



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

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

DISPOSICIÓN Nº **0905**

BUENOS AIRES, **31** ENE 2014

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-016439-13-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma CRAVERI S.A.I.C. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para el producto ISLOTIN XR / METFORMINA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA, 500 mg; 750 mg; 1000 mg, autorizado por el Certificado Nº 33.397.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto Nº 150/92 y Disposiciones Nº: 5904/96, 2349/97 y Circular Nº 4/13.

Que a fojas 99 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y 1271/13.



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

DISPOSICIÓN N° 0905

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 13 a 46, e información para el paciente de fojas 73 a 93, desglosando de fojas 13 a 23 y 73 a 79, para la Especialidad Medicinal denominada ISLOTIN XR / METFORMINA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA, 500 mg; 750 mg; 1000 mg, propiedad de la firma CRAVERI S.A.I.C., anulando los anteriores.

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

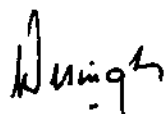
ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido,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

Expediente N° 1-0047-0000-016439-13-6

DISPOSICIÓN N°

0905

nc


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

PROYECTO DE PROSPECTO

ISLOTIN XR

METFORMINA 500, 750 y 1000 mg

Comprimidos recubiertos de liberación prolongada

Venta bajo receta

Industria Argentina

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada de ISLOTIN XR contiene:

Metformina clorhidrato 500,00 mg

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

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

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

Excipientes: Methocel K-100 170,0 mg; Kollidon VA 64 50,0 mg; Opadry II 85 (composición: alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco) 20,0 mg.

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

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

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Hipoglucemiante oral.

INDICACIONES

Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en adultos, particularmente en pacientes con sobrepeso, en los casos en los que la dieta indicada y el ejercicio físico no alcanzan para lograr un control glucémico adecuado.

Islotin XR puede utilizarse como monoterapia o en combinación con otros antidiabéticos orales, o con insulina.



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



ANDREA VENTRICE
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
Mat. 12.793

Propiedades farmacológicas

Propiedades farmacodinámicas

Código ATC: A10BA02: Hipoglucemiante oral.

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

La metformina puede actuar a través de 3 mecanismos:

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

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

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

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Islotin XR 500:

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



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



ANDREA VENTRICE
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
Mat. 12.793

es administrada en ayunas, la concentración plasmática máxima no es modificada ni retardada por el estado de ayuno. La absorción de Metformina no se modifica por la composición de los alimentos. No se observa acumulación después de la administración repetida de hasta 2000 mg de Metformina en comprimidos de liberación prolongada.

Islotin XR 750:

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

Islotin XR 1000:

Después de una única administración oral de un comprimido de Islotin XR 1000 mg junto con alimentos se alcanza una concentración plasmática pico media de 1214 ng/ml en un valor promedio de 5 horas y un rango de 4 a 10 horas.

Con una dosis de 1000 mg, Islotin XR 1000 ha demostrado ser bioequivalente a la metformina de liberación inmediata de 500 mg con respecto a la $C_{m\acute{a}x}$ y al AUC en individuos sanos que recibieron alimentos y en ayunas.

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

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

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

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

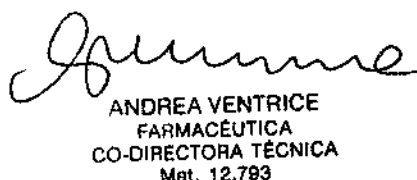
No se observa acumulación después de una administración repetida de 2000 mg de metformina como comprimidos de liberación prolongada.

Distribución

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



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



ANDREA VENTRICE
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
Mat. 12.793

Metabolismo

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

Eliminación

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

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

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN-MODO DE ADMINISTRACIÓN

La posología será establecida por el médico según el cuadro clínico. La dosis debe ser individualizada en base a la tolerancia y efectividad de tratamiento, el mismo debe iniciarse con dosis bajas e ir incrementándose en forma escalonada y gradual, para disminuir los efectos gastrointestinales y para encontrar la menor dosis efectiva. La dosis diaria máxima recomendada en adultos es de 2000 mg.

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

Los comprimidos de Islotin XR deben ser ingeridos enteros, no deben ser partidos.

Como posología de orientación se sugiere:

ISLOTIN XR 500


Monoterapia: la dosis usual de inicio es un comprimido por día, con la cena. La dosis puede incrementarse en 500 mg por semana, hasta un máximo de 2000 mg.

Cuando un paciente cambia de otra terapia oral a Islotin XR 500 no requiere de un período de transición, salvo en el caso de la Clorpropamida. Debe tenerse especial cuidado durante las dos primeras semanas, ya que puede prolongarse la retención de Clorpropamida en el organismo, llevando a una probable hipoglucemia (por sumatoria de efectos de ambas drogas).

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



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



ANDREA VENTRICE
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
Mat. 12.793

En casos de pacientes que no han logrado un adecuado control de su glucemia después de recibir durante 1 a 2 meses el tratamiento utilizando la dosis máxima de Islotin XR 500 y la dosis máxima de sulfonilurea, debe considerarse cambiar a insulino terapia, con o sin Islotin XR 500.

Combinación con insulina: la metformina y la insulina pueden utilizarse en terapia combinada para alcanzar un mejor control de la glucemia. La dosis usual de inicio de Islotin XR 500 es un comprimido por día, que se suma a las unidades de insulina que se estaban administrando al paciente. Si el paciente no responde adecuadamente al tratamiento es posible aumentar la dosis de Islotin XR 500 por semana hasta lograr el efecto deseado. La dosis diaria máxima recomendada es de 2000 mg.- Se recomienda disminuir la dosis de insulina un 10 a 25% cuando la glucemia en ayunas disminuya a niveles inferiores a 120 mg/dl.

ISLOTIN XR 750:

Monoterapia y combinación con otros antidiabéticos orales:

ISLOTIN XR 750 está destinado a pacientes que ya están siendo tratados con comprimidos de metformina (de liberación prolongada o inmediata) y que no han respondido satisfactoriamente.

La dosis de ISLOTIN XR 750 debe ser equivalente a la dosis diaria de comprimidos de metformina (liberación prolongada o inmediata) que estaba tomando el paciente con anterioridad. La dosis máxima recomendada para la formulación de 750 mg es de 1500 mg, administrada una vez al día con la cena.

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

En caso de asociación con otro hipoglucemiante (como por ejemplo sulfonilureas) se harán los ajustes de dosis necesarios para cada medicación en función de la respuesta del paciente.

Combinación con insulina:

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

ISLOTIN XR 1000:

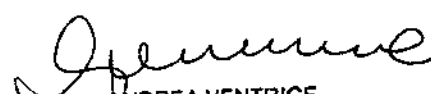
Monoterapia y combinación con otros antidiabéticos orales:

ISLOTIN XR 1000 debe administrarse en una única toma diaria con la cena. La dosis máxima recomendada es de 2 comprimidos diarios (2000 mg).

ISLOTIN XR 1000 está destinado al tratamiento de mantenimiento en pacientes tratados generalmente con 1000 mg o 2000 mg de clorhidrato de metformina. Al cambiar la medicación del paciente, la dosis diaria de Islotin XR deberá ser equivalente a la dosis diaria habitual de clorhidrato de metformina.



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



ANDREA VENTRICE
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
Mat. 12.793

En pacientes ya tratados con clorhidrato de metformina en una dosis superior a 2000 mg diarios, no se recomienda cambiar a Islotin XR.

En caso de asociación con otro hipoglucemiante (como por ejemplo sulfonilureas) se harán los ajustes de dosis necesarios para cada medicación en función de la respuesta del paciente.

Combinación con insulina:

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

Si con Islotin XR 500, 750 ó 1000 en una toma diaria y con una dosis máxima de 2000 mg diarios no se logra el control glucémico, se deberá considerar un esquema de dosificación en dos tomas diarias. Si éste fuera el caso se recomienda administrar ambas dosis junto con alimentos, con el desayuno y con la cena. Si aún así no se logra el control glucémico, se podrá cambiar a los pacientes a comprimidos estándar de clorhidrato de metformina hasta una dosis máxima de 3000 mg diarios.

En el caso de cambio desde otro antidiabético oral, el período de ajuste de dosis debe comenzar con Islotin XR 500, XR 750 ó XR 1000 según ha sido indicado previamente.

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

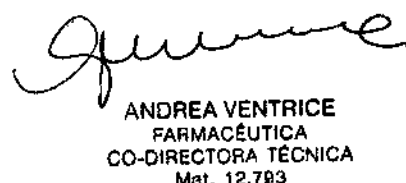
Niños: dado que no se dispone de información para esta población, se recomienda no administrar Islotin XR a los niños.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al clorhidrato de metformina o a alguno de los excipientes.
- Cetoacidosis diabética, precoma diabético.
- Insuficiencia o disfunción renal (clearance de creatinina < 60 ml/min).
- Condiciones agudas con el potencial de alterar la función renal, tales como:
 - deshidratación,
 - infección severa,
 - shock,
 - administración intravascular de medios de contraste iodados (ver "Advertencias y Precauciones especiales de empleo").
- Enfermedad aguda o crónica que pueda causar hipoxia tisular, tal como:



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



ANDREA VENTRICE
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
Mat. 12.783

- insuficiencia cardiaca o respiratoria,
- infarto de miocardio reciente
- shock
- Insuficiencia hepática, intoxicación aguda con alcohol, alcoholismo
- Lactancia (ver "Advertencias y Precauciones especiales de empleo")

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Acidosis láctica:

La acidosis láctica es una complicación metabólica poco frecuente, pero seria (alta mortalidad en ausencia de un tratamiento inmediato), que puede presentarse debido a una acumulación de metformina en el organismo. Se han registrado casos de acidosis láctica en pacientes que recibieron metformina, fundamentalmente en pacientes diabéticos con una insuficiencia renal significativa. La incidencia de la acidosis láctica puede y debería ser reducida mediante la evaluación, asimismo, de otros factores de riesgo, tales como una diabetes poco controlada, cetosis, ayuno prolongado, ingesta excesiva de alcohol, insuficiencia hepática y cualquier otra condición asociada con hipoxia.

Diagnóstico:

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

Función renal:

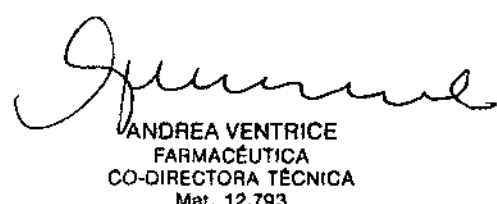
Dado que la metformina se excreta por vía renal, el clearance de creatinina (puede estimarse utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault) y/o los niveles de creatinina sérica deben determinarse antes de iniciar el tratamiento y luego en forma periódica:

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

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



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



ANDREA VENTRICE
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
Mat. 12.793

Administración de medios de contraste iodados:

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

Cirugía:

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

Otras precauciones:

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

NOTA IMPORTANTE

La cubierta externa del medicamento puede aparecer en la materia fecal como una masa blanda de aspecto parecido al comprimido, sin que esto signifique una alteración en la eficacia terapéutica del producto.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacciones

Combinaciones no recomendadas

Alcohol


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

- ayuno o desnutrición
- insuficiencia hepática.

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



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



ANDREA VENTRICE
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
Mat. 12.793

Agentes de contraste iodados

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

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

Asociaciones que requieren precaución para la administración

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

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

Embarazo y período de lactancia

Embarazo

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

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

Período de lactancia

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

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinarias

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



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



ANDREA VENTRICE
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
Mat. 12.793

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

Datos preclínicos de seguridad

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

REACCIONES ADVERSAS

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

Con metformina pueden presentarse los siguientes efectos indeseados.

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

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

- Trastornos del sistema nervioso

Comunes: trastornos del gusto.

- Trastornos gastrointestinales

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

- Trastornos cutáneos y subcutáneos

Muy raros: reacciones cutáneas tales como eritema, prurito, urticaria.

- Trastornos metabólicos y de nutrición

Muy raros:

Acidosis láctica (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

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


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

- Trastornos hepato biliares:

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



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



ANDREA VENTRICE
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
Mat. 12.793

SOBREDOSIFICACIÓN

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

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

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

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

PRESENTACIONES

ISLOTIN XR

Envase conteniendo 30 y 60 comprimidos de liberación prolongada.

Envases hospitalarios por 500 y 1000 comprimidos de liberación prolongada.

ISLOTIN XR 750 e ISLOTIN XR 1000

Envase conteniendo 30, 60, 90 comprimidos de liberación prolongada.

Envases hospitalarios por 250, 500 y 1000 comprimidos de liberación prolongada.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - ANMAT.

Certificado N° 33.397.

Director Técnico: Eduardo D. Rodríguez. Farmacéutico.

CRAVERI S.A.I.C.

Arengreen 830 - (C1405CYH) Ciudad de Buenos Aires.

Tel.: 5453-4555 - Fax: 5453-4505

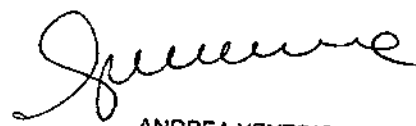
www.craveri.com.ar

info@craveri.com.ar

Última fecha de revisión: / /



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



ANDREA VENTRICE
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
Mat. 12.793

PROSPECTO CON INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

ISLOTIN XR

Metformina 500, 750 y 1000 mg

Comprimidos recubiertos de liberación prolongada

Venta bajo receta

Industria Argentina

Por favor lea atentamente este recuadro porque contiene información importante para usted

- Este producto sólo se puede obtener mediante venta bajo receta. Por lo tanto usted debe consultar con su médico antes de comprarlo o utilizarlo.
- No pierda esta información porque podría necesitar volver a leerla.
- Ante cualquier duda debe consultar con su médico y/o farmacéutico.
- Consulte con su médico si no logra un adecuado control de los niveles de glucosa en sangre luego de 15 días de usar el producto.
- Consulte con su médico si se considera que el medicamento le está generando algún tipo de malestar o daño.
- Si tiene dudas sobre el producto y su médico no pudo resolverlas por favor llame a CRAVERI SAIC: 0800-666-1026 o llame a ANMAT responde: 0800-333-1234. Alternativamente puede completar la ficha de consulta de la página de ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

Índice de la información contenida en este prospecto:

1. ¿Qué es y qué contiene Islotin XR®?
2. ¿Para qué se usa Islotin XR®?
3. ¿Cuándo no debería tomar Islotin XR®?
4. ¿Cómo tengo que tomar Islotin XR®?
5. ¿Cuándo debería dejar de tomar Islotin XR®?
6. ¿Cuáles son las posibles reacciones secundarias o cosas no deseadas que podrían pasarme con el uso de Islotin XR®?
7. ¿Cómo debo guardar o almacenar Islotin XR®?
8. ¿Qué debo hacer en caso de intoxicación o en caso de haber tomado una cantidad mayor a la indicada por el médico?



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



ANDREA VENTRICE
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
Mat. 12.793

1. ¿Qué es y qué contiene Islotin XR®?

Islotin XR® es un medicamento hipoglucemiante (disminuye la cantidad de azúcar en sangre) que se utiliza para el tratamiento crónico de la diabetes tipo II (diabetes del adulto o diabetes que no se debe a la falta de insulina) y que se comercializa en forma de comprimidos recubiertos de liberación prolongada (el efecto dura 24 horas).

Islotin XR 500 contiene 500 mg de metformina clorhidrato, methocel K-100 M 385,0 mg, Methocel K-4M 110,0 mg, celulosa microcristalina (Avicel PH 101) 66,5 mg, povidona K-30 33,0 mg, estearato de magnesio 5,5 mg, lay-AQ HL 15457T 32,64 mg, polietilenglicol 6000 0,36 mg.

Islotin XR 750 contiene 750 mg de metformina clorhidrato, Methocel K-100 170,0 mg; Kollidon VA 64 50,0 mg; Alcohol etílico 0,1 ml; Opadry II 85 (composición: alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco) 20,0 mg.

Islotin XR 1000 contiene 1000 mg de metformina clorhidrato, Methocel K-100 265,0 mg; Kollidon VA 64 52,0 mg; Opadry II 85 (composición: alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco) 30,0 mg.

Islotin XR® 500 se comercializa en envases conteniendo 30, 60, 500 y 1000 comprimidos recubiertos de liberación prolongada, siendo los dos últimos para uso hospitalario exclusivo.

Islotin XR® 500 e Islotin XR® 750 se comercializa en envases conteniendo 30, 60, 90, 250, 500 y 1000 comprimidos recubiertos de liberación prolongada, siendo los tres últimos para uso hospitalario exclusivo

2. ¿Para qué se usa Islotin XR®?

Islotin XR® es un medicamento en forma de comprimidos que se usa para el tratamiento de la diabetes tipo II (diabetes del adulto o diabetes que no se debe a la falta de insulina) cuando la dieta y el ejercicio no son suficientes para el control de los niveles de glucosa (azúcar) en sangre. Islotin XR® se recomienda para el tratamiento de la diabetes en todo tipo de pacientes pero especialmente en aquellas personas con sobrepeso. Islotin XR® puede utilizarse solo o asociado con otros medicamentos hipoglucemiantes para el mejor control de la glucemia (cantidad de azúcar en sangre).

3. ¿Cuándo no debería tomar Islotin XR®?

No tome Islotin XR®:

- Si usted es alérgico (sensible) a la metformina o a cualquiera de los demás componentes del medicamento,
- Si usted tiene enfermedades o problemas de riñón o de hígado,
- Si usted tiene diabetes no controlada o si ha tenido problemas tales como hiperglucemia grave (niveles muy altos de glucosa en sangre) o cetoacidosis. La



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



ANDREA VENTRICE
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA.
Mat. 12.793

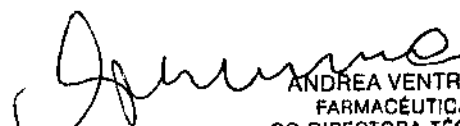
cetoacidosis es un trastorno en el cual unas sustancias llamadas "cuerpos cetónicos" se acumulan en la sangre. Los síntomas de la cetoacidosis incluyen dolor de estómago, respiración rápida y profunda, somnolencia y a veces olor inusual a frutas en el aliento (olor a manzana).

- Si usted ha perdido demasiada agua de su organismo (deshidratación), por ejemplo a causa de una diarrea de larga duración o intensa, o si ha vomitado varias veces seguidas. La deshidratación puede desencadenar problemas renales, lo que puede ponerle en peligro de desarrollar acidosis láctica (trastorno severo de todo el organismo por acumulación de ácido láctico).
- Si usted sufre una infección grave, por ejemplo, una infección que afecte a sus pulmones, a los bronquios o los riñones. Las infecciones graves pueden desencadenar problemas renales, lo que puede ponerle en peligro de desarrollar acidosis láctica,
- Si usted recibe tratamiento para la insuficiencia cardíaca o si ha sufrido recientemente un infarto, si tiene problemas graves con la circulación sanguínea (por ejemplo insuficiencia cardíaca) o si tiene dificultades para respirar. Esto puede dificultar el suministro de oxígeno a los tejidos, lo que puede ponerle en peligro de desarrollar acidosis láctica,
- Si usted bebe una cantidad abundante de alcohol. Tomar alcohol puede aumentar el riesgo de acidosis láctica sobre todo en personas con problemas hepáticos, deshidratación o desnutrición,
- Si usted está amamantando,
- Si usted está embarazada o planea estarlo,
- Si usted está usando otros medicamentos. Siempre informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta porque podría ser necesario modificar la dosis de metformina. Ejemplos de medicamentos que no debe ser usados sin consejo médico son:

- Corticosteroides o corticoides (usados para tratar varias afecciones, como alergias, inflamaciones intensas de la piel, urticaria o el asma),
- Agonistas beta-2, como salbutamol o terbutalina (usados para tratar el asma),
- Diuréticos (usados para eliminar agua del organismo al producir más orina),
- Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (usados para tratar una variedad de enfermedades del corazón y de los vasos sanguíneos, como la hipertensión arterial y la insuficiencia cardíaca).
- Otros medicamentos para tratar la diabetes (como las sulfonilureas, la insulina o las glinidas) pueden causar hipoglucemia (descenso brusco de



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



ANDREA VENTRICE
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
Mat. 12.793

los niveles de azúcar en sangre) y el usar metformina aumenta el riesgo. Si usted presenta síntomas de hipoglucemia, como debilidad, mareos, aumento de la sudoración, aumento de la frecuencia de los latidos cardiacos, trastornos de la visión o dificultad para concentrarse, intente comer o beber algo que contenga azúcar y pida ayuda a un familiar y consulte con su médico tan rápido como sea posible

- Si usted necesita hacer un estudio diagnóstico que requiera de una inyección en sangre de medios de contraste que contengan yodo, por ejemplo para exploraciones como radiografías o tomografías, debe dejar de tomar metformina durante un tiempo determinado, antes y después de la exploración.

4. ¿Cómo debo tomar Islotin XR®?

Usted debe tomar Islotin XR® de acuerdo a la recomendación de su médico. La dosis habitual es un (1) comprimido recubierto por día. El comprimido se debe tomar entero (no masticar, romper ni disolver) con un vaso de agua por la noche junto con la comida o antes de acostarse.

Si usted se olvidó de tomar un comprimido un día no debe tomar dos comprimidos el día siguiente para tratar de compensar la dosis olvidada (si lo hace puede sufrir de hipoglucemia severa).

La dosis inicial de tratamiento es 500 mg en una sola toma diaria por la noche antes o después de la comida y luego se irá ajustando la cantidad cada 15 días. El ajuste de la dosis se realizará de acuerdo con la respuesta del paciente hasta llegar a la dosis terapéuticamente óptima o hasta alcanzar una dosis máxima recomendada de 2000 mg por día en una sola toma. La dosis final e inicial dependerá de que el médico indique tomar el medicamento solo o asociado con otras drogas para el tratamiento de la diabetes.

Es posible que el médico le indique tomar una dosis mayor de inicio. Esto dependerá de que usted haya estado o no tratado con otros medicamentos hipoglucemiantes.

También es probable que el médico aumente o disminuya la dosis no solo en función de los resultados terapéuticos sino también ante la necesidad de tratamiento con alguno de los medicamentos que pueden alterar los niveles sanguíneos de la metformina (corticoides, diuréticos, antihipertensivos, antiasmáticos).

5. ¿Cuándo debo dejar de tomar Islotin XR®?

Usted debe dejar de tomar Islotin XR® si luego de iniciado el tratamiento no hay un descenso importante en los niveles de glucemia dentro de los primeros 15 días. Siempre consulte con su médico antes de interrumpir la toma.

Es importante que deje de tomar el medicamento si usted nota o le parece que el medicamento le está produciendo alguna cosa rara o molestia. Consulte



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



ANDREA VENTRICE
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
Mbt. 12.793

inmediatamente con su médico.

No tome metformina 48 horas antes y 48 horas después de cualquier intervención quirúrgica (cirugía). El control de la glucemia antes y después de la cirugía se hará con insulina conforme a las recomendaciones de su médico de cabecera.

6. **¿Cuáles son las posibles reacciones secundarias o cosas no deseadas que podrían pasarme con el uso de Islotin XR®**

Las reacciones secundarias o cosas no deseadas más frecuentes que le pueden pasar luego de la ingesta de Islotin XR® son:

1- Problemas digestivos, como náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y pérdida del apetito. Estos efectos adversos, sobre todo la diarrea, ocurren con mayor frecuencia al empezar el tratamiento. Si los síntomas continúan luego de 7 días, interrumpa el tratamiento y consulte a su médico.

Otros efectos adversos frecuentes son: cambios en el sentido del gusto.

Entre los efectos adversos muy raros (que afectan a menos de 1 de cada 10.000 pacientes) se encuentran:

1- Reacciones cutáneas, como enrojecimiento de la piel (eritema), picazón o una erupción con picazón (urticaria),

2- Anemia por concentración baja de vitamina B12 en la sangre,

3- Hipoglucemia (sobre todo cuando se asocia metformina a otros antidiabéticos).

Otros efectos adversos poco frecuentes son: alteración de la función hepática o hepatitis (inflamación del hígado; esto puede causar cansancio, pérdida del apetito, pérdida de peso, con o sin coloración amarillenta de la piel o del blanco de los ojos). Si esto le ocurre a usted, deje de tomar este medicamento.

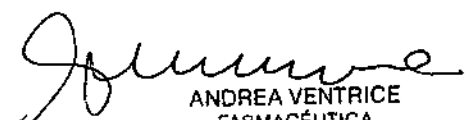
La reacción adversa más grave y poco frecuente es:

Acidosis Láctica: la acidosis láctica es una complicación o reacción adversa por el uso de metformina que se puede observar muy raramente pero es altamente peligrosa para la vida del paciente. Los síntomas de la acidosis láctica son vómitos, dolor abdominal con retortijones, calambres musculares, sensación de malestar con cansancio intenso y aumento de la frecuencia respiratoria con dificultad para respirar. Consulte inmediatamente a su médico o llame a un familiar o al servicio de emergencias.

El riesgo de acidosis láctica es mayor en pacientes ancianos, pacientes desnutridos, pacientes con enfermedad renal o hepática, paciente en condición de ayuno prolongado.



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



ANDREA VENTRICE
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
Mat. 12.793



Nota Importante:

La cubierta externa del medicamento puede aparecer en la materia fecal como una masa blanda de aspecto parecido al comprimido. Esto es normal en muchos pacientes y no significa que el medicamento no sea efectivo o pierda alguna de sus propiedades por no haberse disuelto completamente. La cubierta del gelatina se hace presente en materia fecal pero usted debe tener la tranquilidad de saber que todo el medicamento se ha disuelto correctamente en su intestino y que se ha absorbido la cantidad correcta del medicamento. No se trata de ningún tipo de reacción adversa o inesperada.

7. ¿Cómo debo guardar o almacenar Islotin XR®?

El medicamento no requiere de condiciones especiales de guardado o almacenado pero se recomienda un lugar fresco (menos de 30 grados) y seco lejos del alcance de los niños.

Recuerde que este medicamento no puede ser usado luego de la fecha de vencimiento. La fecha de vencimiento del envase hace referencia al último día del mes de vencimiento y sólo hasta ése día se puede consumir el medicamento.

8. ¿Qué debo hacer en caso de intoxicación o en caso de haber tomado una cantidad mayor a la indicada por el médico?

En cualquiera de los casos debe consultar inmediatamente con su médico o dirigirse a alguno de los centros especializados en el manejo de intoxicaciones que se mencionan a continuación:

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

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

Hospital de Niños Pedro de Elizalde: (011) 4300-2115.

Hospital Fernández: (011) 4801-5555.

Optativamente, otros centros de intoxicaciones.

Aún después de la ingestión de dosis de hasta 85 gramos (80 o más veces la dosis recomendada) de metformina no se ha reportado hipoglucemia, pero en tales circunstancias sí se han presentado casos de acidosis láctica. La acidosis láctica es una emergencia médica y debe ser tratada en el hospital. El método más efectivo para eliminar el lactato y la metformina es la hemodiálisis.


MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede


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




ANDREA VENTRICE
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
Mat. 12.793



0905



repetirse sin una nueva receta.

No utilizar el medicamento luego de la fecha de vencimiento.

Ante cualquier duda consulte con su médico y/o farmacéutico.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - ANMAT.

Certificado N° 33.397.

Director Técnico: Eduardo D. Rodríguez, Farmacéutico.

CRAVERI S.A.I.C.

Arengreen 830 - (C1405CYH) Ciudad de Buenos Aires.

Tel.: 5453-4555 - Fax: 5453-4505

www.craveri.com.ar

info@craveri.com.ar

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

ANDREA VENTRICE
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
Mat. 12.793