en el AUC para Metformina en plasma y sangre entera. No hubo cambio en la vida media de eliminación en el estudio de dosis única. La Metformina no tuvo efectos sobre la farmacocinética de cimetidina. Aunque tales interacciones permanecen teóricas (excepto para cimetidina), se recomienda el monitoreo cuidadoso del paciente y el ajuste

de la dosis de **Metinic Retard 500** y/o el fármaco interferente en pacientes que están tomando medicaciones catiónicas que son excretadas por la vía del sistema secretor tubular proximal renal.

**Otros:** Ciertos fármacos tienden a producir hiperglucemia y pueden conducir a la falta de control de la glucemia. Estos fármacos incluyen las tiazidas y otros diuréticos, corticosteroides, fenotiazinas, productos tiroideos, estrógenos, anticonceptivos orales, fenitoína, ácido nicotínico, simpaticomiméticos, fármacos bloqueantes de los canales de calcio e isoniazida. Cuando tales fármacos son administrados a un paciente que recibe **Metinic Retard 500**, el mismo debe ser observado cuidadosamente para la pérdida del control de la glucosa sanguínea. Cuando tales fármacos son retirados de un paciente que recibe **Metinic Retard 500**, el paciente debe ser observado cuidadosamente para hipoglucemia.

En voluntarios sanos, la farmacocinética de Metformina y propranolol y de Metformina e ibuprofeno no fueron afectadas cuando se coadministraron en estudios de interacción de dosis única.

La Metformina se une a las proteínas del plasma en una proporción insignificante y es por esto menos probable que interactúe con fármacos de alta unión a proteínas como salicilatos, sulfonamidas, cloranfenicol y probenecid, en comparación con las sulfonilureas, las que se encuentran ampliamente unidas a proteínas plasmáticas.

#### **Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad**

Estudios de carcinogenicidad a largo plazo han sido realizados en ratas (duración de la dosificación de 104 semanas) y ratones (duración de la dosificación de 91 semanas) a dosis de hasta e incluyendo 900 mg/kg/día y 1500 mg/kg/día, respectivamente. Estas dosis son ambas aproximadamente cuatro veces la dosis máxima recomendada en humanos de 2000 mg basadas en comparaciones de área superficie corporal. No se encontró evidencia de carcinogenicidad con Metformina en ratones machos ni en hembras. En forma similar, no se observó potencial tumorigénico con Metformina en ratas machos. Hubo, sin embargo, una incidencia aumentada de pólipos benignos de estroma uterino en ratas hembras tratadas con 900 mg/kg/día.

No hubo evidencia de potencial mutagénico de Metformina en las siguientes pruebas in vitro: prueba de Ames (*S. typhimurium*), prueba de mutación de genes (células de linfoma de ratón) o pruebas de aberraciones cromosómicas (linfocitos humanos). Los resultados de la prueba de micronúcleos en ratón también fueron negativos.

La fertilidad de ratones machos o hembras no se vio afectada por Metformina cuando se administró a dosis tan altas como 600 mg/kg/día, lo cual es aproximadamente tres veces la dosis máxima recomendada en humanos basado en comparaciones de área de superficie corporal.

#### **Embarazo**

**Efectos teratogénicos:** Embarazo categoría B.

Información reciente sugiere fuertemente que los niveles anormales de glucosa en sangre durante el embarazo están asociados a una incidencia más alta de anomalías congénitas. La mayoría de los expertos recomiendan que se utilice insulina durante el embarazo para mantener los niveles de glucosa en sangre tan cercanos a lo normal como sea posible. Dado que los estudios de reproducción no siempre son predictivos de la respuesta humana, **Metinic Retard 500** no debe ser utilizado durante el embarazo a

menos que sean claramente necesarios. No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas con **Metinic Retard 500**. La Metformina no fue teratogénica en ratas y conejos a dosis de hasta 600 mg/kg/día. Esto representa una exposición de alrededor de dos y seis veces la dosis máxima recomendada en humanos de 2000 mg basado en comparaciones de área de superficie corporal para ratas y conejos, respectivamente. La determinación de las concentraciones fetales demostró una barrera placentaria parcial a la Metformina.

#### **Lactancia materna**

Los estudios en ratas lactantes muestran que la Metformina se excreta por la leche y alcanza niveles comparables a los del plasma. Estudios similares no han sido conducidos en madres en lactancia. Dado que puede existir un potencial para hipoglucemia en lactantes, debe tomarse una decisión sobre si discontinuar la lactancia o discontinuar el fármaco, tomando en cuenta la importancia del fármaco para la madre. Si se discontinúa **Metinic Retard 500**, y si la dieta sola es inadecuada para controlar la glucosa en sangre, debe considerarse la terapia con insulina.

#### **Uso pediátrico**

La seguridad y la efectividad de **Metinic Retard 500** en pacientes pediátricos no han sido establecidas.

#### **Uso geriátrico**

Los estudios clínicos controlados de Metformina no incluyeron números suficientes de pacientes mayores para determinar si responden en forma diferente a los pacientes más jóvenes, aunque otras experiencias clínicas informadas no han identificado diferencias entre las respuestas de los pacientes mayores y los más jóvenes. Se sabe que la Metformina es sustancialmente excretada por el riñón y dado que el riesgo de reacciones adversas serias al fármaco es mayor en pacientes con función renal deteriorada, **Metinic Retard 500** sólo debe ser utilizado en pacientes con función renal normal (ver "CONTRAINDICACIONES", "ADVERTENCIAS", y "Farmacología Clínica: Farmacocinética") debido a que el envejecimiento está asociado con función renal reducida, **Metinic Retard 500** debe ser utilizado con precaución a medida que la edad aumenta. Debe tenerse cuidado en la selección de la dosis y basarse en un monitoreo cuidadoso y regular de la función renal. Generalmente, los pacientes mayores no deben titularse hasta la dosis máxima de **Metinic Retard 500** (ver "ADVERTENCIAS" y "POSOLÓGIA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN").

#### **REACCIONES ADVERSAS**

En un estudio clínico a doble ciego, de Metformina en pacientes con diabetes tipo 2, un total de 141 pacientes recibieron terapia con Metformina (hasta 2550 mg/día) y 145 pacientes recibieron placebo. Las reacciones adversas informadas en más del 5% de los pacientes con Metformina y que fueron más comunes en los pacientes tratados con Metformina que en los tratados con placebo, se enumeran en la Tabla 10.

**Tabla 10. Reacciones Adversas más comunes (>5,0%) en un estudio clínico controlado por Placebo de monoterapia con Metformina\***

Reacción Adversa	Monoterapia con Metformina (n=141)	Placebo (n=145)
	% de pacientes	
Diarrea	53,2	11,7
Náuseas/vómitos	25,5	8,3
Flatulencia	12,1	5,5
Astenia	9,2	5,5
Indigestión	7,1	4,1
Molestias abdominales	6,4	4,8
Dolor de cabeza	5,7	4,8

\*Reacciones que fueron más comunes en los pacientes tratados con Metformina que en los tratados con placebo.

La diarrea condujo a la discontinuación de la medicación del estudio en 6% de los pacientes tratados con Metformina. Adicionalmente, las siguientes reacciones adversas fueron informadas en  $\geq 1,0$ - $\leq 5,0\%$  de los pacientes con Metformina y fueron más comúnmente informadas con Metformina que con placebo: heces anormales, hipoglucemia, mialgia, vértigo, disnea, trastornos en las uñas, rash, aumento de la sudoración, disgeusia, malestar torácico, escalofríos, síndrome gripal, rubor, palpitaciones.

En estudios clínicos realizados en pacientes con diabetes de tipo 2 con Metformina bajo formulación de liberación prolongada controlados activamente y por placebo. Las reacciones adversas informadas en más del 5% y que fueron más comunes que en los tratados con placebo, se enumeran en la Tabla 11.

**Tabla 11. Reacciones Adversas más comunes ( $>5,0\%$ ) en estudios clínicos controlados por Placebo de Metformina formulación de liberación prolongada\***

Reacción Adversa	Metformina formulación de liberación prolongada (n=781)	Placebo (n=195)
	% de pacientes	
Diarrea	9,6	2,6
Nauseas/Vómitos	6,5	1,5

\* Reacciones que fueron más comunes en los pacientes tratados con Metformina bajo formulación de liberación prolongada que en los tratados con placebo.

La diarrea condujo a la discontinuación de la medicación del estudio en 0,6% de los pacientes tratados con Metformina bajo formulación de liberación prolongada. Adicionalmente, las siguientes reacciones adversas fueron informadas en  $\geq 1,0$ - $\leq 5,0\%$  de los pacientes de Metformina bajo formulación de liberación prolongada y fueron más comúnmente informadas con Metformina bajo formulación de liberación prolongada que con placebo: dolor abdominal, constipación, distensión abdominal, dispepsia/acidez, flatulencia, mareos, dolor de cabeza, infección del tracto respiratorio superior, disgeusia.

#### **Pacientes pediátricos**

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

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

Ha ocurrido sobredosis con Clorhidrato de Metformina, incluyendo la ingesta de cantidades mayores a 50 gramos. Se informó hipoglucemia en aproximadamente el 10% de los casos, pero no se estableció asociación causal con el clorhidrato de Metformina. Se informó acidosis láctica en aproximadamente el 32% de los casos de sobredosis de Metformina (ver "ADVERTENCIAS"). La Metformina es dializable con una depuración de hasta 170 ml/min bajo buenas condiciones hemodinámicas. Por esto, la hemodiálisis puede ser de utilidad para eliminar el fármaco acumulado de pacientes en quienes se sospecha sobredosis de Metformina.

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

**Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez": (011) 4962-6666/2247**

**Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna) (011) 4300-2115**

**Hospital Nacional Profesor Dr. Alejandro Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777**

**PRESENTACIÓN:** Envases conteniendo 30, 60 y 100 comprimidos recubiertos de liberación prolongada de color celeste.

**Conservar el producto a una temperatura no mayor de 25° C. Mantener en su envase original.**

**AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, Metinic Retard 500 DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

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

**Fecha de última revisión:**

**Prospecto autorizado por la ANMAT. Disp. Nro.**



*Ética al servicio de la salud*

### **LABORATORIOS BAGÓ S.A.**

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico

Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. Psicólogo

9550/54.



*Firma Digital*

**HRÝCIUK Nadina Mariana**

**Co-Directora Técnica y Apoderada**

**Laboratorio Bagó S.A.**

**3051602484-0**

*Firma Digital*

**ECHEVERRIA Paula Fernanda**

**Apoderada**

**Laboratorios Bago S.A.**

**30516024840**



*Firma Digital*

**CHIALE Carlos Alberto**  
**Administrador Nacional**  
**Ministerio de Salud**

**ANMAT Tel.: (0221) 425-**



Buenos Aires, 30 DE ENERO DE 2014.-

**DISPOSICIÓN N° 782**

**ANEXO**

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

**CERTIFICADO N° 57353**

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

**1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO**

Razón Social: LABORATORIOS BAGO S.A.

N° de Legajo de la empresa: 6202

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: METINIC RETARD 500

Nombre Genérico (IFA/s): METFORMINA CLORHIDRATO

Concentración: 500,00 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO DE LIBERACIÓN  
PROLONGADA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



porcentual

<b>Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)</b>
METFORMINA CLORHIDRATO 500,00 mg

<b>Excipiente (s)</b>
ESTEARATO DE MAGNESIO 3,5 mg Núcleo
HIPROMELOSA 2208 64,5 mg Núcleo
POVIDONA 70,5 mg Núcleo
LACTOSA C.S.P. 700 mg Núcleo
OPADRY II YS 30-18056 WHITE 15,66 mg CUBIERTA 1
SACARINA SODICA 763,56 mcg CUBIERTA 1
AZUL BRILLANTE 13,05 mcg CUBIERTA 1
VAINILLINA 51 mcg CUBIERTA 1
OPADRY YS-1-7006 1,4 mg CUBIERTA 1

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC

Contenido por envase primario: 5 O 10 O 15 O 20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: No corresponde

Presentaciones: 30, 60 Y 100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde --- °C hasta 25 °C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EL PRODUCTO A UNA TEMPERATURA NO MAYOR DE 25°C. MANTENER EN SU ENVASE ORIGINAL

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: --- °C - --- °C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

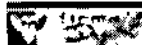
Tel. (+54-11) 4340-9800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA





Código ATC: A10BA02

Clasificación farmacológica: DROGAS DE USO EN DIABETES

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Metinic Retard 500 se indica como un coadyuvante de la dieta y el ejercicio para mejorar el control de la glucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Particularmente indicado en diabetes no insulino dependiente, en especial del obeso; diabetes insulino dependiente asociada a insulino terapia; insulino resistencia y en fracasos primarios y secundarios de las sulfonilureas. Metinic Retard 500 está indicado en pacientes adultos mayores de 17 años.

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
QUIMICA MONTELLIER S.A.	6280	VIRREY LINIERS 673	CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES -	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIOS BAGO S.A.	1193/12	CALLE 4 Nº 1429	LA PLATA -	REPÚBLICA ARGENTINA

##### b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
QUIMICA MONTELLIER S.A.	6280	VIRREY LINIERS 673	CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES -	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIOS BAGO S.A.	1193/12	CALLE 4 Nº 1429	LA PLATA -	REPÚBLICA ARGENTINA

##### c) Acondicionamiento secundario:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA





Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
QUIMICA MONTEPELLIER S.A.	6280	VIRREY LINIERS 673	CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES -	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIOS BAGO S.A.	1193/12	CALLE 4 N° 1429	LA PLATA -	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: METINIC RETARD 850

Nombre Genérico (IFA/s): METFORMINA CLORHIDRATO

Concentración: 850,00 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

<b>Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)</b>
METFORMINA CLORHIDRATO 850,00 mg

<b>Excipiente (s)</b>
ESTEARATO DE MAGNESIO 6 mg Núcleo
HIPROMELOSA 2208 110 mg Núcleo
POVIDONA 120 mg Núcleo
LACTOSA C.S.P. 1200 mg Núcleo
OPADRY YS-1-7006 5,6 mg CUBIERTA 1
OPADRY II YS 30-18056 WHITE 26,93 mg CUBIERTA 1
SACARINA SODICA 1,39 mg CUBIERTA 1
VAINILLINA 87,8 mcg CUBIERTA 1
AZUL BRILLANTE 43,9 mcg CUBIERTA 1

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC

Contenido por envase primario: 5 O 10 O 15 O 20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: No corresponde

Presentaciones: 30, 60 Y 100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1081AAD), CABA



PROLONGADA

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde --- °C hasta 25 °C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EL PRODUCTO A UNA TEMPERATURA NO MAYOR DE 25°C. MANTENER EN SU ENVASE ORIGINAL

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: --- °C - --- °C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: A10BA02

Clasificación farmacológica: DROGAS DE USO EN DIABETES

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Metinic Retard 850 se indica como un coadyuvante de la dieta y el ejercicio para mejorar el control de la glucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Particularmente indicado en diabetes no insulino dependiente, en especial del obeso; diabetes insulino dependiente asociada a insulino terapia; insulino resistencia y en fracasos primarios y secundarios de las sulfonilureas. Metinic Retard 850 está indicado en pacientes adultos mayores de 17 años.

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

d) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
QUIMICA MONTPELLIER S.A.	6280	VIRREY LINIERS 673	CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES -	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIOS BAGO S.A.	1193/12	CALLE 4 N° 1429	LA PLATA -	REPÚBLICA ARGENTINA

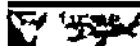
Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA





**e) Acondicionamiento primario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
QUIMICA MONTPELLIER S.A.	6280	VIRREY LINIERS 673	CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES -	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIOS BAGO S.A.	1193/12	CALLE 4 N° 1429	LA PLATA -	REPÚBLICA ARGENTINA

**f) Acondicionamiento secundario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
QUIMICA MONTPELLIER S.A.	6280	VIRREY LINIERS 673	CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES -	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIOS BAGO S.A.	1193/12	CALLE 4 N° 1429	LA PLATA -	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: METINIC 500

Nombre Genérico (IFA/s): METFORMINA CLORHIDRATO

Concentración: 500,00 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

<b>Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)</b>
METFORMINA CLORHIDRATO 500,00 mg

<b>Excipiente (s)</b>
-----------------------

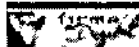
Tel: (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA





CARBOXIMETILCELULOSA RETICULADA 15 mg Núcleo  
ACIDO ESTEARICO 3,5 mg Núcleo  
ALMIDON DE MAIZ 50 mg Núcleo  
POVIDONA 40 mg Núcleo  
LACTOSA C.S.P. 700 mg Núcleo  
OPADRY II YS 30-18056 WHITE 14 mg CUBIERTA 1  
OPADRY YS-1-7006 3,5 mg CUBIERTA 1  
SACARINA SODICA 0,07 mg CUBIERTA 1

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC

Contenido por envase primario: 5 O 10 O 15 O 20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: No corresponde

Presentaciones: 30, 60 Y 100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Período de vida útil: 36 MESES

Forma de conservación: Desde --- °C hasta 25 °C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EL PRODUCTO A UNA TEMPERATURA NO MAYOR DE 25°C. MANTENER EN SU ENVASE ORIGINAL

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: --- °C - --- °C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: A10BA02

Clasificación farmacológica: DROGAS DE USO EN DIABETES

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Metiníc 500 se indica como un coadyuvante de la dieta y el ejercicio para mejorar el control de la glucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Particularmente indicado en diabetes no insulino dependiente, en especial del obeso; diabetes insulino dependiente asociada a insulino terapia; insulino resistencia

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1024AAD), CABA





y en fracasos primarios y secundarios de las sulfonilureas. Metinic 500 esta indicado en pacientes adultos y pediátricos (a partir de los 10 años inclusive).

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### g) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
QUIMICA MONTPELLIER S.A.	6280	VIRREY LINIERS 673	CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES -	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIOS BAGO S.A.	1193/12	CALLE 4 Nº 1429	LA PLATA -	REPÚBLICA ARGENTINA

##### h) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
QUIMICA MONTPELLIER S.A.	6280	VIRREY LINIERS 673	CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES -	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIOS BAGO S.A.	1193/12	CALLE 4 Nº 1429	LA PLATA -	REPÚBLICA ARGENTINA

##### i) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
QUIMICA MONTPELLIER S.A.	6280	VIRREY LINIERS 673	CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES -	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIOS BAGO S.A.	1193/12	CALLE 4 Nº 1429	LA PLATA -	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: METINIC RETARD 1000

Tel. (+54-11) 4346-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Céspedes 2151  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



Nombre Genérico (IFA/s): METFORMINA CLORHIDRATO

Concentración: 1000,00 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

<b>Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)</b>
--

METFORMINA CLORHIDRATO 1000,00 mg
-----------------------------------

<b>Excipiente (s)</b>
-----------------------

ESTEARATO DE MAGNESIO 7 mg Núcleo
HIPROMELOSA 2208 129 mg Núcleo
POVIDONA 141 mg Núcleo
LACTOSA C.S.P. 1400 mg Núcleo
OPADRY II YS 30-18056 WHITE 26,7 mg CUBIERTA 1
SACARINA SODICA 1,4 mg CUBIERTA 1
VAINILLINA 87 mcg CUBIERTA 1
OPADRY YS-1-7006 7 mg CUBIERTA 1

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC

Contenido por envase primario: 5 O 10 O 15 O 20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: No corresponde

Presentaciones: 30 Y 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde --- °C hasta 25 °C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EL PRODUCTO A UNA TEMPERATURA NO MAYOR DE 25°C. MANTENER EN SU ENVASE ORIGINAL

FORMA RECONSTITUIDA

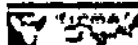
Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA





Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: --- °C - --- °C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: A10BA02

Clasificación farmacológica: DROGAS DE USO EN DIABETES

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Metinic Retard 1000 se indica como un coadyuvante de la dieta y el ejercicio para mejorar el control de la glucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Particularmente indicado en diabetes no insulino dependiente, en especial del obeso; diabetes insulino dependiente asociada a insulino terapia; insulino resistencia y en fracasos primarios y secundarios de las sulfonilureas. Metinic Retard 1000 está indicado en pacientes adultos mayores de 17 años.

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### j) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
QUÍMICA MONTPELLIER S.A.	6280	VIRREY LINIERS 673	CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES -	REPUBLICA ARGENTINA
LABORATORIOS BAGO S.A.	1193/12	CALLE 4 Nº 1429	LA PLATA -	REPUBLICA ARGENTINA

##### k) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
QUÍMICA MONTPELLIER S.A.	6280	VIRREY LINIERS 673	CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES -	REPUBLICA ARGENTINA

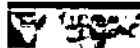
Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA





LABORATORIOS BAGO S.A.	1193/12	CALLE 4 N° 1429	LA PLATA -	REPÚBLICA ARGENTINA
------------------------	---------	-----------------	------------	---------------------

**I) Acondicionamiento secundario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
QUÍMICA MONTPELLIER S.A.	6280	VIRREY LINIERS 673	CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES -	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIOS BAGO S.A.	1193/12	CALLE 4 N° 1429	LA PLATA -	REPÚBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de Cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-0001-000011-12-8



CHIALE Carlos Alberto  
Administrador Nacional  
Ministerio de Salud  
ANMAT

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2151  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA